

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

**ARGUMENTAIRE**

# Prise en charge thérapeutique des patients atteints de condylomes ano- génitaux

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés dans le descriptif de la publication et détaillés dans l'argumentaire scientifique.


Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Prise en charge thérapeutique des patients atteints de condylomes ano-génitaux</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
<b>Objectif(s)</b>	Actualisation de la prise en charge des condylomes ano-génitaux
<b>Cibles concernées</b>	<p>Patients concernés par le thème : adulte (<math>\geq 18</math> ans) immunocompétent et immunodéprimé, femme enceinte, enfant et adolescent (<math>\geq 12</math> ans).</p> <p>Professionnels concernés par le thème : professionnels de santé (dermatologues, médecins généralistes, urgentistes, gynécologues, pédiatres, sage-femmes, oncologues, néphrologues, internistes, infectiologues, infirmiers, gastro-entérologues ...), centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, associations de patients et tout autre professionnel de santé concernant par la prise en charge de patients présentant un condylome ano-génital.</p> <p>Ces recommandations concernent les professionnels qui exercent à l'hôpital, en clinique et en secteur libéral.</p>
<b>Demandeur</b>	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)   Maladies infectieuses émergentes
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS   MIE), Dr Sébastien Fouéré (CNS, ANRS   MIE), Pr Antoine Bertolotti (CNS, ANRS   MIE), M Alexandre Pitard (HAS)
<b>Recherche documentaire</b>	M Aurélien Dancoisne (HAS)
<b>Auteurs</b>	Maëva Boyer, Manon Boyer, Elisa Joly, Kevin Diallo, Sébastien Fouéré, Sébastien Hantz, Antoine Bertolotti
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du <a href="#">guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts</a> de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « <a href="#">Transparence-Santé</a> » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages liés aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « <a href="#">Transparence-Santé</a> » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
<b>Validation</b>	Version du 14 novembre 2024
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – novembre 2024 – ISBN : 978-2-11-172685-7

# Sommaire

---

<b>Préambule</b>	<b>6</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>8</b>
1.1. Données épidémiologiques	8
1.2. Physiopathologie	8
1.3. Diagnostic	8
1.3.1. Diagnostic clinique	8
1.3.2. Diagnostics différentiels	9
1.4. Aspect médico-économique	9
<b>2. Les thérapeutiques dans le traitement des condylomes</b>	<b>10</b>
2.1. Cryothérapie	10
2.2. Podophyllotoxine	18
2.3. Imiquimod	28
2.4. Chirurgie	37
2.5. Electrochirurgie	40
2.6. Laser CO2	45
2.7. Autres lasers	52
2.8. Les traitements ablatifs	56
2.9. TCA (acide trichloracétique)	59
2.10. 5FU (5-fluorouracile) à 5%	65
2.11. Hydroxyde de potassium (KOH)	70
2.12. Photothérapie dynamique	73
2.13. Acide Citrique / Acide Nitrique	80
2.14. Vaccination BCG	82
2.15. Bléomycine	84
2.16. Cantharidine	85
2.17. Cidofovir	87
2.18. Extrait d'ail	90
2.19. Formaldéhyde à 5%	91
2.20. Idoxuridine	91
2.21. Inosine	94
2.22. Interféron	96
2.23. Lévamisole	109
2.24. Peroxyde d'hydrogène à 40%	110
2.25. Mébutate d'ingénol	112
2.26. Pidotimod et vitamine C	114
2.27. PHMB (polyhexaméthylène biguanide) crème	116

2.28. Polyphénol à 10-15% (sinécatechines)	118
2.29. Rétinoïdes	125
2.30. Vaccination et immunothérapie	129
2.31. Zinc	135
<b>3. Le traitement des populations spécifiques</b>	<b>137</b>
3.1. Population immunodéprimée	137
3.2. Population pédiatrique	140
3.3. Grossesse et allaitement	143
<b>4. Le traitement des localisations spécifiques</b>	<b>147</b>
4.1. Condylomes urétraux	147
4.2. Condylomes anaux	150
4.3. Condylomes vaginaux	153
<b>5. Discussion</b>	<b>157</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>168</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>170</b>
<b>Participants</b>	<b>179</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>180</b>

# Préambule

## Contexte et objectif

### Définition de la pathologie

Les condylomes sont définis comme des verrues génitales externes bénignes dues à l'HPV (Human Papilloma Virus). HPV 6 et HPV 11 sont identifiés dans plus de 90% des cas. Les condylomes sont des IST (infections sexuellement transmissibles). Ils peuvent concerner une large population, adultes, pédiatriques, femmes enceintes, immunocompétents et immunodéprimés.

Les condylomes ne peuvent pas se transformer en tumeurs malignes mais une co-transmission associée à d'autres HPV oncogènes est possible et peut mimer cliniquement un condylome.

Le principal enjeu de la prise en charge des condylomes est le taux élevé de récurrence post-traitement présent dans environ 30 à 60% des cas selon les études.

Les localisations les plus fréquentes chez l'homme sont le pénis, le prépuce, le gland et la région périanale.

Chez la femme, les condylomes se localisent sur la vulve, le périnée et la région périanale.

Les condylomes peuvent être acuminés (lésions bourgeonnantes, rosées ou grisâtres, plus ou moins pédiculées, localisées ou disséminées), ou papuleux (papules pigmentées, rosées ou de couleur de peau normale, à surface lisse, isolées ou en nappe), ou plans (macules rouges ou rosées), qui peuvent éventuellement être rendues plus visibles par l'application d'acide acétique à 5% et un examen à la loupe ou au colposcope.

Une fois présents, les condylomes peuvent régresser spontanément, mais l'évolution classique est habituellement l'extension des lésions en taille et en nombre, pouvant être responsables d'une gêne physique et psychologique importante.

## Objectif principal du traitement de la pathologie

L'objectif principal du traitement est double.

Le but est d'obtenir une guérison à court terme, c'est-à-dire une clairance complète du ou des condylome(s), et une guérison à long terme, c'est-à-dire de prévenir les récurrences.

Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

La décision d'élaborer les recommandations a été prise dans le contexte suivant :

- Les dernières recommandations françaises publiées datent de 2016. Leur protocole de réalisation ne suivait pas une méthodologie stricte selon la procédure HAS.
- La fréquence élevée de cette pathologie, qui en fait une problématique de santé publique : les condylomes sont considérées comme la plus fréquente des IST virales.
- Il s'agit d'un sujet d'actualité, avec de nombreuses études réalisées récemment. En France, nous pouvons par exemple citer l'étude CONDYVAC qui tente d'identifier l'efficacité de la vaccination anti-HPV quadrivalente sur la prévention secondaire de la récurrence des condylomes ano-génitaux externes chez des patients cliniquement guéris en premier lieu.

- Il existe un nombre élevé d'essais cliniques de tous types sur le sujet: essais cliniques randomisés (ECR), essais rétrospectifs, essais prospectifs, méta-analyses (MA), guidelines, revues systématiques de la littérature, permettant d'obtenir des nombreuses données à extraire sur la pathologie.
- Contrairement à d'autres maladies où les thérapeutiques sont très limitées, pour les condylomes de nombreux traitements sont disponibles : médicaux et/ou chirurgicaux, auto-appliqués ou hétéro-appliqués. Dans la littérature, il reste néanmoins difficile de hiérarchiser ces différents traitements.

### **Patients concernés par ces recommandations :**

Toute la population, c'est-à-dire les femmes, y compris enceintes, les hommes, les enfants qu'importe l'âge, les individus immunocompétents ou immunodéprimés présentant des condylomes ano-génitaux.

### **Professionnels concernés par ces recommandations :**

Dermatologues, médecins généralistes, urgentistes, gynécologues, pédiatres, sages-femmes, oncologues, urologues, néphrologues, internistes, proctologues, gastro-entérologues, infectiologues, infirmiers, ... Mais aussi les centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, les associations de patients et tout autre professionnel de santé concerné par la prise en charge de patients présentant un condylome ano-génital.

Ces recommandations concernent les professionnels qui exercent à l'hôpital, en clinique, en secteur libéral et en milieu associatif.

### **Objectifs de la recommandation :**

Actualiser les connaissances sur le traitement des condylomes ano-génitaux.

### **Champs des recommandations/questions :**

1. Quel(s) est (sont) le(s) traitement(s) des condylomes chez l'adulte immunocompétent ? Peut-on établir une hiérarchie entre les différents traitements disponibles ?
2. Existe-t-il des spécificités dans la prise en charge des condylomes dans les populations immunodéprimées, en cas de grossesse ou chez les enfants ?
3. Y-a-t-il des traitements à privilégier dans certaines localisations de condylomes (urétraux, péniens, anaux, vaginaux...) ?

La santé sexuelle est un tout, et le diagnostic d'infection sexuellement transmissible peut être traumatisant. Le traitement médicamenteux d'une infection sexuellement transmissible ne saurait résumer sa prise en charge.

Le patient atteint de condylomes doit bénéficier des conseils appropriés en matière de prévention de toutes les IST, des violences sexuelles et de la grossesse, et se voir proposer, le cas échéant, une orientation facilitée vers des dispositifs tels que la PrEP, les traitements post exposition, ou les centres d'orthogénie. On y ajoutera lorsque c'est adapté une proposition d'aide à la notification au partenaire.

# 1. Introduction

## 1.1. Données épidémiologiques

Les condylomes sont la première IST mondiale en termes de fréquence. En France, l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes de 20-30 ans est de 528 cas pour 100 000 habitants avec, en 2009, 23 027 nouveaux cas de condylomes diagnostiqués.

Aux États-Unis, l'infection ano-génitale à HPV touche 1 à 2 % de la population avec une incidence de 205 cas pour 100 000 habitants.

## 1.2. Physiopathologie

Il existe 2 principaux modes de transmissions :

- voie sexuelle : transmission la plus fréquente
- auto-contamination via des verrues digitales possibles

Et de façon anecdotique une transmission non sexuelle indirecte (objets de toilette souillés, bain partagé, sauna, jacuzzi).

Les HPV sont des virus à ADN double brin qui intègrent surtout le noyau des cellules épithéliales squameuses différenciées.

Ces virus peuvent rester quiescents de longs mois, avec une période d'incubation variable de quelques mois à plusieurs années. Le génome des HPV contient un oncogène qui code des protéines qui stimulent la prolifération cellulaire. Ces protéines entraînent une réplication virale via l'ADN polymérase de la cellule hôte. Au fur et à mesure que le nombre de cellules hôtes infectées par le virus augmente, les couches basales, épineuses et granulaires de l'épiderme s'épaississent, entraînant une acanthose et l'apparition macroscopique de verrues.

Le condylome prend généralement trois à quatre mois pour se développer. Chez des individus immunocompétents, une réponse immunitaire adéquate est susceptible d'arrêter la réplication virale et de résoudre l'infection au fil du temps.

Selon les études, environ 30 à 70 % des condylomes ano-génitaux peuvent disparaître spontanément sans traitement médical dans les 4 à 6 mois suivant leur apparition.

## 1.3. Diagnostic

### 1.3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic est essentiellement clinique. Il doit être réalisé grâce à un bon éclairage. Le dermatoscope et/ou une loupe peuvent être utiles pour faciliter le diagnostic.

Les condylomes sont des lésions anogénitales, elles peuvent être localisées sur le vestibule, la vulve, en intravaginal, au niveau du périnée, dans ou autour de l'anus et également au niveau de l'urètre. Certaines lésions peuvent même exister au niveau du col utérin, où l'utilisation d'un spéculum est obligatoire. Plus rarement, les lésions peuvent être présentes sur la cavité buccale, sur la langue, la lèvre ou le pubis.

En cas de découverte de lésions de la marge anale, l'anuscopie doit être systématique pour les deux sexes. L'atteinte du col impose un frottis avant 30 ans et un test HPV après 30 ans.



Chez l'homme les lésions sont habituellement localisées au sillon balano- préputial, ou sur le fourreau de la verge.

La localisation au méat ou à l'urètre impose une uréthroscopie dès que le pôle proximal des lésions ne peut être visualisé par l'éversion des berges du méat.

### 1.3.2. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels peuvent inclure l'hyperplasie des glandes sébacées, une kératose séborrhéique, un molluscum contagiosum, un psoriasis génital, un lichen plan, un nævus, une néoplasie, les papules perlées de la couronne du gland ou encore des lésions de syphilis (sérologie).

En cas de suspicion de dysplasie, ou en cas de doute diagnostique et afin de confirmer le diagnostic une biopsie de la lésion est indiquée.

## 1.4. Aspect médico-économique

Dans l'étude Monsonogo et al. 212 gynécologues avaient participé et avaient inclus 263 patientes (75,3% primo manifestations, 20,2% récurrences et 4,5% cas de résistance aux traitements). L'incidence annuelle en France a été estimée à 228,9/100,000 pour les femmes de 15-65 ans, correspondant à 47 755 cas annuels pris en charge par les gynécologues. Le coût moyen de traitement était de 482,70 et 342,40€ respectivement pour la société et l'assurance maladie. Le coût médical direct annuel de la prise en charge des patientes présentant des condylomes acuminés par les gynécologues a été estimé à 23 051 339€ dont 16 351 312€ pris en charge par l'assurance maladie. Il est important de souligner que ces données sont largement sous-estimées, car les condylomes chez les hommes, en pédiatrie, et traités par d'autres spécialistes (médecins généralistes, dermatologues, urologues, protocologues...) ne sont pas répertoriés dans cette étude.

Agbeci et al. en 2021 ont identifié que la podophyllotoxine à 0,5% en solution était le traitement le moins coûteux. Par rapport à la solution de podophyllotoxine à 0,5 %, le traitement le plus coût-efficace était l'excision chirurgicale (410,9 €) et la séquence de traitement la plus rentable était la solution de podophyllotoxine à 0,5 % suivie d'une crème à 5 % de 5FU.

Thurgar et al. en 2016 (25), démontraient que la solution de podophyllotoxine à 0,5 % en première intention suivie d'un traitement par laser CO2 en deuxième intention, était la séquence ayant la meilleure rentabilité.

Il existe une incertitude quant au rapport coût-efficacité du traitement par imiquimod, de l'acide trichloroacétique et pour la cryothérapie.

La discussion entre patient et clinicien reste cependant une priorité, en effet afin d'avoir la meilleure observance possible pour le traitement, la préférence du patient doit être incluse dans le choix du traitement.

Une éducation du patient peut être proposée en cas de traitement auto appliqué.

## 2. Les thérapeutiques dans le traitement des condylomes

### 2.1. Cryothérapie

Dix-sept ECR et 5 MA ont étudiés le traitement par cryothérapie.

#### **Synthèse argumentaire 2022**

##### **Concernant les RCT:**

Une étude compare **la cryothérapie vs l'électrochirurgie** (Simmons 1981).

Elle ne met pas en évidence de différence significative en termes de clairance et de récurrence.

Une étude compare **la cryothérapie vs l'électrochirurgie vs podophyllin** (Ston KM 1990).

Cette dernière montre une supériorité de l'électrochirurgie mais c'est une étude avec plus de 50% de perdus de vue et qui exclut les condylomes vaginaux, cervicaux et anaux.

Trois études comparent **la cryothérapie au TCA** ne retrouvant pas les mêmes résultats (Godley 1987, Abdullah 1993 et Lotfabadi 2016).

La première montre une clairance et une récurrence similaire mais les effets secondaires locaux semblent plus nombreux pour le TCA, la seconde retrouve également plus d'effets secondaires pour le groupe traité par TCA, sans données sur la significativité en termes de clairance.

La troisième étude ne montre pas non plus de différence significative en termes de clairance, pas de données sur la significativité en termes de récurrence. Effets secondaires plus important dans le groupe traité par cryothérapie.

Une étude compare la **podophyllin 25% vs TCA vs Cryothérapie vs TCA + podophyllin vs cryothérapie + podophyllin** (Sherrad 2007).

Cette dernière n'a pas de données sur la significativité des résultats. Elle met en évidence une meilleure clairance pour les groupes traités par cryothérapie, TCA + podophyllin et cryothérapie + podophyllin.

Pas d'étude de la récurrence dans cette étude, peu d'informations sur les effets secondaires. Étude non réalisée en aveugle et avec beaucoup de perdus de vue.

Concernant la comparaison entre **podophyllin et cryothérapie**:

Une seule étude retrouve une meilleure clairance pour la cryothérapie avec des effets secondaires similaires sans données sur la récurrence.

Deux études comparent **l'imiquimod 5% vs la cryothérapie** (Stefanaki 2008, Khonder 2020).

La première met en évidence une meilleure clairance pour la cryothérapie mais l'imiquimod a un meilleur taux de récurrence et provoque moins d'effets secondaires.

La dernière montre également moins de récurrence de manière significative dans le groupe traité par imiquimod avec de plus moins d'effets secondaires de manière significative dans ce groupe.

Une étude compare **la cryothérapie au 5FU** (Alfonso-Trujillo 2009).

Dans cette étude la cryothérapie semble plus efficace que le 5FU, en termes de clairance, mais il n'y a pas de différence significative en termes de récurrence.

Les effets secondaires ne sont pas significativement différents.

Une étude compare **le laser CO2 et la cryothérapie** (Azizjalali 2012).

Cette dernière met en évidence une meilleure clairance, récurrence et moins d'effets secondaires pour le laser CO2 face à la cryothérapie.

Deux études comparent **la cryothérapie au KOH** (Camargo 2014 et Yaghoubi 2014).

La première montre que la cryothérapie semble être aussi efficace en termes de clairance et de récurrence avec un temps de clairance un peu plus allongé pour la cryothérapie.

La tolérance semble beaucoup mieux pour le KOH.

La seconde trouve une meilleure clairance et récurrence pour le KOH mais au prix d'effets secondaires plus importants.

Une étude compare la **podophyllin vs Imiquimod vs cryothérapie vs podophyllin + zinc vs Imiquimod + Zinc vs cryothérapie + zinc** (Akhavan 2014). Cette dernière met en évidence aucune réelle différence significative entre tous les groupes, en termes de clairance ou de récurrence.

Un article (Firooz 2019) compare **la cryothérapie ("Wartner") face à l'azote liquide**. Cette dernière ne met pas en évidence de différence significative en termes de clairance et d'effets secondaires.

Attention étude avec de nombreux biais.

Une unique étude (Mousavi 2018) compare l'utilisation **d'extraits d'ail avec la cryothérapie**, cette dernière ne met pas en évidence de différence significative. Il est à noter plus d'effets secondaires dans le groupe cryothérapie.

Une étude (Trujullio 2021) compare l'utilisation **de la cryothérapie ou l'interféron pégylé**, et trouve moins de récurrences de manière significative lors de l'utilisation d'interféron pégylé, en effet il y a dans cette étude 100% de récurrences avec la cryothérapie. Absence de différence significative en termes de clairance.

Concernant les effets secondaires, les ES locaux sont présents chez 100% des patients étudiés.

Une étude (Jahromi 2022) compare **formaldéhyde 5% gel de collodion face à la cryothérapie**, cet article a été étudié uniquement sur le résumé. Le formaldéhyde 5% auto-appliqué apparaît comme moins efficace, face à la cryothérapie en termes de clairance. La tolérance est différente, le traitement par formaldéhyde semble moins douloureux, mais il cause plus de brûlure et d'érythème.

### Concernant les méta-analyses:

Dans la MA en réseau (Bertolotti 2020) la cryothérapie apparaît 21<sup>ème</sup> dans le classement, l'ajout de podophyllotoxine permet de passer en 15<sup>ème</sup> position.

La MA en données poolées de Bertolotti (2019) permet de placer la cryothérapie uniquement dans le 3<sup>ème</sup> quartile (pour rappel, le(s) meilleur(s) traitement(s) sont dans le premier quartile).

Dans la MA de Barton 2019, la cryothérapie est classée en seconde position lorsqu'elle est associée à la podophyllotoxine, sans cette dernière elle est classée à la 6<sup>ème</sup> position.

	<b>Avis du groupe de travail sur la cryothérapie</b>
<b>A</b>	La cryothérapie est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes

**AE**

La cryothérapie est un traitement de première intention de par son efficacité et sa facilité d'utilisation (ne nécessite pas un plateau technique hyperspécialisé, peut se réaliser lors d'une consultation simple, peu chronophage, ne nécessite pas généralement d'anesthésie locale). Elle est indiquée en première intention et peut être associée à un traitement auto-appliqué (imiquimod ou podophyllotoxine), à débiter quelques jours après la séance de cryothérapie (phase de cicatrisation).  
L'imiquimod et la podophyllotoxine 0,5% sont des alternatives à la cryothérapie avec une possibilité de les associer à celle-ci.

### En pratique : cryothérapie

**Ordonnance** : Il est possible de prescrire au patient une crème cicatrisante/ émolliente/ un corps gras à la fin de la consultation.

## Cryothérapie

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Simmons 1981</b>	Cryothérapie vs électrocautérisation  <u>Sélection:</u> hommes	42 (24 vs 18)	<u>Clairance totale à 3 mois :</u> 10 vs 10	Cryothérapie supérieure à l'électrocautérisation	Beaucoup de perdus de vu: 33% et 39%	Aucune différence significative.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Godley 1987</b>	TCA vs cryothérapie  <u>Sélection:</u> condylomes péniens	106 (57 vs 49)	<u>Clairance à 10 semaines :</u> 46/57 (81%) vs 43/48 (88%)  <u>Récurrence à 2 mois :</u> 14/39 (36%) vs 15/38 (40%)	<u>ES locaux:</u> - Bas grade: 3/57 (5%) vs 9/49 (18%) - Moyen grade 26/57 (46%) vs 10/49 (20%) - Haut grade: 0 vs 1 /49 (2%)	Pas en ITT, pas en triple aveugle Pas d'information sur la significativité des résultats.	Clairance et récurrence similaire mais les effets secondaires locaux semble plus nombreux pour le TCA.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Stone KM 1990</b>	Podophyllin vs cryothérapie vs électrodessiccation	450 (144 vs 154 vs 152)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 26/63 vs 68/86 vs 83/88	EI général léger pour les 3 traitements (17%)	213 n'ont pas réalisés le traitement en entier "non compliant" Pas d'ITT Cervical/vaginal/anal exclus 286 perdus de vue (63%)	Electrodesiccation semble supérieure mais étude avec de nombreux biais.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Abdullah 1993</b>	Cryothérapie vs TCA 95%	86 (53 vs 33)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 38/ 53 (71,7%) vs 21/ 33 (63,6%)	<u>ES généraux :</u> Haut grade 0 vs 9 (27,3%)	Pas d'analyse de la récurrence Exclue femmes enceintes, condylomes internes (rectal, vaginal, cervical) Pas de données sur la significativité des résultats	Meilleure clairance et moins d'effet secondaire pour la cryothérapie sans données sur la significativité.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Sherrard 2007</b>	Podophyllin 25% vs TCA vs Cryothérapie vs TCA + podophyllin vs cryothérapie + podophyllin	409 (79 vs 88 vs 81 vs 85 vs 76)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 58% (46/79) vs 56% (49/88) vs 75% (61/81) vs 74% (63/85) vs 78% (59/76)  Pas de données sur la récurrence	Peu de données sur la tolérance	Pas d'évaluation de la récurrence Plus de 20% de perdus de vu Pas d'aveugle Etude sur uniquement 8 semaines Pas de données sur la significativité des résultats.	Meilleure clairance pour les groupes traités par cryothérapie, TCA + podophyllin et cryothérapie + podophyllin.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Stefanaki 2008</b>	Imiquimod 5% vs Cryothérapie	80 (35 vs 45)	<u>Clairance :</u> - 1 mois : 11/35 vs 9/45 - 2 mois : 13/35 vs 10/45 - 3 mois : 24/35 vs 29/45 - 6 mois : 24/35 (68,6%) vs 39/45 (86,6%)	<u>Effets secondaires :</u> 54,3% vs 100%  p=0,034	Exclue comorbidité sévère, syphilis et VIH Pas en ITT Pas d'aveugle	Meilleure clairance pour la cryothérapie mais moins de récurrence avec l'imiquimod. Mais des ES beaucoup plus présent pour la cryothérapie.  <b>Grade B niveau 2</b>

			<u>Récurrence à 9 mois</u> : 41% vs 59%, p=0,138			
<b>Alfonso-Trujillo 2009</b>	5FU crème 5% vs cryothérapie	40 (20/20)	<u>Clairance à 2 semaines</u> : 7/20 (35%) vs 14/20 (70%) p = 0.003  <u>Récurrence à 1 an</u> : 57.2% (4/7) vs 50% 7/14 p=0,103	Pas de données chiffrées. Pas de différence significative. Que des effets secondaires locaux légers.	Etude en ouvert Deux centres différents (pour chaque groupe) : biais de centre	La cryothérapie semble plus efficace que le 5FU, en termes de clairance, mais il ne semble pas y avoir de différence à long terme. Les effets secondaires ne sont pas significativement différents.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Azizjalali 2012</b>	CO2 laser vs cryothérapie	160 patients  (80 vs 80)	<u>Clairance à 3 mois</u> : 76/80 (95%) vs 37/80 (46,2%), p<0,001  <u>Récurrence à 3 mois</u> : 4 (2,5%) vs 7 (18%) p<0,001	Deux effets de haut grade locaux pour la cryothérapie	Pas en aveugle	Meilleure clairance, récurrence et moins d'ES pour le laser CO2 face à la cryothérapie.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Camargo 2014</b>	KOH vs Cryothérapie  <u>Sélection</u> : hommes	48 (24 vs 24)	<u>Clairance à 3 mois</u> : 13/20 vs 14/22  <u>Temps pour clairance complète en semaine</u> : 6,9 vs 9,6  <u>Récurrence à 4 mois</u> : 0 vs 0	<u>ES locaux</u> : -Bas grade 4 vs 11 - Moyen grade 12 vs 9  <u>ES généraux</u> : -Bas grade : 4 vs 22	Pas en aveugle	La cryothérapie semble être aussi efficace en termes de clairance et de récurrence avec un temps de clairance un peu plus allongé pour la cryothérapie. La tolérance semble beaucoup mieux pour le KOH.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Yaghoobi 2014</b>	KOH vs Cryothérapie	36 (36/36) même personnes dans les 2 groupes	<u>Clairance</u> : 22/36 (61,1%) vs 13/36 (36,1%), p= 0,008  <u>Récurrence</u> : 0/22 (0%) vs 2/13 (15%) p=0,490	<u>ES locaux moyen grade</u> : 26/26 (100%) vs 22/26 (84,6%)  <u>ES locaux sévère</u> : 24/26 (92%) vs 7/26 (26%,9%)  p=0,0001	Pas d'aveugle, pas d'ITT	Meilleure clairance et récurrence pour le KOH mais au prix d'effets secondaires plus importants.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Akhavan 2014</b>	Podophyllin vs Imiquimod vs Cryothérapie vs Podophyllin + Zins vs Imiquimod + Zinc vs cryothérapie + zinc	252 (42 dans chaque groupe)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 38/42(90,4%) vs 37/42(88,1%) vs 36/42(85,7%) vs 39/42(92,8%) vs 38/42(90,4%) vs 40/42(95,2%)  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 2 (4,9%) vs 0 vs 1 (2,4%) vs 0 vs 0 (groupe comparaison) vs 1 (2,5%)	Pas d'information	Pas en ITT Exclu les hommes Pas de condylomes récalcitrants Beaucoup de groupes évalués	Pas de réelle différence significative entre tous les groupes que ce soit en termes de clairance ou de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Lotfabadi 2016</b>	Cryothérapie vs TCA 70%	68 (34 vs 34)	<u>Clairance à 4 mois :</u> 29/34 (85,3%) vs 32/34 (94,1%) p=0,231  <u>Récurrence à 2 mois :</u> 6/29 (21%) vs 4/32 (12,5%)	<u>ES généraux :</u>  -Bas grade: 29 vs 22  -Moyen grade: 2 vs 0	Critères d'exclusions : grossesse et immunodéficiência Pas d'aveugle	Pas de différence significative en termes de clairance, pas de données sur la significativité en termes de récurrence. Effets secondaires plus présents dans le groupe cryothérapie.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Mousavi 2018</b>	Extrait ail vs cryothérapie  <u>Sélection:</u> homme	33 (le sujet est son propre témoin)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 23/33 (69,7%) vs 26/33 (78,8%)  p=0,39	Pas de données chiffrées mais plus d'ES dans le groupe cryothérapie	Parle d'aveugle dans l'étude mais aveugle impossible. Effectif bas Pas d'ITT	Pas de différence significative entre les deux groupes.  <b>Grade C, Niveau 4</b>
<b>Firooz 2019</b>	Cryothérapie ("Wartner") vs Azote liquide  <u>Sélection:</u> homme	16 (le patient est son propre témoin)	<u>Clairance à 2 semaines :</u> 50% vs 81%  <u>Clairance à 6 semaines :</u> 68,75% vs 100% (NS)	<u>Douleur échelle de 0 à 10 :</u> 4,84 vs 4,87  Non significatif	Le patient est son propre témoin. Qualité méthodologique douteuse. Pas d'analyse de la récurrence.	Pas de différence significative entre les deux groupes. Qualité méthodologique douteuse.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Khondker 2020</b>	Imiquimod 5% vs cryothérapie	64 (32 vs 32)	<u>Clairance non évaluée</u> <u>Récurrence à 12 semaines :</u> 4/32 (12,5%) vs 11/32 (34,4%)  p=0,038	Significativement plus dans le groupe cryothérapie : Brûlure, cloque, hypo pigmentation, dépigmentation, atrophie cutanée	Pas d'aveugle	Moins de récurrence de manière significative dans le groupe traité par imiquimod avec de plus moins d'effets secondaires de manière significative dans ce groupe.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Trujllio 2021</b>	Cryothérapie vs cryothérapie + IFN pégylé vs IFN pégylé	30 (10 vs 10 vs 10)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 80% (8/10) vs 100% (10/10) vs 90 % (9/10)  <u>Récurrence à 9 mois :</u> 100% (8/8) vs 0 vs 0	<u>ES locaux :</u> 100% vs 100% vs 0% (brûlure locale)  <u>ES généraux :</u> 0% vs 10 % vs 10 % (maux de tête, fièvre, myalgie)	Pas d'aveugle Pas d'exclusion des femmes mais uniquement des hommes inclus	Moins de récurrence de manière significative lors de l'utilisation d'interféron pégylé. Pas de différence significative en termes de clairance. <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Jahromi 2022</b>	Formaldehyde 5% (auto-traitée) gel de collodion vs cryothérapie (hebdomadaire)  <u>Sélection:</u> femmes	80 (la patiente a 2 ver-rues, et est son propre témoin)	<u>Clairance complète:</u> 58,7% vs 88,7% P = 0,0  Pas de données de récurrence.	Douleur 51% vs 92,5% Prurit 36,3% vs ? Sécheresse cutanée : 86,3% vs ? Brûlure 88,8% vs 15% Erythème : 93,7 % vs 75% Atrophie: ? vs 5% Dyspigmentation : ? vs 80% Ulcération : ? vs 92,5	Uniquement sur le résumé.  Le formaldehyde 5% auto-appliqué apparaît comme moins efficace, face à la cryothérapie en termes de clairance. La tolérance est différente, le traitement par formaldehyde semble moins douloureux, mais il cause plus de brûlure et d'érythème.
---------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Samantha Barton 2019</b>	Cryothérapie clairance et récurrence vs podophyllotoxine 0.5% solution  MA	ECR : 38 Sujets: NC	<u>Clairance :</u> OR : 0,78 (0,005 à 4,52) SUCRA 49,2%  AS (analyse de sensibilité) : 0,92 (0,06 à 4.03) ; SUCRA : 51,7%  <u>Récurrence :</u> OR : 4,42 (0,06 à 22,20) 33,5%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l' OR uniquement, le classement est celui-ci: 1) CO2 laser 2) cryothérapie + podophyllotoxine 3) chirurgie 4) TCA 5) podophyllotoxine 0,5% solution 6) cryothérapie 7) Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) CO2 laser 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: 1) chirurgie 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) imiquimod 4) cryothérapie



<b>Samantha Barton 2019</b>	cryothérapie podophyllotoxin 0.15% crème clairance vs podophyllotoxin 0.5% solution  MA	ECR : 38 Sujets : NC	OR : 7,16 (0,002 ; 23,97) SUCRA 60,1%  AS (analyse de sensibilité) : 5,80 (0,02 ; 33,74) SUCRA 61,2%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR > 1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l' OR uniquement, le classement est celui-ci: 1. CO2 laser 2. cryothérapie + podophyllotoxine 3. chirurgie 4. TCA 5. podophyllotoxine 0,5% solution 6. cryothérapie 7. Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) Co2 laser 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: 1) chirurgie 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) imiquimod 4) cryothérapie
<b>Bertolotti 2019</b>	Cryothérapie  MA données poolées	ECR: 12  <u>Sujets</u> : 709  ITT	58% ITT (Q3)  Récurrence 27% (Q3)	<u>ES locaux</u> : - bas garde: 24% (Q2) - grade moyen: 15% (Q1) - haut grade: 4%(Q1)  ES généraux bas grade: 29% (Q3)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Apparaît en termes de clairance et récurrence dans le 3 <sup>ème</sup> quartile.
<b>Bertolotti 2020</b>	Cryothérapie  MA en réseau	ECR : 49 <u>Sujets</u> : 509/9931 ITT	vs placebo: RR : 4,34 (2,50 ; 7,53)  SUCRA: 0,421	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La cryothérapie apparaît en 21 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Bertolotti 2020</b>	Cryothérapie + podophyllotoxine 0,5% crème MA en réseau	ECR : 49 <u>Sujets</u> : 667/9931 ITT	vs placebo: RR : 5,42 (2,33 ; 12,61)  SUCRA: 0,595	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La cryothérapie + podophyllotoxine 0,5% crème apparaît en 15 <sup>ème</sup> position/ 29

## 2.2. Podophyllotoxine

Quinze ECR ainsi que 22 MA ont été répertoriés pour la podophyllotoxine. Tous les essais cliniques étudiant la podophylline ou la podophyllotoxine à un dosage en-deçà de la concentration de 0,5% ont été exclus.

### Synthèse argumentaire 2022

La podophyllotoxine a été de nombreuses fois comparée au placebo :

- Une étude de 1989 identifie une meilleure clairance pour la podophyllotoxine face au placebo mais un taux de récurrence de 60%, sans comparaison possible (aucune clairance avec le placebo).
- Une étude de 1990 identifie que la podophyllotoxine 0,5% solution est plus efficace que le placebo, mais avec un taux de récurrence à 3 mois médiocre de 91%.
- Dans une étude de 1991, la podophyllotoxine 0,5% est plus efficace que le placebo, en termes de clairance.
- Dans une étude de 1992, l'efficacité de la podophyllotoxine face au placebo est une nouvelle fois confirmée.
- Tyring en 1998 identifie une meilleure clairance pour la podophyllotoxine 0,5% gel face au placebo.

La podophyllotoxine a été de nombreuses fois comparée à la podophylline:

- Une étude de 1987 identifie une supériorité de la podophyllotoxine 0.5% solution face à la podophylline 20% solution, en termes de clairance et de récurrence.
- Dans une étude de 1993, il existe une efficacité supérieure de la podophyllotoxine 0,5% lotion, face à la podophyllotoxine 25% solution, en termes de clairance et de récurrence, mais avec 3 fois plus d'effets indésirables rapportés.

L'étude de 1994, confirme l'intérêt de la concentration de podophyllotoxine 0,5%, comparée à la 0,25%.

Syed en 1995 démontre chez les femmes une efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance, face à la podophyllotoxine et au placebo, avec plus d'effets secondaires généraux pour l'interféron, sans récurrence évaluée.

Chez les hommes, l'étude démontre une efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance et de récurrence, face à la podophyllotoxine et au placebo.

En 1996, une étude démontre une meilleure efficacité de la podophyllotoxine 0,5% solution en termes de clairance, face à la podophyllin en crème mais le taux de récurrence est meilleur pour la podophyllotoxine 0,15% crème. Les effets indésirables les plus importants sont avec la podophyllotoxine 0,15% crème en local et général.

En 2005, une étude démontre un taux de récurrence moins bon dans le groupe vaccination face au groupe placebo (associé à laser CO2 ou électrochirurgie) mais un taux de récurrence meilleur lorsque la vaccination est associée à la podophyllotoxine face au placebo, malgré la non-significativité des résultats.

Gilson en 2009 identifie une supériorité de l'association cryothérapie et podophyllotoxine, comparée à la cryothérapie seule.

Komericki en 2011 identifie une clairance et une tolérance statistiquement non significative pour la comparaison entre la podophyllotoxine et l'imiquimod.

En 2019, une étude médico-économique identifie une efficacité supérieure de 46 % avec le vaccin (non significatif). Les crèmes d'imiquimod et de podophyllotoxine avaient une efficacité similaire. La podophyllotoxine sans vaccin HPV est la stratégie la plus rentable financièrement.

### Concernant les méta-analyses :

- La podophyllotoxine gel apparaît en 6<sup>ème</sup> position, puis la solution apparaît en 10<sup>ème</sup> position/ 29 et enfin la galénique crème est 13<sup>ème</sup>/ 29.
- La cryothérapie associée à la podophyllotoxine 0,5% crème apparaît en 15<sup>ème</sup> position/ 29
- **La podophyllotoxine 0,5% solution est la seule des galéniques et concentrations à être supérieure à l'imiquimod** (confirmée également par la méta-analyse d'Ankerst en 2009)
- Les études sont discordantes concernant la supériorité de la galénique solution ou crème de la podophyllotoxine.

Un article d'évaluation médico-économique (Agbeci 2021) met en évidence que le traitement le moins coûteux était la podophyllotoxine 0,5 % solution (11,1€) et a été considéré comme le traitement de référence dans nos analyses médico-économiques. Les analyses montraient que parmi les 13 traitements locaux de première intention évalués, l'exérèse chirurgicale était le traitement le plus efficace avec un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 410,9€ par succès thérapeutique supplémentaire (STS). Parmi les 86 schémas thérapeutiques, le schéma thérapeutique le plus efficace était la podophyllotoxine 0,5 % solution suivie en cas d'échec thérapeutique du **5-fluorouracile 5 % crème** avec un RDCR de 92,4€ par STS par rapport à la podophyllotoxine seule puis l'exérèse chirurgicale suivie du 5-fluorouracile 5 % crème avec un RDCR de 5804€ par STS.

	Avis du groupe de travail sur la podophyllotoxine
A	La podophyllotoxine est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
AE	La podophyllotoxine, quelle que soit sa galénique, est un traitement de première intention. Elle doit être utilisée à la concentration de 0,5% en solution ou en crème. La podophyllotoxine 0,5% solution semble être la meilleure alternative coût-efficacité face à l'ensemble des autres thérapeutiques. Le groupe de travail se positionne sur son utilisation en première intention +/- en bithérapie associée à de la cryothérapie.

### En pratique : podophyllotoxine

**Nom commercial :** CONDYLINE 0,5 %, *solution pour application cutanée*, flacon de 3,5 ml et 30 applicateurs.

**AMM :** oui

**Ordonnance :** la CONDYLINE doit être appliquée 2 fois par jour (matin et soir) pendant 3 jours **con-sécutifs**. Le traitement peut être répété chaque semaine pendant un maximum de 5 semaines successives. Appliquer la CONDYLINE avec précaution sur le condylome avec l'applicateur contenu dans le conditionnement et laisser sécher. Jeter l'applicateur usagé. Éviter que la préparation ne soit mise en contact avec la peau saine. Changer d'applicateur après chaque utilisation. Le traitement ne doit pas être rincé.

Une irritation cutanée et/ou une ulcération des muqueuses saines ou de la peau à proximité ou à la base du condylome, peut être évitée en appliquant une couche protectrice de crème neutre avant le traitement (vaseline ou pommade à base de zinc).

**Réévaluation :** à la fin d'un cycle (à 4-5 semaines)

À noter que la formulation en crème n'est pas commercialisée en France et n'a pas l'AMM.

## Podophyllotoxine

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Lassus 1987</b>	Podophyllotoxine 0,5% solution vs podophyllin 20% solution  <u>Sélection</u> : hommes	100 (48/52)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 48/48 (100%) vs 37/48 (77%)  <u>Récurrence à 2 mois</u> : 11/48(22,9%) vs 14/37(37,8%)	Pas de données chiffrées.	Pas d'informations sur la méthodologie précise (aveugle, randomisation).	Meilleur taux de clairance et récurrence pour la podophyllotoxine.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Beutner 1989</b>	Podophyllotoxine 0,5 vs Placebo  <u>Sélection</u> : hommes	109 (56 vs 53)	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 25/56 (44,6%) vs 0/53 (0%)  <u>Récurrence à 10 semaines</u> : 15/25 (60%) vs 0	ES plus important dans le groupe podophyllotoxine. (locaux bas et moyen grade et généraux moyen garde)		Meilleure clairance pour la podophyllotoxine, récurrence à 60% pour le traitement mais pas de comparaison possible avec le placebo étant donné l'absence de clairance complète pour le groupe placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Kirby 1990</b>	Podophyllotoxine 0,5% solution vs placebo	38 (19/19)	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 11/19 (57,8%) vs 0/19 (0%) <u>Récurrence à 3 mois</u> : 10/11(90,9%) vs non concerné	Douleur 11/19 (57,8%) vs 1/19 (5,3%)	Faible effectif	La podophyllotoxine 0,5% solution est plus efficace que le placebo, mais avec un taux de récurrence à 3 mois mauvais de 91%.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Greenberg 1991</b>	Podophyllotoxine 0,5% (crème ou solution) vs placebo  <u>Sélection</u> : femmes	72 (48/24)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 24/48 (50%) vs 5/21 (23,8%)  <u>Récurrence</u> : 8/24 (33,3%) vs 0/5 (0%)	<u>Inflammation</u> : 22/48 (46%) vs 1/21 (4,8%)  <u>Douleur</u> : 28/48 (58,3%) vs 5/24 (20,8%)	ITT modifié (3 personnes exclus dans le groupe placebo) Biais de reporting sur les dates	La podophyllotoxine 0,5% est plus efficace que le placebo, en termes de clairance et supposé de récurrence.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Von Krogh 1992</b>	Podophyllotoxine 0,5% vs placebo	55 ( 44/11)	<u>Clairance à 3 semaines</u> : 40/44 (90.9%) vs 1/11 (9%)  <u>Récurrence à 2 mois</u> : 6/40 (15%)	<u>Local</u> : 35/44 (79,5%) vs 4/11 (36,3%) <u>Général (douleur)</u> : 24/44(54,5%) vs 0/11 (0%)	Pas de vrai ITT Données manquantes	Efficacité de la podophyllotoxine vs placebo mais ttt douloureux pour environ 50% des patients.  <b>Grade C, niveau 4</b>

<b>Kinghorn 1993</b>	Podophyllotoxin 0,5% lotion vs podophyllotoxin 25% solution	200 (138/62)	<u>Clairance à 5 semaines :</u> 115/138 (83,3%) vs 42/62 (67,7%)  <u>Récurrence à 8 semaines :</u> 12/58 (20,7%) vs 8/17 (47,1%)	<u>Effets indésirables totaux:</u> 75/138 (54,3%) vs 8/62 (12,9%)	Pas en ITT Groupe déséquilibré Pas d'aveugle	Efficacité supérieure de la podophyllotoxine 0,5% lotion, face à la podophyllotoxine 25% solution, en termes de clairance et de récurrence  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Von Krogh 1994</b>	Podophyllotoxine 0,25% vs 0,5% vs placebo	57 ( 51 en ITT modifié)	<u>Clairance à 3 semaines :</u> 13/18 (72% ) vs 13/16 (81%) vs 0/17 (0%)  <u>Récurrence à 5 semaines:</u> 3/8 (37% ) vs 2/10 (20%) vs 0	Pas de données	Méthodologie moyenne Pas de vrai ITT Récurrence évaluée très tôt	Compare 2 posologies différentes d'un même ttt au placebo, avec une efficacité supérieure de la posologie 0,5%.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Syed 1995</b>	Interféron alpha (crème) vs podophyllotoxine 0,5% crème vs placebo  <u>Sélection:</u> femmes	60 (20/20/20)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 18/20 (90%) vs 12/20 (60%) vs 4/20 (20%)  <u>Récurrence:</u> pas de données	Brûlure 9/20 (45%) vs pas de données	Biais de reporting (pas de données sur la récurrence ni les effets indésirables )	Chez les femmes, efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance, face à la podophyllotoxine et au placebo. Plus d'ES généraux pour l'interféron, et plus d'ES locaux pour la podophyllotoxine.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Syed 1995</b>	Interféron alpha (crème) vs podophyllotoxine 0,5% crème vs placebo  <u>Sélection:</u> hommes	60 (20/20/20)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 18/20 (90%) vs 11/20 (55%) vs 15% (3/20)  <u>Récurrence à 10 mois :</u> 1/20 (5%) vs 2/20 (10%) vs 0/20 (0%)	<u>Général:</u> 3/20 (15%) vs 0/20 (0%) vs 0/20 (0%)  <u>Local :</u> 0/20 (0%) vs 4/20 (20%) vs 1/20 (5%)	/	Chez les hommes, efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance et de récurrence, face à la podophyllotoxine et au placebo. Plus d'ES généraux pour l'interféron, et plus d'ES locaux pour la podophyllotoxine.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Claesson 1996</b>	Podophyllotoxin 0.15 crème vs Podophyllotoxin 0.3 crème vs Podophyllotoxin 0.5 solution	180 (60/60/60)	<u>Clairance à 4 semaines:</u> 49/60 (81,7%) vs 52/60 (86,7%) vs 54/60 (90%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 3/49 (6,1%) vs 4/52 (7,7%) vs 4/54 (7,4%)	<u>Local (grade médium) :</u> 18% (11/60) vs 12% (7/60) vs 14% (8/60)  <u>Général :</u> 17% (11/60) vs 12% (7/60) vs 17% (11/60)		Meilleure efficacité de la podophyllotoxine 0,5% solution en termes de clairance, mais le taux de récurrence est meilleur pour la podophyllotoxine 0,15% crème. Les effets indésirables les plus importants sont avec la concentration à 0,15% en crème.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Tyring 1998</b>	podophyllotoxine 0.5% gel vs placebo	326 (219/107)	Condylomes et non patients  <u>Clairance à 8 semaines:</u> 81/167 (48,5%) vs 4/86 (4,6%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 25/81 (30.9%) vs pas de données	Pas de données	Conflit d'intérêt Perdus de vues Pas d'ITT	Meilleure clairance pour la podophyllotoxine face au placebo. Peu de données sur la récurrence ou la tolérance.  <b>Grade C, niveau 4</b>

<b>Vande-papelière 2005</b>	<p><u>Étude A</u> Vaccination+laser CO2 OU électrochirurgie <b>VS</b> Placebo+laser CO2 OU électrochirurgie</p> <p><u>Étude B</u> Vaccin + podophyllotoxine <b>VS</b> Placebo + podophyllotoxine</p> <p>Vaccination L2E7</p>	<p>320</p> <p>A : 97 vs 94</p> <p>B : 64 vs 65</p>	<p><b>Étude A</b> <u>Clairance</u> à 100% immédiate <u>Récurrence</u> à 6 mois: 55/97 (56%) vs 43/94 (45%)</p> <p><b>Étude B</b> <u>Clairance</u> à S5 : 57,8% (37/64) vs 64,6% (42/65) <u>Récurrence</u> à S13 : 6/37 (16%) vs 12/42 (28%)</p>	<p>97,6 % des sujets du groupe vaccin et 84,9 % des sujets du groupe placebo ont signalé des symptômes généraux et locaux.</p> <p>Pas de données détaillées</p>		<p><b>Résultats non significatifs.</b></p> <p>Taux de récurrence plus élevé dans le groupe vaccination face au groupe placebo (associé à laser CO2 ou électrochirurgie). Un taux de récurrence plus faible dans le groupe vaccination associée à la podophyllotoxine face au placebo.</p>
<b>Gilson 2009</b>	<p>Cryothérapie vs cryothérapie + podophyllotoxine 0,15%</p>	<p>106 (51 vs 55)</p>	<p><u>Clairance à 3 mois</u> : 45,7% vs 60%</p> <p><u>Récurrence à 3 mois</u> : 18,8% vs 16,7%</p>	<p><u>Effets secondaires gé-</u> <u>néraux:</u> Moyen grade: 14 vs 25</p>		<p>Meilleure clairance avec la podophyllotoxine mais au prix d'effets secondaires plus importants</p> <p><b>Grade A, niveau 1</b></p>
<b>Komericki 2011</b>	<p>Podophyllotoxine 0.5% vs imiquimod 5%</p>	<p>51 (26 vs 25)</p>	<p><u>Clairance à 4 semaines pour podophyllotoxine</u> : 18/25 (72%)</p> <p><u>Clairance à 16 semaines pour imiquimod</u>: 15/20 (75%) p=1</p>	<p>ES présents dans les deux groupes, pas de différence significative. (érythème et érosion)</p>	<p>Délais pour analyse de clairance différents entre les deux groupes:</p>	<p>Clairance statistiquement non significative mais calculée à des délais différents. Pas d'analyse de la récurrence. Pas de différence également dans les effets secondaires.</p> <p><b>Grade B, niveau 2</b></p>
<b>Gilson 2019/2020</b>	<p>Imiquimod vs podophyllotoxine, associé ou non au vaccin HPV</p> <p>Etude médico-économique</p>	<p>503</p>	<p><u>Imiquimod vs podophyllotoxine (NS)</u> OR ajusté : 0,81 (IC 95% : 0,54 à 1,23) (critère de jugement combiné) <u>Clairance à 16 semaines</u> : 0,77 (IC : 0,52 à 1,14)</p> <p><u>Récurrence à 48 semaines</u>: 0,98 (IC 0,54 ; 1,78)</p> <p><u>Vaccin vs placebo (NS)</u> OR ajusté : 1,46 IC (0,97 ; 2,20) <u>Clairance à 16 semaines</u> : 1,30 (IC : 0,89 à 1,91) <u>Récurrence à 48 semaines</u> : 1,39 (IC 0,73 à 2,63)</p>	<p>Aucune donnée</p>	<p>Effectif + faible que prévu, avec un manque de puissance.</p> <p>Aveugle partiel (seringue de placebo différentiable)</p> <p>Sponsor</p>	<p>L'analyse a été faite uniquement sur le résumé.</p> <p>Le critère de jugement principal combiné (clairance et récurrence) était 46 % plus élevé avec le vaccin, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.</p> <p>Les crèmes d'imiquimod et de podophyllotoxine avaient une efficacité similaire.</p> <p>La podophyllotoxine <u>sans</u> vaccin HPV est la stratégie la plus rentable financièrement.</p> <p><b>Grade A, niveau 1</b></p>

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jun Yan 2006	Podophyllotoxine 0,5% solution vs placebo MA simple	ECR : 3  Sujets : 94 vs 91	OR: 72,12 (13,44; 387,10)	/	ROBIS: High risk AMSTAR: 5,5/16	Meilleure clairance pour la podophyllotoxine 0,5% face au placebo.
Jun Yan 2006	Podophyllotoxine 0,5% solution ou crème vs placebo MA simple	ECR : 1  Sujets : 48 vs 24	OR: 3,80 (1,22 ; 11,83)	/	ROBIS: High risk AMSTAR: 5,5/16	Meilleure clairance pour la podophyllotoxine 0,5% face au placebo.
Jun Yan 2006	Podophyllotoxine 0,5% crème vs placebo MA simple	ECR : 5  Sujets : 337 vs 179	OR: 115,20 (5,83; 39,80)	/	ROBIS: High risk AMSTAR: 5,5/16	Meilleure clairance pour podophyllotoxine 0,5% face au placebo.
Ankerst 2009	Podophyllotoxine 0,5% solution vs placebo MA <u>Sélection</u> : hommes	ECR : 10  Sujets: 474	<u>Clairance médiane</u> : 67,5% (29,0; 100,0%)  <u>Récurrence</u> : 24,6 (14,0 ; 35,1)	/	ROBIS: LOW AMSTAR :12/16	La MA suggère une efficacité supérieure des formulations de podophyllotoxine par rapport à la crème d'imiquimod à 5 % chez les hommes en ce qui concerne les taux de clairance sur les surfaces non muqueuses.
Ricardo Niklas Werner 2016	MA Podophyllotoxine 0,5% solution vs placebo	ECR : 3 ITT Sujets : 94 vs 91	<u>Clairance complète</u> : RR: 19,86 (2,88; 101,65)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Meilleure clairance pour podophyllotoxine 0,5% face au placebo
Ricardo Niklas Werner 2016	MA Podophyllotoxine 0,5% gel vs placebo	ECR : 1 Sujets : 219 vs 107	<u>Clairance complète RR</u> : 9,89 (3,72; 26,28)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Meilleure clairance pour Podophyllotoxine 0,5% face au placebo
Ricardo Niklas Werner 2016	MA Podophyllotoxine 0,5% solution vs Podophyllotoxine 0,15% crème	ECR : 3 ITT  Sujets = 209 vs 208	<u>Clairance complète</u> : RR: 1,26 (1,07; 1,48)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Meilleure clairance pour Podophyllotoxine 0,5% solution face à la Podophyllotoxine 0,15% crème
Ricardo Niklas Werner 2016	MA Imiquimod crème 5% vs Podophyllotoxine 0,5% solution	ECR : 1 ITT  Sujets : 25 vs 26	<u>Clairance complète</u> : RR: 0,87 (0,58; 1,31)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Non significatif

<b>Jung 2019</b>	Podophyllotxine 0,15% crème vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance vs placebo</u> OR = 10,98 (5,27 ; 22,87 ) <u>vs imiquimod 5% crème</u> OR = 1,02 (0,50; 2,08)  <u>Récurrence</u> - vs placebo OR : 3,07 (0,36 ; 25,83) - vs imiquimod 5% crème OR : 2,64 (0,38 ; 18,49)	<u>OR vs placebo :</u> 16,66 (5,75 ; 48,24) <u>vs imiquimod 5%crème</u> OR : 4,21 (1,35 ; 13,11)  <u>El grave ou ayant conduit le départ des patients</u> OR vs placebo : 1,41 (0,12 ; 16,20) OR vs imiquimod 5% crème 0,16 (0,02 ; 1,40)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Efficace face au placebo. Pas de supériorité face à l'imiquimod. Plus d'effets indésirables que l'imiquimod.
<b>Jung 2019</b>	Podophyllotxine 0,25% solution vs placebo (clairance)  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance vs placebo</u> OR : 17,59 (3,64 ; 84,98 ) vs imiquimod 5% crème OR : 1,63 (0,34 ; 7,89)  <u>Récurrence vs placebo</u> OR : 6,05 (0,33 ; 109,19) vs imiquimod 5% crème OR : 5,19 (0,33 ; 82,22)	/	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	<b>0,25% solution</b> Efficace face au placebo. Pas de supériorité face à l'imiquimod.
<b>Jung 2019</b>	Podophyllotxin 0,3% crème vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance vs placebo</u> OR : 19,30 (7,99 ; 46,60) vs imiquimod 5% crème OR : 1,79 (0,75; 4,26)  <u>Récurrence vs placebo</u> OR : 3,07 (0,30 ; 31,74) vs imiquimod 5% crème OR : 2,64 (0,30 ; 23,11)	<u>OR vs placebo :</u> 10,10 (3,51; 29,05) vs imiquimod 5%crème OR : 2,55 (0,82 ; 7,90)  <u>El grave ou ayant conduit le départ des patients</u> OR vs placebo : 3,79 (0,42 ; 34,09) OR vs imiquimod 5% crème : 0,44 (0,07; 2,83)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	<b>0,3% crème</b> Efficace face au placebo. Pas de supériorité face à l'imiquimod.
<b>Jung 2019</b>	Podophyllotxin 0,5% crème vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance vs placebo</u> OR : 13,17 (7,30 ; 23,75) vs imiquimod 5% crème OR : 1,22 (0,63 ; 2,36)  <u>Récurrence vs placebo</u> OR : 1,58 (0,26 ; 9,52) vs imiquimod 5% crème OR : 1,36 (0,21; 9,03)	<u>OR vs placebo :</u> 9,17 (5,38; 15,64) vs imiquimod 5%crème OR : 2,32 (1,22; 4,42)  <u>El grave ou ayant conduit le départ des patients</u> OR vs placebo : 5,98 (1,07; 33,54)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	<b>0,5% crème</b> Efficace face au placebo. Pas de supériorité face à l'imiquimod. Plus d'effets indésirables que l'imiquimod.



				OR vs imiquimod 5% crème : 0,69 (0,09; 5,40)		
<b>Jung 2019</b>	Podophyllotoxin 0,5% solution vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance</u> vs placebo OR : 20,95 (10,76 ; 40,77 ) vs imiquimod 5% crème OR : 1,94 (1,02 ; 3,71)  <u>Récurrence</u> vs placebo OR : 2,02 (0,27 ; 14,96) vs imiquimod 5% crème OR : 1,73 (0,28 ; 10,58)	OR vs placebo : 9,74 (5,35; 17,74) vs imiquimod 5%crème OR : 2,46 (1,20; 5,06)  <u>EI grave ou ayant conduit le départ des patients</u> OR vs placebo : 4,11 (0,73; 23,07) OR vs imiquimod 5% crème : 0,47 (0,13; 1,71)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	<b>0,5% solution</b> Efficace face au placebo. Supériorité face à l'imiquimod. Plus d'effets indésirables que l'imiquimod.
<b>Jung 2019</b>	Podophyllotoxin 0,5% solution ou crème vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance</u> vs placebo OR : 3,20 (1,01; 10,13) vs imiquimod 5% crème OR : 0,30 (0,09 ; 1,01)  <u>Récurrence</u> vs placebo OR : 5,67 (0,28 ; 115,08) vs imiquimod 5% crème OR : 4,87 (0,17 ; 138,29)	OR vs placebo = 5,40 (2,06; 14,16) vs imiquimod 5%crème OR = 1,36 (0,47; 3,96)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleures clairance face à un placebo, non significatif face à l'imiquimod  Non significatif en termes de récurrence.
<b>Bertolotti 2019</b>	Podophyllotoxine 0,5% solution  MA données poolées	ECR : 13  Sujets : 829  ITT	59% ITT (Q2)  Récurrence 29 % (Q3)	ES locaux : - bas garde: 62% (Q3) - grade moyen:46 % (Q3) - haut grade: 10%(Q2) ES généraux bas grade: 45% (Q4)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Dans le 2 <sup>ème</sup> quartile en termes de clairance, 3eme en termes de récurrence.

<b>Bertolotti 2019</b>	Podophyllotoxine 0,5% crème  MA données poolées	ECR : 8  Sujets : 294 ITT	57% ITT (Q3)  Récurrence 11 % (Q2)	ES locaux : - bas garde: 22% (Q2) - grade moyen:25 % (Q2) - haut grade: 1% (Q1) ES généraux bas grade: 48% (Q4)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Supériorité de la galénique crème vs solution en termes de récurrence, avec moins d'effets indésirables.
<b>Samantha Barton 2019</b>	Podophyllotoxine 0,15% crème clearance vs podophyllotoxin 0.5% solution  NMA	ECR : 38	AS (analyse de sensibilité) : 0,68 (0,05 à 3.04) SUCRA 45,7%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de clairance (OR) uniquement, le classement est celui-ci: 1) CO2 laser 2) cryothérapie + podophyllotoxine 3) chirurgie 4) TCA 5) podophyllotoxine 0,5% solution 6) cryothérapie 7) Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) Co2 laser 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod  Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: 1) chirurgie 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) imiquimod 4) cryothérapie
<b>Bertolotti 2020</b>	Cryothérapie + podophyllotoxine 0,5% crème  MA en réseau	ECR : 49  Sujets : 667/9931 ITT	vs placebo: RR : 5,42 (2,33 ; 12,61)  SUCRA: 0,595	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La cryothérapie + podophyllotoxine 0,5% crème apparaît en 15 <sup>ème</sup> position/ 29

<b>Bertolotti 2020</b>	Podophyllotoxine crème MA en réseau	ECR : 49 Sujets : 158/9931 ITT	vs placebo : RR: 5,60 (2,99 ; 10,48)  SUCRA: 0,622	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La podophyllotoxine crème apparaît en 13 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Bertolotti 2020</b>	Podophyllotoxine gel MA en réseau	ECR : 49  ITT	vs placebo : RR : 6,75 (2,19 ; 20,81)  SUCRA: 0,686	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La podophyllotoxine gel apparaît en 6 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Bertolotti 2020</b>	Podophyllotoxine solution MA en réseau	ECR : 49  ITT	vs placebo : RR : 1,40 (0,50 ; 3,89)  SUCRA: 0,132	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La podophyllotoxine sol apparaît en 10 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Bertolotti 2020</b>	Podophyllotoxine solution + crème MA en réseau	ECR : 49  Sujets : 158/9931 ITT	vs placebo : RR : 5,60 (2,99 ; 10,48)  SUCRA: 0,622	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La podophylline apparaît en 26 <sup>ème</sup> position/ 29 Avec des résultats non significatifs.

## 2.3. Imiquimod

Quinze ECR ainsi que 23 MA ont été répertoriés pour l'imiquimod.

### Synthèse argumentaire 2022

PLACEBO : Toutes les études comparant des dosages différents (en %) d'imiquimod c'est à dire imiquimod 3% vs 1% etc, n'ont pas été rapportées ici, car seul l'imiquimod 5% a l'AMM sur le marché. Les études Baker 2011 et Ros en 2015 ont été analysées mais non rapportées ici car elles comparent imiquimod 2.5% face à 3.75%. Néanmoins, les études ont été analysées car elles comparent l'imiquimod face au placebo.

5 études (Beutner 1998 : 2 études ; Ferenczy 1998 ; Arrican 2004 et Edward 1998) comparent l'utilisation d'imiquimod 5% vs placebo.

Toutes les études retrouvent une meilleure clairance significative pour l'imiquimod 5%. Cette meilleure clairance reste au prix d'effets secondaires locaux et généraux plus importants.

Une étude face au placebo (Gilson 1999), étude spécifiquement l'imiquimod chez les patients vivants avec le VIH : on ne peut pas conclure sur l'efficacité qui est un critère de jugement secondaire. Cependant, aucun effet indésirable local ou systémique grave n'est à déplorer, chez cette population spécifique.

Une ECR (Schen 2017) compare la fulguration à haute fréquence + BCG-PSN face à la fulguration haute fréquence + crème imiquimod 5%, cette dernière retrouve une meilleure clairance pour le groupe traité par fulguration haute fréquence + crème imiquimod. Récurrence similaire entre les deux groupes (de manière non significative). Les effets secondaires n'ont pas été évalués, c'est une étude réalisée en ouvert.

Une étude (Kumar 2014) compare l'utilisation d'imiquimod 5% face à l'injection intra lésionnelle de mycobactérie. Cette dernière ne retrouve pas de différence significative en termes de clairance et de récurrence. Les effets secondaires évalués sont présents de manière importante dans les deux groupes.

Une étude (Komericki 2011) compare la podophylotoxine face à l'imiquimod 5% et ne retrouve pas de différence significative entre les groupes mais calculée à des délais différents (4 semaines vs 16 semaines). Pas d'analyse de la récurrence. Pas de différence également dans les effets secondaires.

Une étude (Schöfer 2006) compare un traitement ablatif à l'imiquimod ainsi qu'à la combinaison des 2 traitements (ablatifs et imiquimod) : meilleure clairance 100% et récurrence à court et moyen terme (3 mois: 5.8% et 6 mois : 5.8%) comparé à l'imiquimod ou le traitement ablatif seul. L'imiquimod est plus efficace à court et moyen terme, comparé au traitement ablatif seul, mais a une clairance initiale plus faible. L'imiquimod seul a le même taux de récurrence à court et moyen terme que la bithérapie, mais a une clairance initiale plus faible.

Une étude (Akhavan 2014) compare l'imiquimod à la podophylline, à la cryothérapie ainsi qu' à leurs associations avec le zinc. L'étude est de mauvaise qualité méthodologique, et ne retrouve aucune différence ni en termes de clairance, ni en terme de récurrence.

Une étude (Meng 2018) compare l'association Imiquimod 5% et PDT, face à l'interféron alpha 2b: Elle retrouve une différence significative en termes de clairance avec une meilleure clairance pour le traitement par imiquimod et PDT, il n'y avait pas de différence en termes de récurrence mais cette dernière a été calculée sur le nombre total de patients randomisés. Pas d'étude des effets secondaires dans cette dernière.

Une étude (Khondker 2020) compare l'imiquimod 5% face à la cryothérapie.

Cette dernière retrouve moins de récurrence de manière significative dans le groupe traité par imiquimod avec de plus moins d'effets secondaires de manière significative dans ce groupe.

**MÉTA- ANALYSE :** Grâce aux 23 méta-analyses, on peut voir que l'imiquimod est un excellent traitement. Dans l'une d'entre elle (Bertolotti 2020), il est en 16<sup>ème</sup> position, s'il est utilisé seul. Il existe une amélioration majeure de l'efficacité, il est 2<sup>ème</sup> lorsqu'il est combiné aux traitements ablatifs (cryothérapie, laser, chirurgie). Ankerst en 2009 trouve une infériorité de l'imiquimod face à la podophyllotoxine en crème ou solution chez les hommes.

Aucune étude rétrospective n'a été analysée car il existe 15 RCT et 23 méta-analyses disponibles.

Avis du groupe de travail sur l'imiquimod	
A	L'imiquimod est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes
AE	L'imiquimod est un traitement de 1 <sup>ère</sup> intention +/- en bithérapie associée à de la cryothérapie.

En pratique : Imiquimod
<p><b>Nom commercial :</b> Imiquimod (Aldara)</p> <p><b>AMM :</b> oui</p> <p><b>Ordonnance :</b> application topique la nuit, laisser poser entre 6 et 10 h, puis rincer le matin, à utiliser 3 fois par semaine, pendant 3 jours non consécutifs (par exemple lundi, mercredi puis vendredi), pendant 16 semaines maximum.</p> <p>Il est possible de prescrire au patient une crème cicatrisante/ émolliente/ un corps gras à la fin de la consultation.</p> <p><b>Réévaluation :</b> Conseillée quelques semaines après le début du traitement pour évaluation de l'observance et de la tolérance.</p> <p><b>Remarque de relecteur :</b> Le moment de l'application peut rester à l'appréciation du patient tant qu'une durée d'application de 6 à 10h est respectée, afin de veiller à la meilleure observance que possible et ne pas interagir notamment avec la vie sexuelle du patient.</p>

## Imiquimod

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Beutner 1997</b>	Imiquimod 5% vs imiquimod 1% vs placebo	279 (94 vs 90 vs 95)	<u>Clairance à 16 semaines :</u> 49/94 (52%) vs 13/90 (14%) vs 3/95 (3%)  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 9/48 (19%) vs 2/12 (17%) 0/3 (0%) p<0,05	<u>ES locaux :</u> -Bas grade et moyen grade : + pour imiquimod 5% - hauts grade: uniquement imiquimod 5%  <u>ES généraux :</u> Similaire tous les groupes	Pas d'information sur l'aveugle .	Meilleure clairance significative pour l'imiquimod 5% avec une récurrence similaire entre les deux groupes traités par imiquimod 1% et 5%. Cette meilleure clairance reste au prix d'effets secondaires locaux et généraux plus importants.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Beutner 1998</b>	Imiquimod 5% vs placebo	108 (51 vs 57)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 18/51 (35%) vs 0/57  <u>Récurrence à 18 semaines :</u> 3/16 (19%) p<0,001	<u>ES locaux à semaine 8 :</u> 20/35 (57,1%) vs 41/45 (91.1%)	Pas en ITT dans tous les calculs, notamment calcul de la récurrence.	Meilleure clairance pour le groupe traité par imiquimod, récurrence non comparable car absence de clairance dans le groupe placebo. ES locaux plus importants dans le groupe placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Edward 1998</b>  <b>Sauder 2003 (même étude)</b>	imiquimod 5% vs imiquimod 1% vs placebo	311 (109 vs 102 vs 100)	<u>Clairance à 16 semaines :</u> 54/109 (50%) vs 21/102 (21%) vs 11/100 (11%)  p<0.001 entre imiquimod 5% et les deux autres groupes  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 6/45 (13%) vs 0/18 vs 1/10 (10%)	ES locaux plus présent dans le groupe traité par imiquimod 5%	Nombre de perdus de vue supérieur à 10% .  Pas de déclaration des conflits d'intérêt.	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod 5% au prix d'effets secondaires locaux plus importants. Nombre de perdus de vue dans l'étude important.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Ferenczy 1998</b>	Imiquimod 5% vs placebo	209 (109 vs 100)	<u>Clairance à 16 semaines :</u> 54/109 (50%) vs 11/100 (11%) p<0.0001  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 13% dans le groupe imiquimod Pas de données pour le groupe placebo	ES locaux pour la majorité des patients traités par imiquimod mais pas de comparaison (pas de données) avec le TTT par placebo.		Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par imiquimod mais pas d'information sur la récurrence dans le groupe placebo. Effets secondaires plus importants dans le groupe traité mais de même aucune information sur le groupe placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Gilson 1999</b>	Imiquimod 5% vs placebo  Sélection: population VIH+ (LT CD4 > 100)	100 (65/35)	<u>Clairance à 16 semaines</u> : 11% (7/65) vs 6% (2/35)  Non significatif  Pas de récurrence évaluée	Étude de sécurité "Safety" est le CJP  <u>Toute réaction cutanée</u> : 45.1% vs 36.7%  <u>Local sévère</u> : 2/62 (3.2) vs 0/30 (0%)  Systémique (progression de la maladie, biologie) : NS	Uniquement les patient VIH +.  47% de perdus de vue.	Efficacité modeste (non significative), avec une récurrence non évaluée. L'imiquimod semble bien toléré chez les patients VIH +, tant en local qu'en effet secondaire systémique. <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Arican 2004</b>	Imiquimod 5% vs placebo	45 ( 34 vs 11)	<u>Clairance à 3 mois</u> : 23/33 (70%) vs 1/10 (10%)  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 6/23 (26%) vs 1/1 (100%)	Local bas grade: 8 vs 5  Local moyen grade: 9 vs 0  général moyen grade: 1 vs 0	Déséquilibre entre les 2 groupes	Meilleur taux de clairance et récurrence pour le traitement par imiquimod par rapport au placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Schöfer 2006</b>	Traitement ablatif (Électrochirurgie <u>ou</u> cryothérapie <u>ou</u> laser <u>ou</u> chirurgie) VS imiquimod 5% crème VS traitement ablatif + imiquimod	358 (100/155/103)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 92/100 (92%) vs 100/155 (64.5%) vs 103/103 (100%)  <u>Récurrence 3 mois</u> : 14/92 (15.2%) vs 6/100 (6%) vs 6/103 (5,8%)  <u>Récurrence 6 mois</u> : 23/92(11,5%) vs 6/100 (6%) vs 6/103 (5,8%)	ES imiquimod/bithérapie: <u>Douleur</u> : 28/155 (18%) vs 23/103 (22%)  <u>Erosion</u> : 29/155 (19%) vs 23/103 (22%) ;  <u>Érythème</u> : 88/155 (57%) vs 52/103 (50%)	Peu de biais VIH exclu	La combinaison des 2 traitements (ablatifs et imiquimod) permet une meilleure clairance 100% et récurrence à court et moyen terme (3 mois: 5.8% et 6 mois : 5.8%) ; comparé à l'imiquimod ou le traitement ablatif seul.  L'imiquimod est plus efficace à court et moyen terme (6% de récurrence à 3 mois et 6 mois), comparé au traitement ablatif seul (15% à 3 mois ; 11.5% à 6 mois), mais a une clairance initiale plus faible (64.5% vs 92%).  L'imiquimod seul a le même taux de récurrence à court et moyen terme, que la bithérapie (imiquimod + traitement ablatif) : 6%, mais a une clairance initiale plus faible 64.5% vs 100%).  <b>Grade A, niveau 1</b>
<b>Komericki 2011</b>	podophylotoxin 0.5% vs imiquimod 5%	51 (26 vs 25)	<u>Clairance à 4 semaines pour podophylotoxin</u> : 18/25 (72%) vs <u>Clairance à 16 semaines pour imiquimod</u> : 15/20 (75%), p=1	ES présents dans les deux groupes, pas de différence significative. (érythème et érosion)	Délais pour analyse de clairance différents entre les deux groupes:	Clairance statistiquement non significative mais calculée à des délais différents. Pas d'analyse de la récurrence. Pas de différence également dans les effets secondaires.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Baker 2011</b>	Imiquimod 2,5% vs imiquimod 3,75% vs placebo  Sélection: femmes	511 (202 vs 204 vs 105)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 28.3% vs 36.6% vs 14.2%  p<0,001 versus placebo (0,056 entre les TTT par imiquimod)  <u>Récurrence à 20 semaines :</u> 9/53 (17%) vs 14/72 (19.4%) vs 0/9 (0%)	<u>ES locaux :</u> 88/211 (41.7%) vs 85/217 (39.2%) vs 39/106 (36.8%)  <u>ES locaux sévère :</u> 15 (7.1%) vs 11 (5.1%) vs 4 (3.8%)	Nombre de patients avec une clairance complète pas clairement annoncé. Nombre de patients ne correspondent pas entre les différents calculs (clairance, récurrences, ES,...). Nombreux perdus de vue.	Meilleures clairances pour les traitements par Imiquimod sans différence significative entre les deux posologies, au prix de plus d'effet secondaire locaux pour le TTT.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Akhavan 2014</b>	Podophyllin vs Imiquimod vs Cryothérapie vs Podophyllin + Zinc vs Imiquimod + Zinc vs cryothérapie + zinc  <b>(400 mg oral zinc sulfate)</b>	252 (42 dans chaque groupe)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 38/42(90,4%) vs 37/42(88,1%) vs 36/42(85,7%) vs 39/42(92,8%) vs 38/42(90,4%) vs 40/42(95,2%)  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 2 (4,9%) vs 0 vs 1 (2,4%) vs 0 vs 0 (groupe comparaison) vs 1 (2,5%)	Pas d'information	Pas en ITT Exclu les hommes Pas de condylomes récalcitrants Beaucoup de groupes évalués	Pas de réelle différence significative entre tous les groupes que ce soit en termes de clairance ou de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Kumar 2014</b>	Imiquimod 5% vs mycobactérie intra lésionnelle	89 (44 vs 45)	<u>Clairance à 20 semaines :</u> 26/44 ( 59%) vs 30/45 (67%)  p=0.52  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 0/26 vs 0/30	Significativement supérieur - dans le groupe mycobactérie : Nodules, fièvre, œdème - dans le groupe imiquimod : Érythème, sensation de brûlure		Pas de différence significative entre les deux groupes que ce soit en termes de clairance ou de récurrence. Deux groupes avec des effets secondaires importants.  <b>Grade A, niveau 1</b>
<b>Rosen 2015</b>	Imiquimod 3.75% vs imiquimod 2.5% vs placebo  Sélection: hommes uniquement	447 (183 vs 168 vs 96)	<u>Clairance à 16 semaines :</u> 34/183 (18,16%) vs 24/168 (14,3%) vs pas de données pour le placebo  p<0,019  <u>Récurrence à 2 mois :</u> 6/34 (16,7%) vs 4/24(17,7%)	Quelques cas d'ES locaux sévère retrouvé uniquement dans les groupes traités par imiquimod	Uniquement les hommes. Déclaration de conflit d'intérêt Pas de donnée chiffrée pour le groupe traité par placebo	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod face au placebo mais absence de donnée chiffrée clairement explicitée pour le groupe traité par placebo. Pas d'analyse de la récurrence pour le groupe placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>



<b>Chen 2017</b>	Fulguration à haute fréquence + BCG-PSN vs Fulguration haute fréquence + crème imiquimod 5%	112 (56 vs 56)	<u>Efficacité totale (= clairance clinique) :</u> 40 (71,4%) vs 49 (87,5%)  Significatif p=0,035  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 4 (7%) vs 3 (5%)  Non significatif p=0,696	Non évalué	Pas en aveugle	Meilleure clairance pour le groupe traité par fulguration haute fréquence + crème imiquimod. Récurrence similaire entre les deux groupes. Effets secondaires non évalués.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Meng 2018</b>	Imiquimod 5% + PDT vs interferon alfa 2b  <u>Sélection:</u> Uniquement condylomes anaux	104 (52 vs 52)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 28/52 (53,85%) vs 16/52 (30,77%)  p<0,05  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 2/52 (3,85%) vs 4/52 7,69%  recalculé: 2/28 (7%) vs 4/16 (25%)	Non évalué	Pas d'aveugle Récurrence recalculée car dans l'article calculé sur le nombre total de patient randomisé	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod + PDT. Pas de différence significative pour la récurrence. ES non évaluées.  Association imiquimod et PDT intéressante  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Khondker 2020</b>	Imiquimod 5% vs cryothérapie	64 (32 vs 32)	<u>Clairance non évaluée</u>  <u>Récurrence à 12 semaines :</u> 4/32 (12,5%) vs 11/32 (34,4%)  p=0,038	Significativement plus dans le groupe cryothérapie: Brûlure, cloque, hypo pigmentation, dépigmentation, atrophie cutanée	Pas d'aveugle	Moins de récurrence de manière significative dans le groupe traité par imiquimod avec de plus moins d'effets secondaires de manière significative dans ce groupe.  <b>Grade B, niveau 2</b>

#### Études rétrospectives : non réalisées car > 10 RCT

#### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Jun Yan 2006</b>	Imiquimod vs placebo  MA simple	ECR : 3 Sujets : 194 vs 168	OR: 11,65 (6,05; 22,44)	/	ROBIS: High risk AMSTAR: 5,5/16	Meilleur résultat pour l'imiquimod que pour le placebo
<b>Elena P. Gotovtseva (USA) 2008</b>	Imiquimod 5% crème 3x par semaine vs 1x par jour  MA	ECR : 6 ITT  Nombre de sujets : 974				Pas de données disponibles.

<b>An-kerst 2009</b>	Imiquimod vs placebo <u>sélection</u> : hommes MA	ECR : 9 Sujets : 865	Clairance moyenne : 40,0% (33,3 ; 61,8)  MA 42,7 (36,4 ; 48,9)  récurrence: 18,2 (8,6 ; 34, 4)		ROBIS: LOW AMSTAR :12/16	La méta-analyse présentée suggère une efficacité supérieure des formulations de podophylotoxine par rapport à la crème d'imiquimod à 5 % chez les hommes en ce qui concerne les taux de clairance sur les surfaces non muqueuses.
<b>Carlos F Grillo-Ardila 2014</b>	Imiquimod vs placebo MA	ECR : 6 ITT  Sujets : 923 vs 371	<u>Clairance complète</u> : RR: 4,03 (2,03; 7,99)	Pas d'analyse de la récurrence et des ES car pas le même nombre de sujet	AMSTAR : 16/16  ROBIS : LOW	Clairance complète supérieur pour l'imiquimod
<b>Carlos F Grillo-Ardila 2014</b>	Imiquimod vs autre TTT appliqué par le patient lui même MA	ECR : 2 ITT  Sujets : 50 vs 55	<u>Clairance complète</u> :  RR: 1,09 (0,80; 1,48)	<u>Réaction locale</u> : RR: 1,24 (1,00 ; 1,54)	AMSTAR : 16/16  ROBIS : LOW	Résultats non significatifs
<b>Carlos F Grillo-Ardila 2014</b>	Imiquimod vs autre TTT appliqué par une autre personne (traitement ablatif ou interventionnel) MA	ECR : 2 ITT  Sujets : 190 vs 145	<u>Clairance complète</u> :  RR : 0,84 (0,56 ; 1,28)	Pas d'analyse de la récurrence et des ES car pas le même nombre de sujet	AMSTAR : 16/16  ROBIS: LOW	Résultats non significatifs
<b>Ri-cardo Niklas Werner 2016</b>	Imiquimod 3,75 % crème vs placebo MA	ECR : 2 ITT  Sujets : 399 vs 202	<u>Clairance complète</u> :  RR : 2,88 (1,84; 4,51)		AMSTAR : 13,5/16  ROBIS : LOW	Meilleure clairance pour imiquimod 3,75% face au placebo
<b>Ri-cardo Niklas Werner 2016</b>	Imiquimod 5% crème vs placebo MA	ECR : 5 ITT Sujets : 288 vs 263	<u>Clairance complète</u> :  RR : 9,16 (3,39 ; 24,71)		AMSTAR : 13,5/16  ROBIS : LOW	Meilleure clairance pour imiquimod 5% face au placebo
<b>Ri-cardo Niklas Werner 2016</b>	Imiquimod crème 5% vs Podophylotoxine 0,5% solution MA	ECR : 1 ITT Sujets : 25 vs 26	<u>Clairance complète</u> : RR: 0,87 (0,58 ; 1,31)		AMSTAR : 13,5/16  ROBIS : LOW	Résultats non significatifs
<b>Werner 2017</b>	Imiquimod 5% crème vs placebo  MA simple  <u>Sélection</u> : sujet VIH +	ECR : 2  Sujets : 93 vs 60	Clairance RR : 2,34 (0,68 ; 8,04)		ROBIS: Low risk AMSTAR: 16/16	Résultats non significatifs

<b>Werner 2017</b>	Imiquimod 5% crème vs electrochirurgie  MA simple	ECR : 1  Sujets : 54 vs 46	Clairance RR: 0.62 (0,34 ; 1,12)		ROBIS: Low risk AMSTAR: 16/16	Résultats non significatifs
<b>Jung 2019</b>	imiquimod 5% crème vs placebo (clairance)  MA en réseau	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance</u> OR = 10,77 (7,11 ; 16,34 )	EI , OR vs placebo = 3,96 (2,51;6,23)  EI grave ou retrait de l'étude vs placebo OR = 8,68 (1,01 ; 74,43)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Résultat significatif.
<b>Sa-mantha Barton 2019</b>	Imiquimod 5% crème clearance and recurrence vs podophyllotoxin 0.5% solution  NMA	ECR : 38	OR : 0,07 (0,001 ; 0,36) SUCRA 24.1%  AS (analyse de sensibilité) : 0,20 (0,02 ; 0,75) SUCRA 26.3%  Récurrence OR : 1,76 (0,05 ; 9,00) 54,5%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci: 1) CO2 laser 2) cryothérapie + podophyllotoxine 3) chirurgie 4) TCA 5) podophyllotoxine 0,5% solution 6) cryothérapie 7) Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) Co2 laser 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod  Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: 1) chirurgie 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) imiquimod 4) cryothérapie
<b>Berto-lotti 2019</b>	imiquimod 5%  MA données poolées	ECR: 10  Sujets: 611  ITT	57% ITT (Q3)  Récurrence 13% (Q2)	ES locaux: - bas garde: 50% (Q3) - grade moyen: 26% (Q2) - haut grade: 13%(Q3) ES généraux bas grade: 24% (Q3)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	l'imiquimod apparaît dans le 3 <sup>ème</sup> quartile en termes d'efficacité.

<b>Berto-lotti 2020</b>	Imiquimod 5% MA en réseau ITT	ECR : 49 Sujets : 357/9931	vs placebo : RR= 4,75 (2,86 ; 7,89) SUCRA: 0,494	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Imiquimod 5% apparaît en 16 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Berto-lotti 2020</b>	Traitements ablatifs + imiquimod 5% :(chirurgie, électrochirurgie, CO2 laser, cryothérapie) MA en réseau	ECR : 49 Sujets : 1036/9931 ITT	vs placebo: RR= 7,52 (3,63 ; 15,57) SUCRA: 0,798	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Traitements ablatifs apparaît en 2 <sup>ème</sup> position/ 29 L'ajout d'IMIQUIMOD permet donc une amélioration majeure des résultats
<b>Cheng Feng 2020</b>	laser CO2 + imiquimod 5% crème vs laser CO2 MA simple	ECR : 12 Sujets : 586 vs 584	Clairance complète à 12 semaines RR: 1,53 (1,22 ; 1,87)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association laser CO2 et imiquimod vs laser CO2 seul
<b>Cheng Feng 2020</b>	laser CO2 + imiquimod 5% crème vs laser CO2 MA simple	ECR: 6 Sujets : 235 vs 234	Clairance complète à 24 semaines RR: 1,90 (1,42 ; 2,53)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association laser CO2 et imiquimod vs laser CO2 seul
<b>Cheng Feng 2020</b>	Electrochirurgie + imiquimod 5% crème vs électrochirurgie MA simple	ECR : 2 Sujets : 90 vs 88	Clairance à 24 semaines RR: 1,62 (1,33 ; 1,97)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association électrochirurgie et imiquimod vs l'électrochirurgie seul
<b>Cheng Feng 2020</b>	Thermoablation + imiquimod 5% crème vs thermoablation MA simple	ECR : 3 Sujets : 119 vs 115	RR: 2,20 (1,26 ; 3,83)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association thermoablation et imiquimod vs thermoablation seul

## 2.4. Chirurgie

Deux ECR ainsi que 4 MA ont été répertoriés pour le traitement par chirurgie.

### **Synthèse argumentaire**

Dans deux études (Khawaja 1989 et Jensen 1985) la récurrence est meilleure pour la chirurgie, dans une seule des deux la clairance est similaire entre chirurgie et podophylline qui est un traitement qui n'est plus utilisé aujourd'hui.

Cependant dans les deux études les effets secondaires sont toujours majoritaires dans le groupe chirurgie.

À noter également que la chirurgie est uniquement comparée à la podophylline dans les articles analysés.

Les méta-analyses confirment les résultats des ECR, en effet la chirurgie revient comme étant le traitement le plus efficace en termes de clairance mais avec des effets secondaires généraux majeurs.

	<b>Avis du groupe de travail sur la chirurgie</b>
<b>B</b>	La chirurgie est un traitement recommandé dans la prise en charge des condylomes.
<b>AE</b>	La chirurgie est préconisée par le groupe de travail lors de volumineux condylomes, afin d'éliminer un diagnostic différentiel, et peut être proposée chez tout patient ayant résisté au traitement de première ligne. Le groupe de travail rappelle que la chirurgie nécessite une organisation technique au préalable (anesthésie locale, temps de chirurgie, pansements, ...). En fonction de la lourdeur de la chirurgie, les soins post-opératoires seront plus ou moins longs (ambulatoire ou hospitalisation, soins réalisés par le patient ou par une infirmière).

### **En pratique : chirurgie**

**Contre-indication** : Anesthésique

**Ordonnance** : protocole de soin post chirurgical, à la discrétion du médecin (soin(s) infirmier(s), protocole de pansement, analgésie,...)

**Réévaluation** : à 4 semaines

## Chirurgie

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jensen 1985	Podophylline 25% vs chirurgie	60 patients (30/30)	<u>Clairance à S6-8</u> : 23/30(76%) vs 28/30 (93%)  <u>Récurrence à M1-4</u> : 13/30 (56%) vs 7/30 (25%)  <u>Récurrence à M6-10</u> : 17/30 (74%) vs 8/30 (28%)	<u>Effets secondaires moyen grade</u> : 15/30 (50%) vs 20/30 (67%)  <u>Effets secondaires bas grade</u> : 3/30 (10%) vs 12/30 (40%)	Pas de double aveugle	Meilleure clairance et récurrence pour la chirurgie mais plus d'effets secondaires.  <b>Grade B , Niveau 2</b>
Khawaja 1989	Podophylline 25% vs chirurgie	37 patients (19/18)	<u>Clairance S6-8</u> : 15/19 (79%) vs 16/18 (89%)  <u>Récurrence à M1-4</u> : 5/19(26%) vs 2/18 (11%)  <u>Récurrence à M6-10</u> : 9/19 (60%) vs 3/ 18 (19%)	<u>Effets secondaires moyen grade</u> : 1/19 vs 0  <u>Effets secondaires bas grade</u> : 5/19 vs 11/18	Pas en double aveugle	Meilleure tolérance pour la podophylline mais moins de récurrence avec la chirurgie.  <b>Grade B , niveau 2</b>

### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Samantha Barton 2019	Chirurgie vs podophyllotoxine 0.5% solution	ECR = 38 Sujets = NC	versus podophyllotoxine 0.5% solution  <u>Clairance</u> OR : 2,75 (0,01 ; 16,31) SUCRA 64,2%  <u>AS</u> (analyse de sensibilité) : 7,89 (0,03 ; 47,47) SUCRA 64,5%  <u>Récurrence</u> OR : 0,75 (0,007; 3.67)	/	AMSTAR: 16/16  ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci: 1) CO2 laser 2) cryothérapie + podophyllotoxine 3) chirurgie 4) TCA 5) podophyllotoxine 0,5% solution 6) cryothérapie 7) Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) Co2 laser 2) podophyllotoxine 0,5% solution

			SUCRA 90,3%			<ul style="list-style-type: none"> <li>3) chirurgie</li> <li>4) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>5) cryothérapie</li> <li>6) TCA</li> <li>7) Imiquimod</li> </ul> <p>Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) chirurgie</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) imiquimod</li> <li>4) cryothérapie</li> </ul>
<b>Bertolotti 2019</b>	Chirurgie  MA données poolées	ECR: 2  Sujets= 48  ITT	92% ITT (Q1)  Récurrence 20% (Q2)	ES locaux : - bas grade: NR - grade moyen: 42% (Q3) - haut grade: NR  ES généraux bas grade: 48% (Q4)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Traitement le plus efficace en termes de clairance mais au prix d'effets secondaires généraux majeurs (nécessité d'antalgiques per os). Biais: données poolées
<b>Bertolotti 2020</b>	chirurgie  MA en réseau	ECR= 49  Sujets=9931  ITT	CJP: Efficacité <u>et</u> absence de récurrence vs placebo: RR: 10,54 (4,53 ; 24,52)  SUCRA: 0,909	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La chirurgie apparaît en 1 <sup>ère</sup> position dans le classement.

## 2.5. Electrochirurgie

Cinq ECR et deux essais cliniques non randomisés ainsi que cinq MA ont été répertoriés pour le traitement par électrochirurgie.

### Synthèse argumentaire 2022

#### À propos des RCT:

Une étude (Simmons 1981) compare **l'électrochirurgie face à la cryothérapie**, et ne met en évidence aucune différence significative sur la clairance mais une meilleure tolérance de la cryothérapie.

Une étude (Benedetti Panici. 1989) compare **l'électrochirurgie face à l'interféron face au placebo** et trouve une meilleure clairance pour la cautérisation mais pas de différence significative sur la récurrence à 6 mois. À noter des effets secondaires généraux présents chez 100% des sujets traités par interféron.

Une étude (Stone KM 1990) compare **podophyllin face à la cryothérapie face à l'électrochirurgie** cette dernière met en évidence que l'électrochirurgie est supérieure en terme de clairance mais c'est une étude avec beaucoup de perdus de vue, et analyses non faites en ITT.

L'étude comparant **l'électrochirurgie face au cidofovir 5% face à l'association des deux** (Orlando 2002) trouve une meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement chirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative.

L'étude (Schöfer 2009) comparant **un traitement ablatif à l'imiquimod à l'association des deux**, met en évidence une meilleure clairance du traitement ablatif seul. En ce qui concerne le taux de non récurrence, meilleurs résultats pour le groupe traité par imiquimod seul ou pas la combinaison de traitement ablatif suivi d'imiquimod (sans données sur la significativité des résultats).

#### À propos des études non RCT:

L'étude Ferenzency 1995 comparant **l'électrochirurgie et la cryothérapie** de manière non randomisé montre une efficacité similaire mais une meilleure tolérance pour laser.

L'étude rétrospective comparant **le plasma argon et l'électrochirurgie** (Fevzi Celayir 2018) montre une efficacité similaire entre les deux groupes mais une meilleure tolérance pour le groupe traité par laser argon.

#### Concernant les méta-analyses:

L'électrochirurgie apparaît en 3e position en termes d'efficacité après la chirurgie et les traitements ablatifs (MA poolée, Bertolotti 2020).

Effectivement nous pouvons voir dans une autre méta-analyse la supériorité de l'électrochirurgie face à la cryothérapie (Bertolotti 2019)

Une méta analyse (Cheng Feng 2020) montre la supériorité de l'association électrochirurgie et imiquimod vs l'électrochirurgie seul.



	<b>Avis du groupe de travail sur l'électrochirurgie</b>
<b>A</b>	L'électrochirurgie est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	<p>L'électrochirurgie est un traitement indiqué en 2<sup>ème</sup> intention pour un condylome ano-génital, au même titre que la chirurgie, le laser CO2 ou encore le TCA.</p> <p>Elle est indiquée, après échec des traitements de première ligne (imiquimod, podophyllotoxine et/ou cryothérapie).</p> <p>Elle n'est pas recommandée en 1<sup>ère</sup> intention, devant l'absence de supériorité évidente face aux autres traitements, et devant une accessibilité plus limitée.</p> <p>Cependant, elle peut être utilisée en première intention pour les condylomes anaux et péri-anaux.</p>

### En pratique : électrochirurgie

**Contre-indication** : Anesthésique

**Ordonnance** : soins infirmiers (à l'appréciation du médecin)

**Réévaluation** : consultation postopératoire à 1 mois

## Electrochirurgie

### Essai clinique randomisée

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Simmons 1981</b>	Cryothérapie vs électrocautérisation  <u>Sélection:</u> homme	42 ( 24 vs 18 )	<u>Clairance totale à 3 mois:</u> 10/24(42%) vs 10/18(55%)  p>0,05	Cryothérapie > Électrocautérisation	33% et 39% de perdus de vue	Aucune différence significative sur la clairance mais une meilleure tolérance de la cryothérapie.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Benedetti Panici. 1989</b>	Interféron systémique IM ou SC vs diathermocoagulation (cautérisation) vs placebo  <u>Sélection:</u> femme	203 (IM 53 vs SC 51 vs cautérisation 51 vs placebo 48)	<u>Clairance complète à 1 mois :</u> 8% (SC: 4/53) vs 18% (IM 9/51) vs 61% (cautérisation 31/51) 0 % (placebo )  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 4% (SC) vs 4% (IM) vs 2% (cautérisation) vs 34 % (placebo)	Toxicité sévère n'existe que pour SC (fatigue et neuropsy)  Toxicité comparée uniquement entre forme IM et SC pas avec thermocoagulation	Résultats donnés uniquement en pourcentage, pas de donnée sur le nombre de patient exacte (chiffre indiqué calculé)	Meilleure clairance pour la cautérisation mais pas de différence significative sur la récurrence à 6 mois. À noter des effets secondaires généraux présents chez 100% des sujets traités par interféron.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Stone KM 1990</b>	Podophyllin vs cryothérapie vs électrochirurgie	450 (144 vs 154 vs 152)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 26/63 (41,2%) vs 68/86 (79%) vs 83/88 (94%)  p=0,003	17% EI général léger pour les 3 traitements	213 n'ont pas réalisés le traitement en entier « non compliant »  286 perdus de vue	Electrochirurgie supérieure en termes de clairance mais étude avec beaucoup de perdus de vue, et analyses non faites en ITT  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Orlando 2002</b>	Electrochirurgie vs cidofovir 1% vs electrochirurgie + cidofovir 1%	74 (29 vs 26 vs 19)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 93,3% vs 76,2% vs 100% p=0,033  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 14/19 (73,68%) vs 6/17 (35,29%) vs 3/11 (27,27%)  p= 0,018	ES locaux pris en compte uniquement dans les groupes traités par cidofovir, pas d'analyse des ES dans le groupe chirurgie.	Pas de chiffre exact juste des pourcentages pour la clairance. Récurrence en per protocole. Uniquement sujet VIH +  Essai ouvert	Meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement chirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Schofer 2006 ECR</b>	Traitement ablatif (électrochirurgie, cryothérapie, laser, chirurgie) vs imiquimod vs combinaison des deux	358 (100 vs 155 vs 103)	<u>Clairance à 1 mois:</u> 92/100 (92%) vs 100/155 (65%) vs 75/103 (73%)  <u>Taux de non-récurrence à 6 mois:</u> 73,6% (64/87), 93,7% (89/95) 91,5% (65/71)	Plus d'effets indésirables pour imiquimod seul que la combinaison imiquimod + ttt ablatif	Étude ouverte Pas de donnée sur la significativité	Meilleure clairance du traitement ablatif seul. En ce qui concerne le taux de non-récurrence, meilleurs résultats pour le groupe traité par imiquimod seul ou pas la combinaison de traitement ablatif suivi d'imiquimod (sans données sur la significativité des résultats).  <b>Grade B , niveau 2</b>
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Études non randomisées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Ferezency A 1995</b>	Laser CO2 vs Electrochirurgie	208 (le patient est son propre témoin)	<u>Taux de récurrence:</u> 49% vs 51%	Électrochirurgie cause plus de douleurs sévères (9% et 11%) vs 7/10% pour le laser (Médecin/patient)	Étude ouverte ; non randomisée	Efficacité similaire ; meilleure tolérance pour laser  <b>Grade C, niveau 3</b>

Études rétrospectives						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Fevzi Celayir 2018</b>	ECA vs APC ECA : electrochirurgie ablative APC : coagulation au plasma argon  <u>Sélection:</u> Péréal	49 (26 vs 23)	<u>Récurrence :</u> 2 vs 1  sans différence significative	APC a moins d'effets indésirables (douleurs, perte de sensation sexuelle, saignement, cicatrice)		Efficacité similaire mais meilleure tolérance pour APC <b>Grade C , Niveau 4</b>

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion

<b>Bertolotti 2019</b>	Electrochirurgie vs cryothérapie  MA simple	ECR= 2  Sujets= 178 vs 170	RR: 1,25 (1,01 ; 1,55)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Supériorité de l'électrochirurgie vs cryothérapie
<b>Bertolotti 2020</b>	Electrochirurgie  MA en réseau	ECR= 49  Sujets=170/9931  ITT	vs placebo: RR= 7,10 (3,47;14,53)  SUCRA: 0,771	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Electrochirurgie apparaît en 3e position après chirurgie et TTT ablatifs
<b>Bertolotti 2019</b>	Electrochirurgie  MA données poolées	ECR: 3  Sujets= 221  ITT	56% ITT (Q3) (79% en per protocole)  Récurrence : 35% (Q4)	ES locaux : - bas garde : NR - grade moyen : 8% (Q1) - haut grade : NR  ES généraux bas grade : 16% (Q2)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Taux de clairance parmi les plus bas avec le taux de récurrence le plus élevé.
<b>Samantha Barton 2019</b>	Electrochirurgie clairance et récurrence vs podophyllotoxin 0.5% solution	ECR = 38 Sujets = NC	Analyse de de sensibilité : 13,51 (0,46 à 76,11) SUCRA 86,8%	/	AMSTAR: 16/16  ROBIS: LOW	1) Co2 laser 2) podophyllotoxin 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod
<b>Cheng Feng 2020</b>	électrochirurgie + imiquimod 5% crème vs électrochirurgie  MA simple	ECR= 2  Sujets= 90 vs 88	Clairance à 24 semaines RR: 1,62 (1,33 ; 1,97)	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association électrochirurgie et imiquimod vs l'électrochirurgie seul

## 2.6. Laser CO2

Six ECR et quatre essais cliniques non randomisés ainsi que huit MA ont été répertoriés pour le laser CO2.

### Synthèse argumentaire 2022

#### Les ECR:

Une étude (Duus 1985) compare le **laser CO2 aux autres traitements ablatifs**, ce dernier ne met pas en évidence de différence significative entre les deux traitements

L'étude Relakis 1996 compare **CO2 laser vs 5 FU vs CO2 laser + 5 FU vs 5 FU + IFN $\alpha$ -2a Low dose vs IFN $\alpha$ -2a high dose vs CO2 + 5 FU +IFN $\alpha$ -2a high dose.**

Cette étude classe le CO2 laser seul en dernier et le CO2 + 5FU +IFN $\alpha$ -2a high dose et CO2 laser + 5FU respectivement en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> position en terme de clairance. Mais une amélioration en termes de récurrence avec le CO2 laser et CO2 laser + 5 FU en première position.

Trois études (Chen 2007, Liang 2009, Tu 2021) comparent le **laser CO2 face à l'ALA PDT.** La première n'évalue pas la clairance car 100% dans les 2 groupes mais trouve une récurrence plus importante dans le groupe traité par CO2. De même effets secondaires présent à 100% dans le groupe CO2 laser.

La seconde met en évidence une meilleure clairance pour le laser mais effet secondaire plus présent également.

La dernière ne montre pas de différence significative pour la clairance , l'ALA PDT significativement moins récurrent, moins d'effets indésirables.

Une étude (Azizjalali 2012) compare **le laser CO2 face à la cryothérapie**, cette dernière trouve une meilleure clairance, récurrence et moins d'ES pour le laser CO2 face à la cryothérapie.

#### Les études non ECR:

L'étude rétrospective ,Widschwendter 2019, étudie le nombre de récurrences après un traitement par **laser CO2**, 17% des patients on fait au moins une récurrence. La durée médiane avant une récurrence est de 14,6 semaines.

L'étude Liao 2020, compare le **laser CO2 + ALA PDT et le laser YAG + ALA PDT**, ce dernier serait mieux que le CO2 laser en association avec ALA-PDT.

L'étude observationnelle Hu 2018, étude **le laser CO2 associé à l'ALA PDT** cette dernière trouve une clairance de 94% avec une récurrence à 18,3%.

L'article rétrospectif Schwartz 1988, étudie l'utilisation du **laser CO2 +/- ALA PDT chez les femmes enceintes**. Le laser CO2 +/- TCA semble être une bonne alternative pour cette population particulière (grossesse), avec une clairance avant accouchement trouvée à 97%. Surtout qu'on ne retrouve pas dans cette étude de sur risque de complication obstétricale.

#### Les méta analyses:

La méta analyse Zuolin Ying 2013, montre une supériorité en termes de récurrence du laser CO2 seul face à la bithérapie laser CO2 + ALA PDT et une supériorité du laser CO2 face à ALA PDT.

Celle de Xiaoling Zhu 2013, trouve des données contradictoires puisqu'elle met en évidence une supériorité en termes de récurrence de la bithérapie laser CO2+PDT face au laser CO2 seul.

La méta analyse de Samantha Barton 2019, classe le CO2 laser en première position, attention cependant au biais (une seule étude prise en compte pour le laser CO2).

Dans la méta-analyse en réseau de Bertolotti 2020, Le laser CO2 apparaît en 8<sup>ème</sup> position/29 de ce fait l'ajout de 5FU améliore l'efficacité du laser CO2.

Le TTT photothérapie dynamique apparaît en 7<sup>ème</sup> position/ 29 , l'ajout du laser CO2 ne permet donc pas de gagner en efficacité par rapport à la 5<sup>ème</sup> position qu'occupe la PDT seule, mais l'ajout de PDT au laser CO2 permet de gagner 5 places.

La méta analyse en données poolées de Bertolotti 2020, trouve que le laser CO2 est un traitement avec une très bonne clairance (2<sup>ème</sup> meilleure clairance des TTT étudiés). Les effets secondaires locaux sont cependant importants.

La méta analyse Cheng Feng 2020, montre la supériorité de l'association laser CO2 et imiquimod vs laser CO2 seul. Donc l'ajout d'imiquimod permet d'améliorer les performances du laser CO2.

<b>Avis du groupe de travail sur le laser CO2</b>	
<b>A</b>	Le laser CO2 est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	<p>Le laser CO2 nécessite un plateau technique, une anesthésie locale ou générale ainsi que des compétences spécifiques. Il semble avoir une forte efficacité mais les récurrences sont fréquentes dans le suivi des patients.</p> <p>L'association laser CO2 et thérapeutique locale pourrait avoir un intérêt pour limiter les récurrences et majorer l'efficacité des traitements (ALA-PDT, 5 FU, imiquimod,...).</p> <p>Le groupe de travail ne peut pas se positionner sur la supériorité du laser YAG face au laser CO2 au vu du faible nombre de données disponibles.</p> <p>Le laser CO2 présente peu d'intérêt en première intention. Il est indiqué, après échec des traitements de première ligne (imiquimod, podophylotoxine et/ou cryothérapie).</p> <p>Il a un intérêt face à la chirurgie dans certaines localisations spécifiques (notamment le canal anal, le vagin ou l'urètre), avec une rançon cicatricielle moindre.</p>

## Laser CO2

### Essais cliniques randomisé

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Duus 1985</b>	Laser CO2 vs traitements ablatifs	50 (25 vs 25)	<u>Clairance à 1 mois:</u> 21/25 (84%) vs 22/25 (88%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 9/21 (43%) vs 8/22 (36%) ; p>0.2	<u>ES locaux moyen grade :</u> 6 (28%) vs 2 (9%)  <u>ES généraux bas grade :</u> 2/20 (10%) vs 4 (20%)	Pas de distinction entre les TTT ablatifs: Mé-lange excision ou électrochirurgie ou les deux	Pas de différence significative entre les deux traitements  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Relakis 1996</b>	Laser CO2 vs 5FU crème vs CO2 laser + 5FU vs 5FU+IFNa-2a faible dose vs 5FU+IFNa-2a haute dose vs CO2 + 5FU +IFNa-2a haute dose  6 groupes  <u>Sélection:</u> que des hommes	505  71/218/47/45/58/66	<u>Clairance entre S6 et S8 :</u> 41/71(57,7%) vs 167/218 (76,6%) vs 41/47 (87,2%) vs 36/45 (80%) vs 57/58 (98,2%) vs 62/66 (93,9%)  <u>Récurrence à 3 mois</u> 0/41 (0%) vs 3/167 (1,8%) vs 0/41 (0%) vs 0/36 (0%) vs 1/57 (1,8%) vs 3/62 (4,8%)	Moyen grade: 3 (laser)  Haut grade: 24 (5FU)	Groupe déséquilibré	Ordre par clairance: 1) 5FU+IFNa-2a hight dose 2) CO2 + 5FU +IFNa-2a hight dose 3) CO2 laser + 5FU 4) 5FU+IFNa-2a Low dose 5) 5FU crème 6) CO2 laser  Ordre par récurrence: 1) CO2 laser ; CO2 laser + 5FU ; 5FU+IFNa-2a Low dose 2) 5FU crème ; 5FU+IFNa-2a hight dose 3) CO2 + 5FU +IFNa-2a hight dose  La plus mauvaise tolérance : 5FU  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Chen K 2007</b>	Laser CO2 vs ALA-PDT	86 (21 vs 65)	<u>Clairance à 1 mois:</u> 21/21 (100%) vs 65/65 (100%)  <u>Récurrence à 2 mois :</u> 4/21 (19.1%) vs 4/65 (6.3%) ; p<0.05	<u>ES sans grade précisé :</u> 100% vs 13.1%	Groupe déséquilibré Exclu vaginaux et cervicaux	Clairance non évaluée ici car 100% dans les 2 groupes mais récurrence plus importante dans le groupe traité par CO2. De même effets secondaires présent à 100% dans le groupe CO2 laser.  <b>Grade B , niveau 2</b>

<b>Liang 2009</b>	ALA PDT vs Laser CO2	90 (67/23)	<u>Clairance à 3 mois :</u> 95,9% (ALA-PDT) vs 100% (CO2)  <u>Récurrence :</u> 9% (ALA PDT) vs 17% (CO2) ; p<0.05	100% CO2 vs 8,82 % ALA-PDT  avec p<0.05  (NB: pas de grade exact)	Exclu condylomes vaginaux et cervicaux	Meilleure clairance pour le laser mais effet secondaire plus présent  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Azizjalali 2012</b>	Laser CO2 vs cryothérapie	160 (80 vs 80)	<u>Clairance à 3 mois :</u> 76/80 (95%) vs 37/80 (46,2%)  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 4 (2,5%) vs 7 (18%) ; p<0,001	2 effets de haut grade locaux pour la cryo	Pas en aveugle	Meilleure clairance, récurrence et moins d'ES pour le laser CO2 face à la cryothérapie  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Tu 2021</b>	ALA-PDT vs Laser CO2	453 en ITT (PP = 442 = 331 vs 111)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 98,42% vs 100%  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 10,7% vs 33,3% (Différence <u>significative</u> )	Pas d'effet indésirable sévère  ALA-PDT mieux toléré sur le plan clinique mais pas de détail	Conflit d'intérêt Étude en ouvert	Pas de différence significative pour la clairance. ALA PDT significative moins récurrent, moins d'effet indésirable.  <b>Grade B niveau 2</b>

#### Essais cliniques non randomisés : rétrospectifs, observationnelles

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Schwartz 1988</b>	Laser CO2 +/- TCA  Études rétrospective 1cas/ 2 témoins  <u>Sélection:</u> Femmes enceintes	32 (vs 64 témoins)	<u>Clairance totale au moment de l'accouchement:</u> 31/32 (97%)  <u>Récurrence à 8 semaines:</u> 3/32 (9%)	Pas de différence significative entre groupe cas et témoins quant aux complications de la grossesse (RPM, MAP, césarienne, infections)	Pas claire sur le nombre de patiente ayant reçu TCA (à priori petites lésions)	Le laser CO2 +/- TCA semble être une bonne alternative pour cette population particulière (grossesse). Surtout qu'on ne retrouve pas dans cette étude de sur risque de complication obstétricale.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Hu 2018</b>	Laser CO2 + ALA-PDT	98	Lésions restantes 6 Donc clairance 94%  <u>Récurrence :</u> nouvelles lésions 18/98 (18,3%)	/	/	Étude retrouve une clairance de 94% avec une récurrence à 18,3%.  <b>Grade C, niveau 4</b>



<b>Widschwendter 2019 (1992-2009)</b>	Laser CO2	1798	<u>Réurrence</u> 1 recurrence : 306 = 17% 2 récurrences : 3.2% 3 récurrences : 1.1% >3 récurrences : 0.5%  <u>Durée avant la récurrence :</u> 1 recurrence : Médian : 14.6 semaines Entre la 1ere et la 2 récurrence : médian : 16.6 semaines Entre la 2 la 3 récurrence : 21.3 semaines	/	Exclue les hommes et les patients VIH +	Cette étude rétrospective, étudie le nombre de récurrence après un traitement par laser CO2. Dix-sept pourcent des patients on fait au moins une récurrence. La durée médiane avant une récurrence est de 14,6 semaines.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Liao 2020</b>	Laser YAG + ALA-PDT vs Laser CO2 + ALA-PDT  <u>Sélection:</u> canal anal	37 17/20	<u>YAG laser :</u> réponse complète: 5 réponse partielle: 10 et pas de réponse : 2  <u>Laser CO2:</u> réponse complète: 1 réponse partielle : 10 et pas de réponse : 9 p = 0,01  <u>Nombre de session pour une clairance complète:</u> YAG: 1.94 ; CO2: 4.35	/		YAG laser serait mieux que le CO2 laser en association avec ALA-PDT  <b>Grade C, niveau 4</b>

#### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie  Réglages/mode du laser utilisé	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Zuolin Ying 2013</b>	Laser CO2 + ALA PDT vs laser CO2  MA simple	ECR : 2  Sujets : 52 vs 52	Récurrence à 12 semaines RR: 0,20 (0,09 ; 0,44)	/	AMSTAR : 11/16  ROBIS : LOW	Supériorité du laser CO2 seul face à la bithérapie laser CO2 + ALA PDT en termes de récurrence.
		ECR : 6  Sujets : 216 vs 203	Récurrence à 24 semaines RR: 0,24 (0,17 ; 0,35)	/		
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs laser CO2	ECR : 8	Récurrence à 12 semaines RR: 0,26 (0,20 ; 0,35)	/	AMSTAR : 11/16	Supériorité du laser CO2 face à ALA PDT en termes de récurrence.

	MA simple	Sujets : 687 vs 363			ROBIS: LOW	
		ECR : 1  Sujets : 46 vs 68	Récurrence à 24 semaines RR: 0,23 (0,11; 0,51)	/		
<b>Xiaoling Zhu 2013</b>	PDT + laser CO2 VS laser CO2 seul	ECR : 22 Sujets : 2048  991 (+PDT) vs 1057	Récurrence: 0,15 (0,12, 0,19)	/	AMSTAR: 5/16  ROBIS: HIGH	Supériorité de la bithérapie laser CO2+PDT face au laser CO2 seul.  Pas de données sur la clairance.
<b>Samantha Barton 2019</b>	Laser CO2 clairance et récurrence vs podophyllotoxin 0.5% solution	ECR : 38 Sujets : NC	OR = 95,41 (0,04 to 376,50)  SUCRA = 92,3%  AS (analyse de sensibilité) : 91,97 (0,30 à 560,3) SUCRA 92,0%	/	AMSTAR: 16/16  ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Laser CO2</li> <li>2) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) TCA</li> <li>5) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>6) cryothérapie</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> Le SUCRA entraîne un switch de classement <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Laser CO2</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>5) cryothérapie</li> <li>6) TCA</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) chirurgie</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) imiquimod</li> <li>4) cryothérapie</li> </ol> <u>Biais</u> : uniquement 1 ECR sur le laser CO2
<b>Bertolotti 2020</b>	Laser CO2 + 5FU  MA en réseau	ECR= 49  Sujets=9931	vs placebo: RR= 6,04 (2,94 ; 12,43)  SUCRA: 0,674	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le laser CO2 apparaît en 8 <sup>ème</sup> position/29 de ce fait l'ajout de 5FU améliore l'efficacité du laser CO2

		ITT				
<b>Berto-lotti 2020</b>	PDT + laser CO2 MA en réseau	ECR= 49 Su- jets=9931 ITT	vs placebo: RR= 6,28 (2,50 ; 15,80)  SUCRA: 0,680	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le TTT photothérapie dynamique apparaît en 7 <sup>ème</sup> position/ 29 , l'ajout du laser CO2 ne permet donc pas de gagner en efficacité par rapport à la 5 <sup>ème</sup> position qu'occupe la PDT seule, mais l'ajout de PDT au laser CO2 permet de gagner 5 places.
<b>Berto-lotti 2020</b>	Laser CO2 seul Données poolées	ECR= 49 Su- jets=9931 ITT	Clairance 88% (Q1)  Récurrence 31% (Q4)	ES locaux : -bas garde: 57% (Q3) -grade moyen: 43% (Q3) -haut grade: 0%(Q1)  ES généraux bas grade: 10% (Q1)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	TTT avec une très bonne clairance (2 <sup>ème</sup> meilleure clairance des TTT étudiés). Les effets secondaires locaux sont cependant importants.
<b>Cheng Feng 2020</b>	laser CO2 + imiquimod 5% crème vs laser CO2 (clairance complète à 12 semaines)  MA simple	ECR= 12  Sujets= 586 vs 584	RR: 1,53 (1,22 ;1,87)	/	ROBIS : Low risk AMSTAR: 13/16	Supériorité de l'association laser CO2 et imiquimod vs laser CO2 seul. Donc l'ajout d'imiquimod permet d'améliorer les performances du laser CO2.
	laser CO2 + imiquimod 5% crème vs laser CO2 (clairance complète à 24 semaines)  MA simple	ECR= 6  Sujets= 235 vs 234	RR: 1,90 (1,42 ; 2,53)	/		

## 2.7. Autres lasers

Deux ECR, trois essais non randomisés ainsi que trois MA ont été répertoriés pour le traitement par d'autres lasers.

### Synthèse argumentaire 2022

Une étude clinique randomisée qui compare le laser à colorant pulsé face au laser YAG met en évidence une meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par laser YAG, au prix d'effets secondaires plus importants de manière significative.

Deux études observationnelles (Badawi 2006 et Komericki 2006) sur le laser à colorant pulsé montrent une excellente clairance totale (96% et 100%) avec un taux de récurrence bas de 5% et 0%. Les effets secondaires mis en évidence dans ces études sont la douleur et l'hypopigmentation transitoire.

Dans la seconde étude le nombre de séances nécessaire avant clairance complète est assez bas, en moyenne 1,59 séances sont nécessaires pour une disparition des lésions.

Une étude comparative (Elmaadawy 2019) non randomisée, sans aveugle a comparé l'utilisation du laser à colorant pulsé face à l'injection intra lésionnel de *Candida Albicans*, cette dernière met en évidence de manière significative une meilleure clairance pour le traitement par laser à colorant pulsé, moins d'effets secondaires et aucune récurrence n'a été mise en évidence dans chacun des deux groupes. De plus, moins de séances sont nécessaires de manière significative avant d'obtenir un meilleur résultat pour le laser.

Avis du groupe de travail sur les autres lasers	
<b>B</b>	Le laser YAG est un traitement envisageable pour le traitement des condylomes car il ne repose que sur les résultats d'un seul ECR comparé au laser CO2 associé à la PDT.
<b>C</b>	Le laser à colorant pulsé peut être proposé pour le traitement des condylomes (absence d'ECR concluant sur le sujet, mais les études non randomisées semblent montrer une excellente clairance avec peu de récurrence).
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances, devant le faible nombre d'essais clinique randomisés disponibles sur ces 2 thérapeutiques, le groupe de travail ne peut pas se positionner sur l'utilisation du laser YAG ou colorant pulsé.

### En pratique : laser colorant pulsé

Généralement utilisé pour des lésions vasculaires

**Contre-indication** : à l'appréciation du clinicien

**Ordonnance** : Il est possible de prescrire au patient une crème cicatrisante/ émollissante/ un corps gras à la fin de la consultation.

**Limite** : disponibilité, avec inégalité de répartition des lasers sur le territoire

### En pratique : laser YAG

Généralement utilisé pour l'épilation et les lésions vasculaires

**Contre-indication** : à l'appréciation du clinicien

**Ordonnance** : Il est possible de prescrire au patient une crème cicatrisante/ émolliente/ un corps gras à la fin de la consultation.

## Autres lasers

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Ibrahim 2020</b>	Laser à colorant pulsé (15 J/cm <sup>2</sup> ) vs laser YAG (80 J/cm <sup>2</sup> )	32	<u>Clairance totale:</u> 76,25% vs 88,75% p<0,005 significatif  <u>Récurrence:</u> 8 (75%) vs 13 (40,6%) p=0,18 NS	ES plus important le groupe laser YAG de manière significative	Données uniquement sur abstract (article introuvable)	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par laser YAG, au prix de plus d'effets secondaires plus importants de manière significative. Pas de différence significative en termes de récurrence.
<b>Liao 2020</b>	Laser YAG + ALA-PDT vs Laser CO <sub>2</sub> + ALA-PDT  <u>Sélection:</u> canal anal	37 17/20	<u>YAG laser :</u> réponse complète : 5 ; réponse partielle: 10 et pas de réponse : 2  <u>Laser CO<sub>2</sub>:</u> réponse complète: 1 ; réponse partielle : 10 et pas de réponse : 9  p = 0,01  <u>Nombre de session pour une clairance complète:</u> YAG: 1.94 ; CO <sub>2</sub> : 4.35	/		YAG laser serait mieux que le CO <sub>2</sub> laser en association avec ALA-PDT  <b>Grade C, niveau 4</b>

### Études rétrospectives / Études non randomisée

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Badawi 2006</b>	Laser à colorant pulsé (fluence 9–10 J/cm <sup>2</sup> )  <u>Population:</u> hommes  observationnel	174	<u>Clairance:</u> 96% <u>Récurrence :</u> 5%	Non évalué en terme de nombre mais effets secondaires: douleurs et hypopigmentation transitoire		Uniquement pour une population avec condylome non compliqué, chez les hommes . Forte clairance et récurrence assez basse mais durée de suivi de 4 mois après clairance.  <b>Niveau 4, grade C</b>

<b>Komericki 2006</b>	Laser à colorant pulsé fluence, 6 - 7 J/cm2  Observationnel	22	<u>Clairance totale:</u> 100%  <u>Récurrence 6 à 18 mois:</u> 0%  <u>Nouvelles lésions ailleurs:</u> 5/22 (23%)  <u>Nombre de séance avant clairance:</u> 1,59	Douleur, hypo-hyperpigmentation	Pas d 'aveugle, pas de randomisation	Excellente clairance à 100% avec 0% de récurrence pour cette étude. Apparition chez 2% des patients de nouvelles lésions ailleurs. Nombre de séances avant clairance complète assez basse à 1,59 séances.  <b>Niveau 4 grade C</b>
<b>Elmaadawy 2019</b>	Laser à colorant pulsé (fluence: 7- 10 J/cm2) vs injection intra lésionnel c.Albicans  Essai comparatif	40 (20 vs 20)	<u>Clairance totale:</u> 19/20 (95%) vs 10/20 (50%) p<0,001  <u>Récurrence à 16 semaines:</u> 0 vs 0  <u>Nombre de séance avant meilleur résultat:</u> 2 vs 3 ; p<0,001	<u>Douleur:</u> 15/20 (75%) vs 9/20 (45%)  <u>Œdème:</u> 0 vs 17/20 (85%)  <u>Dépigmentation:</u> 1/20 (5%) vs 1/20 (5%)  <u>Syndrome grippal:</u> 0 vs 17/20 (85%)	absence de randomisation  Biais de sélection? ( critères d'exclusion entre les deux groupes différents)	Bien meilleure clairance de manière significative pour le traitement par laser à colorant pulsé sans récurrence par la suite et avec moins d'effets secondaires. De plus, moins de séances sont nécessaires de manière significative avant d'obtenir un meilleur résultat pour le laser.  <b>Niveau 4 grade C</b>

## 2.8. Les traitements ablatifs

Deux ECR ainsi que deux MA ont été répertoriés pour les traitements ablatifs.

### **Synthèse argumentaire 2022**

Il n'y a que deux essais cliniques randomisés qui comparent les traitements ablatifs dans leur globalité. Duus en 1985 n'identifie aucune différence entre l'utilisation du laser CO2 et les autres traitements ablatifs (chirurgie ou électrochirurgie ou l'association des deux).

Schöfer en 2006 démontre une supériorité de l'association imiquimod et traitement ablatif, comparé au traitement pris séparément, à court et long terme.

	<b>Avis du groupe de travail sur les traitements ablatifs</b>
<b>B</b>	Les traitements ablatifs (chirurgie, électrochirurgie, laser CO2 ou cryothérapie) sont efficaces dans le traitement des condylomes.
<b>A</b>	Les traitements ablatifs en association à l'imiquimod permettent une augmentation de leur efficacité en diminuant le risque de récurrence.
<b>AE</b>	Les traitements ablatifs suivis de l'application d'imiquimod 5% peuvent être utilisés en 1ère intention.



## Les traitements ablatifs

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Duus 1985</b>	Laser CO2 vs traitements ablatifs (chirurgie ou électrochirurgie ou l'association des 2)	50 (25/ 25)	<u>Clairance à 1 mois:</u> 21/25 (84%) vs 22/25 (88%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 9/21 (43%) vs 8/22 (36%) ; p>0.2	<u>ES locaux moyen grade</u> : 6/21 (28%) vs 2/22 (9%)  <u>ES généraux bas grade :</u> 2/20 (10%) vs 4/20 (20%)	Pas d'aveugle. Protocole de randomisation incertain.	Pas de différence significative entre les deux traitements  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Schöfer 2006</b>	Traitement ablatif (Électrochirurgie <u>ou</u> cryothérapie <u>ou</u> laser <u>ou</u> chirurgie)  VS imiquimod 5% crème  VS traitement ablatif + imiquimod	358 (100/155/103)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 92/100 (92%) vs 100/155 (64.5%) vs 103/103 (100%)  <u>Récurrence 3 mois:</u> 14/92 (15.2%) vs 6/100 (6%) vs 6/103 (5,8%)  <u>Récurrence 6 mois:</u> 23/92(11,5%) vs 6/100 (6%) vs 6/103 (5,8%)	<u>ES imiquimod/bithérapie:</u> <u>Douleur :</u> 28/155 (18%) vs 23/103 (22%)  <u>Erosion:</u> 29/155 (19%) vs 23/103 (22%) ;  <u>Érythème:</u> 88/155 (57%) vs 52/103 (50%)	Peu de biais	La combinaison des 2 traitements (ablatifs et imiquimod) permet une meilleure clairance 100% et récurrence à court et moyen terme (3 mois: 5.8% et 6 mois : 5.8% ) ; comparé à l'imiquimod ou le traitement ablatif seul.  L'imiquimod est plus efficace à court et moyen terme (6% de récurrence à 3 mois et 6 mois), comparé au traitement ablatif seul (15% à 3 mois ; 11.5% à 6 mois), mais a une clairance initiale plus faible (64.5% vs 92%).  L'imiquimod seul a le même taux de récurrence à court et moyen terme, que la bithérapie (imiquimod + ttt ablatif) : 6%, mais a une clairance initiale plus faible 64.5% vs 100%).  <b>Grade A, niveau 1</b>

### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2020</b>	TTT ablatifs : (chirurgie, électrochirurgie, CO2 laser, cryothérapie)  MA en réseau	ECR : 49  Sujets : 679/9931 ITT	vs placebo: RR= 5,62 (2,86 ; 11,03)  SUCRA: 0,621	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Les traitements ablatifs apparaissent en 14 <sup>ème</sup> position/ 29

<b>Berto- lotti 2020</b>	Traitements ablatifs + imiquimod 5% (chirurgie, electrochirurgie, CO2 laser, cryothérapie)  MA en réseau	ECR : 49  Sujets : 1036/9931 ITT	vs placebo: RR= 7,52 (3,63 ; 15,57)  SUCRA: 0,798	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Les traitements ablatifs associés à l'imiqui- mod 5% apparaissent en 2 <sup>ème</sup> position/ 29
----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------	---	----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2.9. TCA (acide trichloracétique)

Onze ECR, un essai clinique non randomisé ainsi que six MA ont été répertoriés pour le traitement par TCA.

### Synthèse argumentaire 2022

#### - Concernant les études:

Une étude compare le 5FU 1% face au 5FU 5% et au TCA 90% ( Anggraini 2020) et retrouve une meilleure clairance pour le 5FU 1 % et le TCA 90% mais effets secondaires beaucoup moins importants pour 5FU 1%.

Une étude rétrospective (Schwartz 1988) a étudié l'utilisation de laser CO2 +/- TCA (sur les petites lésions), cette dernière montre que ce traitement semble être une bonne alternative pour cette population particulière (grossesse).

Surtout qu'on ne retrouve pas dans cette étude de sur risque de complication obstétricale.

Un essai clinique randomisé comparant la podophyllin 20% face au TCA 30% ( Tabari 2010) ne trouve pas de différence significative en termes de clairance mais une récurrence et des effets secondaires locaux plus importants dans le groupe traité par podophyllin.

Un essai clinique randomisé étudie la podophyllin 25% face au TCA 50% (Nath 1990), cette dernière ne met pas en évidence de différence en termes de clairance mais le groupe traité par podophyllin avait un taux de récurrences plus important. Attention aux biais présents dans cette étude.

Un autre essai clinique randomisé compare podophyllin 25% face à podophyllin 25% TCA 50% (Gabriel 1983) et ne trouve pas de différence significative en termes de clairance et de récurrence entre les deux groupes traités mais effets secondaires plus présents dans le groupe traité par TCA.

Plusieurs essais randomisés comparent le TCA face à la cryothérapie:

Un essai (Abdullah 1993) met en évidence une meilleure clairance et moins d'effets secondaires pour la cryothérapie.

Le second (Godley 1987) sur des condylomes péniens uniquement trouve une clairance et récurrence similaires.

Les études retrouvent toutes les deux plus d'effets secondaires pour le TCA.

Au contraire un autre ECR (Lotfabadi 2016) met en évidence de meilleurs résultats pour le TCA avec une meilleure clairance et récurrence et moins d'ES.

Une étude (Sherrad 2007) compare la podophyllin 25% vs TCA vs la cryothérapie vs TCA + podophyllin vs cryothérapie + podophyllin, cette dernière montre une meilleure clairance pour les groupes traités par cryothérapie, TCA + podophyllin et cryothérapie + podophyllin mais aucune donnée sur la significativité des résultats. Pas d'étude de la récurrence, peu d'informations sur les effets secondaires. Biais non négligeables car étude non réalisée en aveugle et avec beaucoup de perdus de vue.

Une étude (Recanati 2018) compare l'utilisation du cantharidine et du TCA, cette dernière ne met pas en évidence de différence significative en termes de clairance mais le traitement par

cantharidine semble permettre de diminuer de manière significative le nombre de séances avant clairance complète tout en augmentant le nombre d'effets secondaires. Attention c'est une étude avec faible effectif et uniquement menée sur les femmes sur des condylomes non muqueux.

Kaur en 2022 démontre l'absence de différence significative entre le peroxyde d'hydrogène à 40% en solution et TCA 80%, en termes de clairance, avec une meilleure tolérance du peroxyde d'hydrogène à 40%.

- **Concernant les méta-analyses:**

Une méta-analyse en donnée poolée (Bertolotti 2019) montre que le TCA fait partie du deuxième quartile en termes de clairance et de récurrence.

Le traitement se retrouve également dans le Q2 pour les effets secondaires (locaux et généraux)

Une méta analyse (Jung 2019) trouve une meilleure clairance de manière significative face à un placebo .

Non significatif face à l'imiquimod 5%.

Dans une MA en réseau (Bertolotti 2020) le TCA arrive en 17<sup>ème</sup> position /29.

Concernant le TCA associé à la podophyllin deux méta analyse ont été réalisées (Jung 2019 et Bertolotti 2020)

Jung 2019: Meilleure clairance de manière significative face à un placebo . Non significatif face à l'imiquimod 5%.

Bertolotti 2020 (méta analyse en réseau) met en évidence que la podophylline TCA apparaît en 18<sup>ème</sup> position/ 29 soit un moins bon classement que le TCA seul.

Une MA (Barton 2019) comparant TCA et podophyllotoxine ne trouve pas de différence significative entre les deux groupes.

<b>Avis du groupe de travail sur TCA</b>	
<b>A</b>	TCA est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	Le groupe de travail préconise l'emploi en 2ème ligne de l'acide trichloracétique. En effet, même si cette thérapeutique est systématiquement rapportée dans les autres guidelines en première ligne en raison d'une efficacité sensiblement similaire à la cryothérapie, son usage a principalement été comparé à la podophylline qui n'est plus employée. La grossesse est une situation où le TCA a un intérêt certain.

<b>En pratique : TCA</b>
<p>L'application par le praticien se fait une à deux fois par semaine, sans rinçage du produit pendant au moins 4 heures. Il peut entraîner des ulcérations. Son inconvénient est la douleur engendrée lors de la séance, qui peut être atténuée par une crème anesthésiante locale appliquée avant la séance. Son usage est possible durant la grossesse car il n'est pas absorbé.</p> <p><b>Ordonnance :</b> Il est possible de prescrire au patient une crème cicatrisante/ émollissante/ un corps gras à la fin de la consultation.</p> <p><b>Réévaluation :</b> hebdomadaire</p>

## TCA (acide trichloracétique)

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Gabriel 1983</b>	Podophyllin 25 % vs podophyllin 25% + TCA 50%	60 (29 vs 31)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 20/29 (69%) vs 21/31 (68%)  <u>Récurrence à 6 semaines:</u> 11/20 (55%) vs 11/21 (52%)	<u>ES locaux:</u> 0 vs 5/31 (16%)	Pas d'ITT	Pas de différence significative en termes de clairance et de récurrence entre les deux groupes mais les effets secondaires sont plus présents dans le groupe TCA.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Godley 1987</b>	TCA vs cryothérapie	106 (57 vs 49)	<u>Clairance à 10 semaines:</u> 46/57 (81%) vs 43/48 (88%)  <u>Récurrence à 2 mois:</u> 14/39 (36%) vs 15/38 (40%)	<u>ES locaux:</u> - Bas grade: 3/57 (5%) vs 9/49 (18%) - Moyen grade 26/57 (46%) vs 10/49 (20%) - Haut grade: 0 vs 1 /49 (2%)	Uniquement pénis  Pas en ITT, pas en triple aveugle	Clairance et récurrence similaire mais les effets secondaires locaux semble plus nombreux pour le TCA  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Nath 1990</b>	Podophyllin 25% vs TCA 50%	95 (47 vs 48)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 38/47 (81%) vs 39/48 (81%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 14/38 (37%) vs 6/39 (15%)	Non évalué	Pas d'aveugle, les femmes enceintes avaient directement le TCA	Clairance similaire entre les deux groupes traités, plus de récurrence dans le groupe traité par podophyllin. Tolérance non évaluée. Biais importants.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Abdulah 1993</b>	Cryothérapie vs TCA	86 (53 vs 33)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 38/ 53 (71,7%) vs 21/ 33 (63,6%)	<u>ES généraux haut grade :</u> 0 vs 9 (27,3%)	Pas d'analyse de la récurrence Exclue femmes enceintes, condylomes internes (rectal, vaginal, cervical)	Meilleures clairances et moins d'effets secondaires pour la cryothérapie.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Sherrard 2007</b>	Podophyllin 25% vs TCA vs Cryothérapie vs TCA + podophyllin vs cryothérapie + podophyllin	409 ( 79 vs 88 vs 81 vs 85 vs 76)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 58% (46/79) vs 56% (49/88) vs 75% (61/81) vs 74% (63/85) vs 78% (59/76)	Peu de donné sur la tolérance	Pas d'évaluation de la récurrence >20% de perdus de vu Pas d'aveugle Etude sur uniquement 8 semaines	Pas de données sur la significativité des résultats. Meilleure clairance pour les groupes traités par cryothérapie, TCA + podo et cryothérapie + podo. Pas d'étude de la récurrence, peu d'informations sur les effets secondaires. Étude non réalisée en aveugle et avec beaucoup de perdus de vue.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Tabari 2010</b>	Podophyllin 20% vs TCA 30%	120 (60 vs 60)	<u>Clairance totale 1 mois:</u> 56/60 (93,3%) vs 56/60 (93,3%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 4/56 (7%) vs 0%	<u>ES bas grade locaux (brûlure):</u> 35/60 (58%) vs 28/60 (46%)	Pas d'aveugle	Clairance identique entre les deux groupes mais plus de récurrence et d'effets secondaires locaux dans le groupe traité par podophyllin.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Lot-fabadi 2016</b>	Cryo vs TCA 70%  <u>Sélection:</u> Exclue grossesse et immunodéficience	68 (34 vs 34)	<u>Clairance à 4 mois:</u> 29/34 (85,3%) vs 32/34 (94,1%)  <u>Récurrence à 2 mois:</u> 6/29 (21%) vs 4/32 (12,5%)	<u>ES généraux:</u>  Bas grade: 29 vs 22  Moyen grade: 2 vs 0	Pas d'aveugle	Meilleurs résultats pour le TCA avec une meilleure clairance et récurrence et moins d'ES.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Recanati 2018</b>	Cantharidine vs TCA  <u>Sélection:</u> femme, pas d'étude des muqueuses	12 (6 vs 6)	<u>Clairance:</u> 100% vs 66% ; p=0,45  <u>Nombre d'application avant clairance complète:</u> 2,21 vs 3,07 ; p=0,012	Douleurs significativement moins importantes dans le groupe traité par cantharidine	Pas d'étude de la récurrence Pas de données claires sur les délais d'évaluation. Effectif réduit. Pas d'aveugle	Pas de différence significative en termes de clairance. Le traitement par cantharidine semble permettre de diminuer le nombre de séances avant une clairance complète de manière significative.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Ang-graini 2020</b>	5FU 1% vs 5FU 5% vs TCA 90%	72 (24 vs 24 vs 24)	<u>Clairance à 7 semaines:</u> 67% (16/24) vs 46% (11/24) vs 63% (15/24)	ES locaux de moyen garde et haut garde plus présent dans le groupe traité par TCA	Récurrence non évaluée Pas d'aveugle	Meilleure clairance pour le 5FU 1 % et le TCA 90% mais effets secondaires beaucoup moins importants pour 5FU 1%.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Buzza 2021</b>	MAL-PDT vs TCA (acide trichloacétique)	31 (16 vs 15)	<u>Clairance totale:</u> 10/16 (63%) vs 9/15 (60%)  <u>Récurrence:</u> 0 vs 3/9 (33%)	Pas de comparaison entre les différents TTT. Comparaison du moment où la douleur est la plus importante pendant TTT par PDT: début de TTT.	Pas de précision de la significativité des résultats, pas de précision des dates exacte d'évaluation.	Pas de différence entre les différentes clairances mais une récurrence plus importante pour le groupe traité par TCA. Un des ES connus du traitement par PDT est la douleur, cette étude montre que cette dernière est plus importante en début de traitement.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Kaur 2022</b>	Peroxyde d'hydrogène 40% vs TCA 80%	40 (20/20)	<u>Clairance à S12:</u> 55% (11/20) vs 65% (13/20), p = 0,311  Pas de récurrence évaluée	Irritation : 45% vs 60% Douleur 15% vs 55%	Faible effectif. Pas de double aveugle. Pas de données précises sur la méthodologie.	Pas de différence significative entre le peroxyde d'hydrogène à 40% en solution et TCA 80%, en termes de clairance, avec une meilleure tolérance du peroxyde d'hydrogène à 40%.  <b>Grade B, niveau 2</b>

Études rétrospectives : une seule étude comportant une population spécifique (femmes enceintes) a été incluse, car il existe plus de 10 ECR.

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Schwartz 1988</b>	Laser +/- TCA  Étude rétrospective 1cas/ 2 témoins	32 (vs 64 témoins)	<u>Clairance totale au moment de l'accouchement:</u> 31/32 (97%)  <u>Récurrence à 8 semaines:</u> 3/32 (9%)	Pas de différence significative entre groupe cas et témoins quant aux complications de la grossesse (RPM, MAP, césarienne, infections)	Pas claire sur le nombre de patiente ayant reçu TCA (à priori petites lésions)	Le laser CO2 +/- TCA semble être une bonne alternative pour cette population particulière (grossesse). Surtout qu'on ne retrouve pas dans cette étude de sur risque de complication obstétricale.

Sélection: Femmes enceintes						Grade C, niveau 4
-----------------------------	--	--	--	--	--	-------------------

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2019</b>	Acide trichloroacétique MA données poolées	ECR: 6 Sujets= 334 ITT	72% ITT (Q2)  <u>Récurrence</u> 14% (Q2)	<u>ES locaux</u> : - bas garde: 26% (Q2) - grade moyen: 17% (Q2) - haut grade: 8%(Q2)  ES généraux bas grade: 18% (Q2)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le TCA fait partie du deuxième quartile en termes de clairance et de récurrence. Le traitement se retrouve également dans le Q2 pour les effets secondaires (locaux et généraux)
<b>Jung 2019</b>	TCA (acide trichloroacétique) MA	ECR = 41 Sujets = 6371 ITT	<u>Clairance vs placebo</u> OR = 7,91 (3,34 ; 18,75 )  <u>vs imiquimod 5% crème</u> OR = 0,73 (0,31 ; 1,71)	/	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance de manière significative face à un placebo . Non significatif face à l'imiquimod 5%
<b>Jung 2019</b>	TCA (acide trichloroacétique) + podophyllin 25% MA	ECR = 41 Sujets = 6371 ITT	Clairance vs placebo OR = 17,90 (7,14 ; 44,88 )  vs imiquimod 5% crème OR = 1,66 (0,67 ; 4,10)	/	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance de manière significative face à un placebo . Non significatif face à l'imiquimod 5%
<b>Bertolotti 2020</b>	Podophylline + TCA (acide trichloroacétique) MA en réseau	ECR= 49 ITT	vs placebo: RR= 3,99 (1,37 ; 11,63)  SUCRA: 0,432	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	La podophylline + TCA apparaît en 18 <sup>ème</sup> position/ 29 soit un meilleur classement que la podophylline seule.
<b>Bertolotti 2020</b>	TCA (acide trichloroacétique) MA en réseau	ECR= 49 Sujets=224/9931 ITT	vs placebo: RR= 4,63 (2,53 ; 8,45)  SUCRA: 0,480	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	TCA apparaît en 17 <sup>ème</sup> position/ 29 soit un meilleur classement que la podophylline + TCA

<p><b>Samantha Barton 2019</b></p>	<p>TCAA 80%–90% vs podophyllotoxin 0.5% solution</p> <p>NMA</p>	<p>ECR = 38</p>	<p>OR =2,61 (0,001 ; 10,61) SUCRA : 44,5%</p> <p>AS (analyse de sensibilité) : 2,68 (0,01; 15,32) SUCRA :46,9%</p>	<p>/</p>	<p>AMSTAR: 16/16</p> <p>ROBIS: LOW</p>	<p>OR &lt;1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %.</p> <p>D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) CO2 laser</li> <li>2) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) TCA</li> <li>5) podophyllotoxine 0,5% solutio</li> <li>6) cryothérapie</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> <p>Le SUCRA entraîne un switch de classement</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Co2 laser</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>5) cryothérapie</li> <li>6) TCA</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> <p>Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) chirurgie</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) imiquimod</li> <li>4) cryothérapie</li> </ol>
------------------------------------	-----------------------------------------------------------------	-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## 2.10. 5FU (5-fluorouracile) à 5%

Dix ECR ainsi que quatre MA ont été répertoriés pour le traitement par le 5FU.

### Synthèse argumentaire 2022

#### **Dix essais cliniques randomisés ont étudié le 5FU.**

**Podophylline:** Une étude de 1977 compare le 5FU crème à la podophylline solution, avec une meilleure efficacité et tolérance de la podophylline.

**TCA :** Une étude compare le 5FU 1% face au 5FU 5% et au TCA 90% et retrouve une meilleure clairance pour le 5FU 1 % et le TCA 90% mais des effets secondaires beaucoup moins importants pour 5FU 1%.

**Associé à l'adrénaline:** Une étude de 1997 compare l'efficacité du 5FU associée à l'adrénaline, en termes de clairance et récurrence, face au 5FU seul et au placebo, et trouve une meilleure efficacité au prix de plus d'effets indésirables locaux.

**Associé au laser CO2 :** Une étude de 1988 n'identifie pas de bénéfice à associer le 5FU au laser CO2, par rapport au laser CO2 seul, mais supériorité significative du placebo face au 5FU crème 5% intravaginal.

**Association à l'interféron, et au laser CO2 :** Une étude de 1996 identifie une meilleure clairance par ordre décroissant de l'association 5FU+IFN $\alpha$ -2a high dose puis CO2 + 5FU +IFN $\alpha$ -2a high dose puis CO2 laser + 5FU puis 5FU + IFN $\alpha$ -2a Low dose puis 5FU crème et enfin du CO2 laser. L'ordre décroissant par récurrence est le CO2 laser ; CO2 laser + 5FU ; 5FU+IFN $\alpha$ -2a Low dose puis le 5FU crème ; 5FU+IFN $\alpha$ -2a high dose et enfin CO2 + 5FU +IFN $\alpha$ -2a high dose. La plus mauvaise tolérance est attribuée au 5FU seul.

**Placebo :** Une étude de 1982 retrouve une meilleure clairance face au placebo, sans récurrence évaluée. Une étude de 1999 exclusivement réalisée en intra-vaginal identifie une supériorité significative du placebo face au 5FU crème, avec une suspicion de mauvaise tolérance du traitement. Elle retrouve également dans le suivi des signes cytologiques de dysplasie légère dans le groupe 5FU.

**Cryothérapie :** Une étude identifie que la cryothérapie semble plus efficace que le 5FU, en termes de clairance, mais il ne semble pas y avoir de différence à long terme. Les effets secondaires ne sont pas significativement différents.

**Galéniques du 5FU :** Une étude identifie une meilleure clairance du 5FU en injection intralésionnelle, face au placebo et au 5FU en gel, sans données sur la tolérance ou la récurrence.

**KOH :** Une étude de 2014 identifie une meilleure clairance totale et partielle pour le 5FU, mais un taux de récurrence légèrement supérieure pour 5FU. L'usage du 5FU en crème, à travers 2 études, ne semble pas préconisé sur les régions anatomiques muqueuses en raison d'une faible clairance et d'une majoration des effets secondaires.

Un travail d'évaluation médico-économique (Agbeci 2021) met en évidence que le traitement le moins coûteux était la podophyllotoxine 0,5 % solution (11,1€) et a été considéré comme le

traitement de référence dans nos analyses médico-économiques. Les analyses montraient que parmi les 13 traitements locaux de première intention évalués, l'exérèse chirurgicale était le traitement le plus efficace avec un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 410,9€ par succès thérapeutique supplémentaire (STS). Parmi les 86 schémas thérapeutiques, le schéma thérapeutique le plus efficace était la podophyllotoxine 0,5 % solution suivie en cas d'échec thérapeutique du **5-fluorouracile 5 % crème** avec un RDCR de 92,4€ par STS par rapport à la podophyllotoxine seule puis l'exérèse chirurgicale suivie du 5-fluorouracile 5 % crème avec un RDCR de 5804€ par STS.

Avis du groupe de travail sur le 5FU	
A	Le 5FU est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
AE	Elle n'est actuellement que peu préconisée dans les diverses guidelines, alors qu'elle pourrait s'avérer utile chez certains patients, sous réserve d'une bonne information des effets secondaires possibles et d'éviter le traitement des zones muqueuses. Le groupe de travail propose son utilisation en 2 <sup>ème</sup> ligne dans le cas de condylomes récurrents. En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne préconise pas l'usage du 5FU à travers d'autres galéniques (gel ou injection).

En pratique
<p><b>Nom commercial :</b> EFUDIX 5%</p> <p><b>AMM :</b> OUI, Pas d'AMM pour les enfants</p> <p><b>Contre-indications :</b> Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ; Association avec sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD ; En association avec un vaccin anti-amarile (fièvre jaune)</p> <p><b>Ordonnance :</b> Débuter à une application par jour en couche mince et en petite quantité, exclusivement sur les lésions. Si bonne tolérance, appliquer <b>2 fois par jour pendant 3 à 4 semaines</b> en moyenne. Après application sur une lésion, la réponse thérapeutique peut se manifester selon 4 stades :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. inflammatoire simple ou nul</li> <li>2. inflammatoire plus sévère : érythème, brûlure, œdème, vésicule</li> <li>3. destruction de la lésion avec érosion, ulcération, nécrose</li> <li>4. réépithélisation puis guérison avec hyperpigmentation éventuelle.</li> </ol> <p>Cette réponse thérapeutique normale n'est pas un effet indésirable. Au stade 2 et 3 : diminuer le rythme des applications à 1 jour sur deux et appliquer des traitements type crèmes émoullissantes ou cicatrisantes.</p> <p><b>Réévaluation :</b> à la fin du traitement</p>

## 5FU (5-fluorouracile) à 5%

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Wallin 1977</b>	5FU crème 5% vs podophyllin (solution à 25%)  <u>Sélection</u> : pénis et urètre	42 (20/22)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 10/18 (55%) vs 11/19 (57,8%)  <u>Récurrence à 4,8 mois</u> : 4/10 (40%) vs 1/11 (9,1%)	55% d'effets secondaires vs 5%	Faible effectif	Meilleure efficacité de la podophylline en termes de clairance, de récurrence et de tolérance.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Weismann 1982</b>	5FU solution 0,5% vs placebo	59 (30/29)	<u>Clairance à 8 semaines</u> : 18/30 (60%) vs 8/29 (27,6%)  Pas de récurrence évaluée	Local 30/30 (100%) vs 0/29 (0%)	Faible effectif Pas de récurrence évaluée	Meilleure clairance du 5FU solution face au placebo, mais pas de récurrence évaluée. Effets secondaires attendus locaux.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Carpiniello 1988</b>	Laser CO2 vs Laser CO2 + 5FU	58 (41/27)	Clairance à 100% dans les 2 groupes  Récurrence à 4 mois : 28/41 = 68% (CO2) vs 19/27 = 71% (CO2+5FU) Non significatif	Aucune donnée disponible	Groupe déséquilibré	Aucune différence significative. Malgré nos recherches, l'article entier n'a pas été retrouvé (données retrouvées uniquement sur l'abstract).  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Relakis 1996</b>	Laser CO2 vs 5FU crème vs CO2 laser + 5FU vs 5FU+IFNa-2a faible dose vs 5FU+IFNa-2a haute dose vs CO2 + 5FU +IFNa-2a haute dose  6 groupes  <u>Sélection</u> : que des hommes	505  71/218/47/45/58/66	<u>Clairance entre S6 et S8</u> : 41/71(57,7%) vs 167/218 (76,6%) vs 41/47 (87,2%) vs 36/45 (80%) vs 57/58 (98,2%) vs 62/66 (93,9%)  <u>Récurrence à 3 mois</u> 0/41 (0%) vs 3/167 (1,8%) vs 0/41 (0%) vs 0/36 (0%) vs 1/57 (1,8%) vs 3/62 (4,8%)	Moyen grade: 3 (laser)  Haut grade: 24 (5FU)	Groupe déséquilibré	Ordre par clairance: 1) 5FU+IFNa-2a high dose 2) CO2 + 5FU +IFNa-2a high dose 3) CO2 laser + 5FU 4) 5FU+IFNa-2a Low dose 5) 5FU crème 6) CO2 laser  Ordre par récurrence: 1) CO2 laser ; CO2 laser + 5FU ; 5FU+IFNa-2a Low dose 2) 5FU crème ; 5FU+IFNa-2a high dose 3) CO2 + 5FU +IFNa-2a high dose  La plus mauvaise tolérance : 5FU <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Swinehart 1997</b>	5FU (gel) + adrénaline injectable vs 5FU (gel) seul vs placebo (gel)	401 (176 vs 180 vs 45)	<u>Clairance à 8 semaines:</u> 96/158 (61%) vs 69/160 (43%) vs 2/41 (5%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 22/43 (50%) vs 34/58 (58%) vs aucune information.	Mauvaise tolérance locale du 5FU+adrénaline, par rapport au 5FU seul  Douleur (général) : + important pour le 5FU seul	Pas d'ITT Conflit d'intérêt  Perdus de vue pour l'évaluation de la récurrence	Meilleure efficacité de 5FU+adrénaline, en termes de clairance et récurrence, face au 5FU seul, au prix de plus d'effets indésirables locaux.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Holmes 1999</b>	5FU intravaginale crème à 5% vs placebo  <u>Sélection:</u> cervicovaginal	40 (20/20)	<u>Clairance à 4-6 mois :</u> 28% (4/14) VS 69% (11/16)  Pas de récurrence évaluée	Signes cytologiques de dysplasie progressive à 4-6 mois:  64% (9/14) vs 31% (5/16)	25% de perdus de vue	Supériorité significative du placebo face au 5FU crème 5% intravaginal. Suspicion de mauvaise tolérance, avec différence significative dans le suivi de signes cytologiques de dysplasie légère.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Alfonso-Trujillo 2009</b>	5FU crème 5% vs cryothérapie	40 (20/20)	<u>Clairance à 2 semaines:</u> 7/20 (35%) vs 14/20 (70%)  p = 0,003  <u>Récurrence à 1 an :</u> 4/7 (57,2%) vs 7/14 (50%) NS	Pas de données chiffrées. Pas de différence significative. Que des effets secondaires locaux légers.	Étude en ouvert 2 centres différents (pour chaque groupe) : biais de centre	La cryothérapie semble plus efficace que le 5FU, en termes de clairance, mais il ne semble pas y avoir de différence sur le long terme. Les effets secondaires ne sont pas significativement différents.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Bilensoy 2011</b>	Placebo topique (gel) vs 5 FU topique (gel) vs placebo injection vs 5FU injection intralésionnelle  <u>Sélection</u> : femmes	44 (6/14/6/18)	<u>Clairance à 12 semaines :</u> 0/6 (0%) vs 4/14 (28,6%) vs 0/6 (0%) vs 11/18 (61%)  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 0% vs 0/4 (0%) vs 0% vs 0/11 (0%)	<u>Tolérance</u> : pas de données chiffrées	Groupe déséquilibré	Meilleure clairance du 5FU en injection intralésionnelle, face au placebo et au 5FU gel. Pas de récurrence  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Isik 2014</b>	KOH vs 5FU	60 (30/30)	<u>Clairance:</u> 21/30 (70%) vs 23/30 (76,7%)  <u>Clairance partielle:</u> 25/30 (83%) vs 29/30 (96,7%)  <u>Récurrence:</u> 2/21 (9,5%) vs 3/23 (13%)	Non retrouvé	Pas d'aveugle	Meilleure clairance totale et partielle pour le 5FU, récurrence légèrement supérieure pour 5FU.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Ang-graini 2020</b>	5FU 1% vs 5FU 5% vs TCA 90%	72 (24 vs 24 vs 24)	<u>Clairance à 7 semaines:</u> 67% (16/24) vs 46% (11/24) vs 63% (15/24)	ES locaux (moyen et haut garde) + présents dans le groupe TCA	Récurrence non évaluée Pas d'aveugle	Meilleure clairance pour le 5FU 1 % et le TCA 90% mais effets secondaires beaucoup moins importants pour 5FU 1%.  <b>Grade B, niveau 2</b>

Études rétrospectives = non réalisées car > 10 ECR (essais cliniques randomisés)

Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2019</b>	5FU crème MA données poolées	ECR: 6 Sujets= 393 ITT	68% ITT (Q2) Récurrence 13% (Q2)	ES locaux bas grade: 34% (Q4) ES locaux grade moyen: 68% (Q4) ES locaux haut grade: 8%(Q2) ES généraux bas grade: 16% (Q2)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	L'utilisation du 5FU crème apparaît comme la thérapeutique auto-administrée par le patient la plus efficace mais est suivie de nombreux effets indésirables
<b>Bertolotti 2020</b>	5 FU MA en réseau	ECR= 49 Sujets=124/9931 ITT	vs placebo: RR= 4,33 (2,37 ; 7,90) SUCRA: 0,426	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	5FU apparaît en 20 <sup>ème</sup> position/ 29
<b>Bertolotti 2020</b>	5 FU IL (intra lésion) MA en réseau	ECR= 49 Sujets=124/9931 ITT	vs placebo: RR= 5,80 (2,80 ; 12,04) SUCRA: 0,642	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le traitement par 5FU IL apparaît en 9 <sup>ème</sup> position/ 29 soit une meilleure position que le 5FU non intralésionnel
<b>Bertolotti 2020</b>	Laser Co2 + 5FU MA en réseau	ECR= 49 Sujets=/9931 ITT	vs placebo: RR= 6,04 (2,94 ; 12,43) SUCRA: 0,674	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le laser CO2 apparaît en 8 <sup>ème</sup> position/ 29 de ce fait l'ajout de 5FU améliore l'efficacité du laser CO2

## 2.11. Hydroxyde de potassium (KOH)

Trois ECR, un essai clinique non randomisé ainsi que deux MA ont été répertoriés pour le traitement par KOH.

### Synthèse argumentaire 2022

Deux ECR comparant le KOH et la cryothérapie trouvent des résultats contradictoires. Une qui retrouve une meilleure clairance et récurrence pour le KOH mais au prix d'effets secondaires plus importants, l'autre retrouve des clairances et récurrences similaires, mais des effets secondaires plus importants pour le traitement par cryothérapie (locaux bas grade et généraux moyen grade). Ces deux études comportent tout de même des biais et un faible nombre de sujets inclus (pas d'aveugle et moins de 50 personnes inclus)

Une ECR compare le KOH vs le 5FU : une meilleure clairance totale et partielle est retrouvée pour le 5FU par rapport au KOH mais il y a un taux de récurrence plus élevé avec le 5FU. Pas de données sur les effets secondaires des deux thérapeutiques;

Une étude prospective non randomisée étudie également le traitement par KOH, elle retrouve une bonne clairance mais des effets secondaires locaux déjà rapportés dans les différentes ECR analysées.

La méta analyse en réseau retrouve un traitement en 19e position / 29 donc pas forcément le traitement à utiliser en première intention.

La méta analyse en données poolées retrouve des taux de clairance et de récurrence plutôt corrects (respectivement Q2 et Q1) avec des effets secondaires plus importants en ce qui concerne les locaux de grade moyen (Q3).

Avis du groupe de travail sur le KOH	
<b>A</b>	Le KOH est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	Le traitement par KOH en solution semble être une alternative thérapeutique après échec d'autres traitements, notamment en 2ème ligne. La majorité des études analysées s'accordent sur l'existence d'effets secondaires locaux non négligeables.

### En pratique : KOH

**Nom commercial :** MOLUSDERM (KOH 10%), MOLLUTREX

**AMM :** pas pour les condylomes, oui pour les molluscums contagiosum

**Ordonnance :** à appliquer uniquement sur les lésions, une fois par jour jusqu'à l'obtention d'une irritation/d'une rougeur ou d'une inflammation à la base de la lésion, sans dépasser 10 jours d'application

## Hydroxyde de potassium (KOH)

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Camargo 2014</b>	KOH (5%) vs cryothérapie	48 (24/24)	<u>Clairance:</u> 13/20 (65%) vs 14/22 (63,6%)  <u>Récurrence:</u> 0/13 vs 0/14 (2 nouvelles lésions)	<u>ES locaux :</u> - bas grade: 4/20 (20%) vs 11/22 (50%) - moyen grade: 12/20 (60%) vs 9/22 (40,9%)  <u>ES généraux moyen grade:</u> 4/20 (20%) vs 22/22 (100%)	Absence d'aveugle	Clairances et récurrences similaires, effets secondaires plus importants pour le traitement par cryothérapie (locaux bas grade et généraux moyen grade).  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Yaghoobi 2014</b>	KOH (10%) vs cryothérapie	36 (36/36) même personnes dans les 2 groupes	<u>Clairance:</u> 22/36 (61,1%) vs 13/36 (36,1%)  <u>Récurrence:</u> 0/22 (0%) vs 2/13 (15%)	<u>ES locaux moyen grade:</u> 26/26 (100%) vs 22/26 (84,6%)  <u>ES locaux sévère:</u> 24/26 (92%) vs 7/26 (26,9%)	Pas d'aveugle, pas d'ITT	Meilleure clairance et récurrence pour le KOH mais au prix d'effets secondaires plus importants.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Isik 2014</b>	KOH (5%) vs 5FU	60 (30/30)	<u>Clairance:</u> 21/30 (70%) vs 23/30 (76,7%)  <u>Clairance partielle:</u> 25/30 (83%) vs 29/30 (96,7%)  <u>Récurrence:</u> 2/21 (9,5%) vs 3/23 (13%)	Non retrouvé	Pas d'aveugle	Meilleure clairance totale et partielle pour le 5FU, récurrence légèrement supérieure pour 5FU.  <b>Grade B, niveau 2</b>

### Études rétrospectives

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Lou-reiro 2008</b>	KOH	35	<u>Clairance à 2 mois:</u> 96,8 % (31/32)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 9% (3/32)	ES locaux: - 100% Érythème et oedème -56% Érosions superficielles -22% picotements -9% Hypopigmentations	Nombre de perte de vue: 3/32 soit <10%  Localisation restreinte (urétraux, périanaux)  Exclusion des comorbidités (VIH, VHB, VHC)	Bonne clairance mais ES locaux bien présents, aucun ES généraux.  <b>Grade C, niveau 4</b>

**Méta-analyses et analyses poolées**

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Berto-lotti 2019</b>	Hydroxyde de potassium  MA données poolées	ECR: 2  Sujets= 54  ITT	63% ITT (Q2)  Récurrence 6% (Q1)	ES locaux bas grade: 17% (Q1) ES locaux grade moyen: 50% (Q3) ES locaux haut grade: NR ES généraux bas grade: 17% (Q2)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Traitement avec peu d'études et donc peu de sujets inclus.
<b>Berto-lotti 2020</b>	hydroxyde de potassium  méta analyse en réseau	ECR= 49  Sujets=9931  ITT	vs placebo: RR= 4,26 (2,09 ; 8,69)  SUCRA: 0,430	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le traitement par KOH apparaît en 19 <sup>ème</sup> position/ 29



## 2.12. Photothérapie dynamique

Onze ECR ainsi que huit MA ont été répertoriés pour le traitement par la PDT.

### Synthèse argumentaire 2022

#### - ECR:

Une étude (Buzza 2021) évalue la différence entre **MAL-PDT et la TAA**: cette dernière ne met pas en évidence de différence entre les différentes clairances mais une récurrence plus importante pour le groupe traité par TAA.

Un des effets secondaires connus du traitement par PDT est la douleur, cette étude montre que cette dernière est plus importante en début de traitement.

#### **Concernant les études sur ALA PDT et CO2 laser:**

Plusieurs études comparent **CO2 laser face à l'ALA PDT** (Chen 2007, Tu 2021, Liang 2009 et Du 2015))

Dans la première étude la clairance n'était pas évaluée car 100% dans les 2 groupes. Cette étude trouve une récurrence plus importante dans le groupe traité par CO2. De même effets secondaires présent à 100% dans le groupe CO2 laser.

La seconde montre que l'ALA PDT présente significativement moins de récurrences, moins d'effets indésirables.

La troisième étude met en évidence une meilleure clairance pour le laser mais des effets secondaires plus présents.

La dernière met également en évidence moins de récurrence pour le groupe traité par ALA PDT. Elle évaluait également la clairance de l'HPV qui est plus importante dans le groupe traité par ALA PDT.

Plusieurs études comparent le **laser CO2 + PDT face au laser CO2 + placebo PDT** (Szeimies 2009, Lui 2012)

La première ne met pas en évidence de différence significative en termes de récurrences entre les 2 groupes traités, l'ajout d'ALA-PDT n'améliore pas la récurrence.

La dernière met également en évidence un meilleur taux de récurrence dans le groupe traité par le PDT.

Une étude (Meng 2018) compare l'association **Imiquimod 5% et PDT, face à l'interféron alpha 2b**: Elle retrouve une différence significative en termes de clairance avec une meilleure clairance pour le traitement par imiquimod et PDT, il n'y avait pas de différence en termes de récurrence mais cette dernière a été calculée sur le nombre total de patients randomisés. Pas d'étude des effets secondaires dans cette dernière.

Une étude (Mi 2011) compare **l'ALA PDT + la cryothérapie face à un placebo + cryothérapie**. Meilleure clairance à 3 semaines pour le traitement par ALA-PDT + cryothérapie ainsi que moins de récurrence pour ce groupe.

Une étude (Zhang 2020) compare **ALA PDT modifié face à l'ALA PDT conventionnel**. Cette étude met en évidence efficacité similaire, mais process moins douloureux pour la M-PDT

Zhang en 2022 identifie que la bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale a un meilleur taux de façon significative, en terme de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes acuminés résistants à la cryothérapie.

- **Méta-analyses:**

Une méta analyse (Zuolin Ying 2013) compare l'ALA PDT avec de nombreux autres traitements (laser CO2, micro ondes, cryothérapie). Toutes les études mettent en évidence une supériorité de tous les traitements par rapport à l'ALA PDT.

Une analyse ne montre pas de supériorité à l'ajout de PDT sur un traitement par laser CO2.

Une méta analyse en réseau (Bertolotti 2020) met l'ALA PDT en 5<sup>ème</sup> position/ 29.

<b>Avis du groupe de travail sur la PDT</b>	
<b>B</b>	La PDT est un traitement recommandé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	D'après la majorité des ECR, la PDT semble être un traitement très efficace surtout pour éviter la survenue des récurrences. En l'état actuel des connaissances et au vu de la qualité méthodologique des études, le groupe de travail ne se positionne pas sur l'utilisation de la PDT en première ligne de traitement, mais plutôt en deuxième ligne, en tenant compte du risque de mauvaise tolérance. Le groupe de travail souligne un biais dans la méta-analyse de Zuolin et al. En effet cette dernière a été réalisée principalement sur des études chinoises dont les données n'ont pu être extraites pour ces recommandations, car les articles n'étaient pas trouvables.

**En pratique : ALA PDT**

La PDT entraîne une destruction des tissus pathologiques, grâce à l'activation d'une substance photosensibilisante via un rayonnement mono- ou polychromatique. La spécificité de la PDT est due à la concentration de cette substance dans des cellules différentes des cellules normales à cause de leur état métabolique ou prolifératif. La longueur d'onde de la lumière utilisée est ajustée au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante.

Différentes substances à base d'ALA ont été commercialisées, mais la préparation qui a l'AMM en Europe, dont la France, est une forme estérifiée de l'ALA, le méthyl ester d'ALA (Metvix®). Elle a été validée via des essais cliniques multicentriques dans le traitement des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaires.

La PDT doit être appliquée par un médecin et l'appareil nécessaire n'est pas disponible chez tous les médecins.

**Nom commercial :** crème ALA : METVIXIA

**AMM :** oui dans d'autres indications (détections de tissu vésical malin par cystoscopie de fluorescence, kératoses actiniques, Bowen, visualisations peropératoires du gliome malin ou les carcinomes basocellulaires superficiels)

**Contre-indication :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients y compris l'huile d'arachide ou arachide ou soja.

**Effets secondaires :** lors de l'irradiation, il y existe une sensation de chaleur locale, qui peut être perçue comme insupportable chez certains patients avec une forte variabilité inter-individuelle.

**Ordonnance :** METVIXIA 1 tube, à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Après 1ère

ouverture : à conserver au maximum 3 mois. Le patient doit amener le produit dans un contenant réfrigéré isotherme.

**Réévaluation** : une réévaluation est souhaitable quelques semaines après la fin du traitement pour juger l'efficacité et discuter la nécessité d'une seconde séance.

**Protocole** : la plupart des études préconisent plusieurs séances.

## Photothérapie dynamique

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Chen K 2007</b>	Laser CO2 vs ALA-PDT  <u>Sélection:</u> Exclu vaginaux et cervicaux	86 (21 vs 65)	<u>Clairance à 1 mois:</u> 21/21 (100%) vs 65/65 (100%)  <u>Récurrence à 2 mois:</u> 4/21 (19,1%) vs 4/65 (6,3%) p<0,05	<u>ES sans grade précisé :</u> 100% vs 13,1%	Groupe déséquilibré	Clairance non évaluée ici car 100% dans les 2 groupes mais récurrence plus importante dans le groupe traité par CO2. De même effets secondaires présent à 100% dans le groupe traité par laser CO2.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Liang 2009</b>	ALA PDT vs Laser CO2  <u>Sélection:</u> Exclu vaginaux et cervicaux	90 (67 vs 23)	<u>Clairance à 3 mois :</u> 95,9% vs 100%  <u>Récurrence :</u> 9% vs 17%	<u>ES sans grade précisé :</u>  8,82 % vs 100%		Meilleure clairance pour le laser CO2 mais effets secondaires plus présents.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Szeimies 2009</b>	ALA PDT* + laser CO2 vs Placebo + Laser CO2  *PDT appliqué sur lésion déjà retiré par CO2	175 (84 vs 91)	<u>Clairance non évalué</u>  <u>Récurrence à 12 semaines:</u> 50% vs 52,7% ; p=0,72  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 57,1% vs 63,7% p=0,32	<u>Local bas grade (érythème et œdème):</u> 11,4% vs 12,5% et 61,4% vs 57,3% <u>Local moyen grade (érythème et œdème):</u> 63,6% vs 77,1% et 9,1% vs 7,3% <u>Local haut grade (érythème et œdème):</u> 4,4% vs 0% et 0% vs 1%	Données uniquement en pourcentage pas chiffrée	Pas de différence significative en termes de récurrence entre les 2 groupes traités, l'ajout d'ALA-PDT n'améliore pas la récurrence.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Mi 2011</b>	ALA PDT + cryothérapie vs Placebo + cryothérapie	80 (40 vs 40) ou  280 vs 276 (en nombre de CA)	<u>Clairance à 3 semaines:</u> 197/280 (70.4%) vs 117/276 (42.4%) ; p<0,05  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 12.5% (35/280) vs 32.2%(89/276) p<0,05	<u>ES locaux moyen grade:</u> 100% vs 100%	Pas d'information sur séquence de randomisation. Manque certaines informations sur l'aveugle. Pas en ITT .	Meilleure clairance à 3 semaines pour le traitement par ALA-PDT + cryothérapie ainsi que moins de récurrence pour ce groupe. ES présents dans les 2 groupes.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Liu 2012</b>	Laser CO2 + placebo PDT vs laser CO2 + PDT*  <u>Sélection :</u> Condylomes cervicaux	120 (60 vs 60)	<u>Clairance:</u> 100% vs 100%  <u>Récurrence à 2 mois:</u> 45% (229/509) vs 10,6% (54/507)  Pas de p ; (en condylome)	Pas de donnée	Pas de donnée sur la randomisation.	Récurrence beaucoup plus importante dans le groupe traité par placebo, pas de données sur la significativité.  <b>Grade B , niveau 2</b>  <b>*Protocole:</b> PDT : 80J/cm <sup>2</sup> 100mW/cm <sup>2</sup> PDT : KDM 300, Beijing Kedian Microwave Electronic Co. Ltd emitting 635nm 20% ALA (Fundan Zhangjiang Bio-Pharm Co. Ltd Shanghai, China), 1x/semaine, pendant 3 semaines

<b>Du 2015</b>	ALA DPT* vs Laser CO2  <u>Sélection:</u> uniquement condylome cervicaux	161 (89 vs 72)	<u>Clairance:</u> 90,2% vs 96,2%  non significatif  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 4,90% vs 19% p=0,006  <u>Clairance HPV:</u> 90,2% vs 65,80% ; p<0,001	<u>Saignements:</u> 2,44% vs 25,32%  <u>Infection:</u> 0 vs 6,33%  <u>Cicatrice cervicale:</u> 0 vs 30,38%	Pas d'aveugle. Pas d'information sur la séquence de randomisation.	Pas de différence significative sur la clairance. Moins de récurrence pour le groupe traité par ALA PDT. De même clairance de l'HPV plus importante dans le groupe traité par ALA PDT.  <b>Grade B, niveau 2</b>  <b>*Protocole:</b> ALA 5% solution, appliqué sur la muqueuse avec coton tige, recouvert par film alimentaire 3 h PDT: laser à semi-conducteur de 635 nm ,fluence de 1000 J/cm2 à 100 mw, 2 fois à 2 semaines d'intervalle
<b>Meng 2018</b>	Imiquimod 5% + PDT vs interferon alfa 2b  <u>Sélection:</u> Uniquement condylome anaux	104 (52 vs 52)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 28/52 (53,85%) vs 16/52 (30,77%)  p<0,05  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 2/52 (3,85%) vs 4/52 7,69%  Recalculé: 2/28 (7%) vs 4/16 (25%)	Non évalué	Pas d'aveugle. Récurrence recalculée car dans l'article calculé sur le nombre total de patients randomisés.	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod + PDT pas de différence significative pour la récurrence. ES non évalué.  <b>Protocole:</b> La solution a été utilisée toutes les 30 min pendant 3 h, suivie d'une thérapie photodynamique avec une puissance de 100 mw, 30 min/session, 1 fois/semaine. Imiquimod : L'imiquimod (5%) avant le coucher une fois par jour pendant 6 semaines.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Zhang 2020</b>	ALA PDT : M vs C (modifié vs conventionnel)  *30 minutes d'incubation vs 3h LED 300J/cm2 vs 100J/cm2	20	<u>Clairance :</u> 98,1 % (107/109) vs 98,2 % (109/111)  <u>Récurrence 12 semaines:</u> 2/18 (11,1%) vs 2/19 (10,5%)	<u>Meilleure tolérance du M-PDT douleur :</u> 0,3 ± 0,47, vs 3,6	Le patient est son propre témoin. Pas d'aveugle. Faible nombre de personnes.	Efficacité similaire, mais process moins douloureux pour la M-PDT.  <b>Protocole:</b> 1x/semaine, pendant 3 semaines  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Tu 2021</b>	ALA-PDT vs CO2 laser  <u>Sélection:</u> urétral	453 en ITT (PP = 442 = 331 vs 111)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 98,42% vs 100%  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 10,7% vs 33,3 (Différence <u>significative</u> )	Pas d'effet indésirable sévère  ALA-PDT mieux toléré sur le plan clinique mais pas de détail	Conflit d'intérêt Étude en ouvert	Pas de différence significative pour la clairance ALA PDT présente significativement moins de récurrence, moins d'effet indésirable. Pas de protocole exact.  <b>Grade B niveau 2</b>

<b>Buzza 2021</b>	MAL-PDT vs TAA (acide tricholoactétique)	31 (16 vs 15)	<u>Clairance totale:</u> 10/16 (63%) vs 9/15 (60%)  <u>Récurrence:</u> 0 vs 3/9 (33%)	Pas de comparaison entre les différents TTT. Comparaison du moment où la douleur est la plus importante pendant TTT par PDT: début de TTT.	Pas de précision de la significativité des résultats, pas de précision des dates exacte d'évaluation.	Pas de différence entre les différentes clairances mais une récurrence plus importante pour le groupe traité par TAA. Un des effets secondaires connus du traitement par PDT est la douleur, cette étude montre que cette dernière est plus importante en début de traitement.  <b>Protocole:</b> application crème Brésilienne 20% MAL (méthyl aminolévulinate) Puis 3 heures après fluorescence à 405nm Durée: 21 min, avec une irradiance de 80 mW/cm2 jusqu'à élimination des AGW (1 séance par semaine) ou maximum 10 semaines  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Zhang 2022</b>	ALA PDT vs ALA PDT+acitrétine orale  <u>Sélection</u> : canal anal résistant à la cryothérapie	101 (51 vs 50)	<u>Clairance:</u> 80,4 % (41/51) vs 94 % (47/50) (différence significative)  <u>Récurrence</u> : 19,6% (10/51) vs 6 % (3/50) (P <0,05)	Pas de données.	Pas de données.	Uniquement sur le résumé.  La bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale à un meilleur taux de façon significative, en termes de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes acuminés résistants à la cryothérapie.

#### Études prospective, rétrospective non faite car > 10 RCT

#### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2020</b>	photothérapie dynamique  MA en réseau	ECR= 49  Sujets=9931  ITT	vs placebo : RR= 6,51 (2,75 ; 15,41)  SUCRA : 0,707	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le TTT photothérapie dynamique apparaît en 5 <sup>ème</sup> position/ 29.
<b>Bertolotti 2020</b>	photothérapie dynamique + laser CO2  MA en réseau	ECR= 49  Sujets : 9931  ITT	vs placebo : RR= 6,28 (2,50 ; 15,80)  SUCRA : 0,680	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le TTT photothérapie dynamique apparaît en 7 <sup>ème</sup> position/ 29 , l'ajout du laser CO2 ne permet donc pas de gagner en efficacité par rapport à la 5e position qu'occupe la PDT seule
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs laser CO2	ECR= 8	Récurrence à 12 semaines RR : 0,26 (0,20 ; 0,35)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité du laser CO2

	MA simple	Sujets : 687 vs 363				
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs laser CO2 MA simple	ECR= 1 Sujets : 46 vs 68	Récurrence à 24 semaines RR : 0,23 (0,11 ; 0,51)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité du laser CO2
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs cryothérapie MA simple	ECR= 2 Sujets= 56 vs 61	Récurrence à 12 semaines RR : 0,49 (0,28 ; 0,87)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité de la cryothérapie
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs micro onde MA simple	ECR = 1 Sujets= 49 vs 50	Récurrence à 12 semaines RR : 0,19 (0,06 ; 0,62)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité des micro ondes
<b>Zuolin Ying 2013</b>	ALA PDT vs autres que ALA-PDT MA simple	ECR = 13 Sujets = 842 vs 526	Récurrence à 12 semaines RR: 0,28 (0,22 ; 0,35) Urétéral CA (7 ECR, 355 vs 268) : RR : 0,25 (0,18 ; 0,36) Cervical CA (2 ECR, 31 vs 31) RR : 0,28 (0,12 ; 0,65)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité des traitements autre que ALA PDT
<b>Zuolin Ying 2013</b>	Laser CO2 + ALA PDT vs laser CO2 MA simple	ECR = 6 Sujets = 216 vs 203	Récurrence à 24 semaines, RR : 0,24 (0,17 ; 0,35)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: LOW	Supériorité du laser CO2 seul donc le TTT par ALA PDT ne permet pas un gain d'efficacité

## 2.13. Acide Citrique / Acide Nitrique

Un ECR ainsi que trois MA ont été répertoriés pour le traitement par acide citrique et nitrique.

### Synthèse argumentaire 2022

Un essai clinique randomisé (Ormerod 2015) a évalué un traitement par nitrite de sodium + acide citrique faible, moyenne et forte dose face à un placebo, ce dernier identifie une meilleure clairance dans le groupe traité par forte dose de manière significative par rapport au placebo. Pas de différence avec le groupe placebo pour les deux autres dosages.

Au prix d'effets secondaires plus importants pour le groupe traité par forte dose.

Concernant les méta-analyses (Jung 2019 et Bertolotti 2020) pour l'acide citrique:

Le traitement par acide citrique n'apparaît pas comme faisant partie des premiers choix (24<sup>ème</sup> position sur 29) et pas de différence significative face à l'imiquimod 5%.

Concernant les méta-analyses (Jung 2019) pour l'acide nitrique:

Meilleure clairance face à un placebo mais pas face à l'imiquimod 5%.

Avis du groupe de travail sur l'acide citrique et l'acide nitrique	
<b>B</b>	L'acide nitrique et l'acide citrique sont des traitements recommandables pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Le groupe de travail ne recommande pas l'utilisation de l'acide citrique et de l'acide nitrique en première intention dans le traitement des condylomes dans l'état actuel des connaissances. L'acide citrique pourrait éventuellement être proposé en 3 <sup>ème</sup> ligne en cas de récurrence.

### En pratique : acide nitrique

**Nom commercial :** VERRUTOP (Nitrizinc Complex : acides organiques (acétique, lactique et oxalique), acide inorganique (nitrique) et sels de cuivre et de zinc)

**AMM :** dispositif médical

### En pratique : acide citrique

Peu de données, pas d'AMM pour les condylomes, médicament non disponible en France



## Acide Citrique / Acide Nitrique

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Ormerod 2015</b>	Placebo vs nitrite de sodium (NS) + acide citrique (AC) (faible dose) vs sodium + acide citrique (moyenne dose) vs sodium + acide citrique (forte dose) *	290 (74 vs 72 vs 74 vs 70)	<u>Clairance à 12 semaines :</u> 10/74 (14%) vs 11/72 (15%) vs 17/74 (23%) vs 22/70 (31%)  p=0,01 entre forte dose et placebo	<u>ES locaux:</u> 41/74 (55%) vs 58/72 (78%) vs 54/74 (70%) vs 67/70 (92%)	Beaucoup de perdu de vu (>10%)  Pas d'ITT  Conflit d'intérêt	Meilleure clairance pour le groupe traité par nitrite de sodium + acide citrique forte dose par rapport au placebo. Pas de différence avec le groupe placebo pour les deux autres dosages. Effets secondaires plus importants pour le groupe traité par forte dose.  <b>Grade B, niveau 2</b>

\*faible dose: 2/ jour NS 3% + AC 4.5% ; moyenne dose: 1/jour NS 6% + AC 9% ; forte dose: 2/jour NS 6% + AC 9%

### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Jung 2019</b>	Nitrite de sodium avec acide citrique crème  MA	ECR = 41  Sujets = 6371  ITT	Clairance vs placebo OR = 2,93 (1,27 ; 6,77 )  vs imiquimod 5% crème OR = 0,27 (0,11 ; 0,69)	EI vs placebo = 2,01 (0,82 ; 4,94) vs imiquimod 5% crème 0,51 (0,19 ; 1,39)  EI grave ou ayant conduit le départ des patients vs placebo = 17,03 (0,95 ; 303,87) vs imiquimod 5% crème 1,96 (0,05 ; 71,48)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance face au placebo, mais pas de différence significative face à l'imiquimod 5% crème.
<b>Jung 2019</b>	SB206 12% gel vs placebo  MA	ECR = 41  Sujets = 6371  ITT	Clairance vs placebo OR = 13,00 (1,53 ; 110,13 )  vs imiquimod 5% crème OR = 1,21 (0,14 ; 10,64)	EI vs placebo: 6,50 (0,63 ; 66,56) vs imiquimod : 1,64 (0,15 ; 17,57)  EI grave ou ayant conduit le départ des patients: vs placebo = 2,80 (0,11 ; 71,59) vs imiquimod 5% crème = 0,32 (0,01 ; 15,77)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance face à un placebo de manière significative mais ce n'est pas le cas face à l'imiquimod 5%.  Également plus d'ES face au placebo et à l'imiquimod de façon non significative.
<b>Bertolotti 2020</b>	Acide citrique 9%  MA en réseau	ECR= 49  Sujets=9931 ITT	vs placebo: RR= 2,33 (0,98 ; 5,53)  SUCRA: 0,232	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Acide acétique 9% apparaît en 24 <sup>ème</sup> position/ 29 mais résultat non significatif

## 2.14. Vaccination BCG

Deux ECR, deux études non randomisées ainsi qu'une MA ont été répertoriés pour le traitement par vaccination BCG.

### Synthèse argumentaire 2022

#### Deux essais cliniques randomisés sont répertoriés:

Une étude compare l'utilisation d'imiquimod 5% face à l'injection intra lésionnelle de mycobactérie. Cette dernière ne retrouve pas de différence significative en termes de clairance et de récurrence.

Une ECR (Schen 2017) compare la fulguration à haute fréquence + BCG-PSN face à la fulguration haute fréquence + crème imiquimod 5%, cette dernière retrouve une meilleure clairance pour le groupe traité par fulguration haute fréquence + crème imiquimod. Récurrence similaire entre les deux groupes (de manière non significative).

Deux études non randomisées, face à un placebo ou en cas témoin, indiquent une efficacité du vaccin BCG.

La méta-analyse de Bertolotti en 2019 place la mycobactérie intra-lésionnelle en 11<sup>ème</sup> position.

	Avis du groupe de travail sur le vaccin BCG
<b>B</b>	Le vaccin BCG est un traitement recommandable pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Dans l'état actuel des connaissances, le groupe de travail propose l'usage de la vaccination BCG en intra-lésionnelle, dans le cadre d'une 3 <sup>ème</sup> ligne thérapeutique.

En pratique : vaccin BCG
<b>Nom commercial</b> : Vaccin BCG AJVACCINES
<b>AMM</b> : non pour les condylomes ; oui dans le cadre de la vaccination préventive pour la tuberculose-maladie
<b>Contre indication</b> : grossesse, antécédent de tuberculose, allergie à un composant, immunodépression.
<b>Ordonnance</b> : vaccin BCG à injecter en intra-lésionnel par le professionnel ayant prescrit la thérapeutique. Cet acte hors-AMM ne peut être délégué à une IDE.

## Vaccination BCG

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Gupta 2013 et Kumar 2014</b>	Imiquimod 5% vs mycobactérie intra lésionnel	89 (44 vs 45)	<u>Clairance à 20 semaines:</u> 26/44 ( 59%) vs 30/45 (67%) ; p=0.52  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 0/26 vs 0/30	Significativement supérieur (mycobactérie IL) : Nodules, fièvre, œdème  Significativement supérieur (imiquimod): Érythème, sensation de brûlure		Pas de différence significative entre les deux groupes en termes de clairance ou de récurrence. Présence d'effets secondaires importants.  <b>Grade A, niveau 1</b>
<b>Chen 2017</b>	Fulguration à haute fréquence + BCG-PSN vs Fulguration haute fréquence + crème imiquimod 5%	112 (56 vs 56)	<u>Efficacité totale (= clairance clinique):</u> 40 (71,4%) vs 49 (87.5%) ; p=0,035  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 4 (7%) vs 3 (5%) ; p=0,696	Non évalué	Pas en aveugle	Meilleure clairance pour le groupe traité par fulguration haute fréquence + crème imiquimod. Récurrence similaire entre les deux groupes.  <b>Grade B, niveau 2</b>

### Études rétrospectives

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Me-tawea 2005</b>	Viable bacille Calmette-Guérin vs placebo	50 (25/25)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 20/25 (80%) vs 0/25 (0%) <u>Récurrence à 6 mois :</u> 0/20 (0%) vs incalculable	Pas de données chiffrées		Bonne efficacité du BCG, face au placebo à court et moyen terme. <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Fayed 2009</b>	BCG vs rien (cas-témoin)	50 (30/20)	<u>Clairance à 1 mois :</u> 60% (18/30) vs. 15% (3/20) ; p = 0,002 <u>Clairance à 6 mois:</u> 22/30 (73%) vs 2/20 (10%) ; p = 0,001	Pas de données	Pas de placebo	Meilleure efficacité du BCG dans cette étude cas-témoin, sans placebo. Pas d'étude de la récurrence. <b>Grade C, niveau 3</b>

### Méta-analyses et analyses poolées

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2020</b>	mycobacterium intra lésionnel MA en réseau	ECR= 49 Sujets=9931 ITT	vs placebo: RR= 5,76 (2,59 ; 12,82)  SUCRA: 0,632	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Mycobacterium intra lésionnel apparaît en 11 <sup>ème</sup> position/ 29

## 2.15. Bléomycine

Un seul ECR, une étude non randomisée ainsi qu'une MA ont été répertoriés pour la bléomycine.

### **Synthèse argumentaire 2022**

Un seul essai clinique randomisé de 60 patients (Mahajan 2014) a été identifié. Il n'y avait pas de différence significative avec la comparaison à l'association cryothérapie et podophylline. Cette bithérapie semble cependant présenter des effets secondaires généraux (douleurs) et locaux non négligeables. Elle est associée ici à du placentrex peu employé dans nos pratiques cliniques.

Un essai comparatif non randomisé (Shahidi-Dadras 2021) compare cryothérapie et bléomycine ne met pas en évidence de différence significative en termes de clairance et de récurrence.

<b>Avis du groupe de travail sur la bléomycine</b>	
<b>C</b>	L'injection de bléomycine est un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	L'injection de bléomycine en intra lésionnelle n'est pas recommandée par le groupe de travail dans l'état actuel des connaissances en première ligne. Cependant, étant employée en dermatologie dans d'autres pathologies telles que dans les verrues vulgaires et les chéloïdes, son emploi pourrait éventuellement être proposé chez certains patients atteints de condylomes réfractaires à de précédentes lignes thérapeutiques.

### **En pratique : bléomycine**

**Nom commercial : BLEOMYCINE BELLON 15 mg pdre p sol inj (SC)**

**AMM :** Non, AMM dans les carcinomes épidermoïdes, les lymphomes ou les carcinomes testiculaires.

**Dose:** Sur l'expérience des verrues vulgaires: 15 mg dans 50 mL de lidocaine 1% soit une concentration de 0,03%

Même si cette dose n'a pas été rapportée dans les études.

**Contres- indications :** insuffisance respiratoire sévère. En association avec un vaccin vivant atténué et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie. En association avec le brentuximab.

**Réévaluation :** à 4 semaines

**Limite :** l'accès à la bléomycine en France est réservé au DES d'oncologie. Ce médicament n'est pas accessible en ville.

À noter que cette fiche pratique a été réalisée pour la bléomycine sous d'autres galéniques car il n'existe pas d'AMM pour la bléomycine en intra-lésionnelle.

**Commentaire de relecteur : un des experts du groupe de relecture rappelle le risque de nécrose post-injection, même si celle-ci n'a pas été retrouvée dans les essais cliniques randomisés et non randomisés étudiés.**

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Ma-hajan 2014</b>	Cryothérapie + podophyllin topique 20% vs bléomycine intralésionnel + placentrex gel (topique 5%)	60 (30/30)	<u>Clairance à 12 semaines:</u> 18/30 (60%) vs 21/30 (70%) <u>Clairance à 24 semaines :</u> 24/30 (80%) vs 25/30 (83.3%) , p > 0.05 NS <u>Récurrence :</u> 0/30 (0%) vs 4/30 (13,33%)	<u>Douleur :</u> 7/30 (23%) vs 21/30 (70%) <u>Saignement local :</u> 5/30 (16.67%) vs 17/30 (56%)	Étude en ouvert 18% de perdus de vue	La comparaison entre ces deux associations thérapeutiques ne montre pas de différence significative. La bléomycine en injection IL associée au placentrex gel semble plus efficace sur la clairance (à court terme), mais pas à long terme (moins bon taux de récurrence). Il existe plus d'effets secondaires généraux et locaux pour l'association bléomycine + placentrex face à la cryothérapie + podophylline. <b>Grade C, niveau 4</b>

### Études rétrospectives:

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Shahidi-Dadras 2021</b>	Cryothérapie vs Bléomycine	44 (21 vs 23)	<u>Clairance totale:</u> 16/21 (76,19%) vs 15/23 (65,22%) ; p=0,425 <u>Récurrence à 3 mois:</u> 46,6% vs 18,75% ; p=0,096	Pas de données chiffrées		Fait uniquement sur abstract. Étude comparative, pas de données sur la randomisation, pas d'aveugle. Pas de différence significative en termes de clairance et de récurrence. <b>Grade C, niveau 4</b>

## 2.16. Cantharidine

Un seul ECR a été répertorié pour le traitement par cantharidine.

### Synthèse argumentaire 2022

Une unique étude (Guenthner 2021) met en évidence une meilleure clairance de manière significative pour les deux groupes traités par Cantharidin 6h et 24h face à leur placebo respectifs.

<b>Avis du groupe de travail sur la cantharidine</b>	
<b>B</b>	La cantharidine est un traitement recommandable pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Dans l'état actuel des connaissances, devant l'unique étude sur le sujet, le groupe de travail ne se positionne pas sur l'utilisation de la cantharidine en topique. Des études étant en cours, cet avis pourra donc être modifié dans le futur.

## En pratique : Cantharidine

**Nom commercial :** Pipeline VP-102 (cantharidine 0,7% solution topique)

**AMM :** Pas en France, en cours d'étude de phase II aux USA

Essais cliniques randomisés						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Guenther 2021</b>	Cantharidin 6h (VP102) vs Placebo 6h vs Cantharidin (VP 102) 24h vs Placebo 24h	99 (30 vs 24 vs 27 vs 18)	<u>Clairance à 12 semaines:</u> 11/30 (36,7%) vs 1/24 (4,2%) vs 9/27 (33,3%) vs 0%  p= 0,0048 : cantharidin 6h et placebo 6h p=0,0075 : cantharidin 24h et placebo 24h p= 0,7893 entre les deux traitements par cantharidin	<u>Au total effet secondaire:</u> 82% (81/99)  <u>Effet secondaire sévère:</u> 2/ 27 (groupe cantharidin 24h)	Pas d'étude récurrente	Meilleure clairance de manière significative pour les deux groupes traités par Cantharidin 6h et 24h face à leur placebo respectifs. <b>Grade B, niveau 2</b>

## 2.17. Cidofovir

Trois ECR, un essai clinique non randomisé ainsi que trois MA ont été répertoriés pour le traitement par cidofovir.

### Synthèse argumentaire 2022

#### 3 essais cliniques randomisés étudient le cidofovir:

Le cidofovir appliqué pendant 18 semaines, en association à l'électrochirurgie en cas de persistance des lésions, permet un meilleur taux de récurrence que l'électrochirurgie seule.

Une seconde étude (Orlando 2002) compare le traitement par chirurgie face au cidofovir et face à l'association des deux traitements. Elle retrouve une meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement chirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative chez des patients vivant avec le VIH +.

Une autre étude (Matteelli 2001) compare le cidofovir face à un placebo. C'est une étude uniquement chez des patients vivant avec le VIH, pas d'étude de la clairance totale et de la récurrence. Cette dernière retrouve une meilleure efficacité de manière significative pour les groupes traités par cidofovir avec des effets secondaires plus présents.

Une étude rétrospective (Coremans 2003) compare le cidofovir et l'électrochirurgie, étude avec design particulier, un bras prospectif l'autre rétrospectif. Étude avec design particulier, un bras prospectif l'autre rétrospectif,

Avis du groupe de travail sur le cidofovir	
<b>B</b>	Le cidofovir est un traitement recommandable pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Le cidofovir 1% crème n'a pas l'AMM en France, mais peut être utilisé via une ATU. C'est un traitement à utiliser plutôt en troisième ligne, devant des condylomes réfractaires. Certaines études semblent montrer un intérêt en association avec un traitement ablatif, tout particulièrement dans le cadre de condylomes réfractaires chez une population immunodéprimée. Aucun effet secondaire systémique n'a été rapporté d'après toutes les études analysées.

### En pratique : cidofovir

**Nom commercial** : VISTIDE 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (retiré du marché), mais le cidofovir en topique ou en crème n'est pas commercialisé en France

**AMM** : Pas dans le traitement des condylomes, VISTIDE avait l'AMM dans le TTT des rétinites à CMV chez le patient VIH au stade SIDA

## Cidofovir

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Matteelli 2001</b>	Cidofovir 1% crème vs placebo puis cidofovir 1% vs placebo	12 (6 vs 6 vs 6)  même patient placebo puis traité	<u>Réduction &gt; 50% des condylomes:</u> 3/6 (50% vs 4/6 (67%) vs 0%  p=0,02  *pas de clairance ni de récurrence	Les patients avec au moins un effet secondaire local étaient plus présent de manière significative dans le groupe traité par cidofovir	Effectif réduit (uniquement 12 patients). Pas d'étude de la clairance totale. Étude courte (28 jours).	Étude uniquement chez patients porteurs du VIH, pas d'étude de la clairance totale et de la récurrence.  Meilleure efficacité de manière significative pour les groupes traités par cidofovir avec des effets secondaires plus présents. <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Snoeck 2001</b>	Cidofovir gel vs placebo  <u>Sélection:</u> Immunocompétent	30 (19 vs 11)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 9/19 (47%) vs 0%  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 1/9 (11%) vs 0	<u>ES locaux:</u> Présent dans les deux groupes		Étude chez les patients immuno compétents. Meilleure clairance dans le groupe traité par cidofovir gel.  <b>Grade A, niveau 1</b>
<b>Orlando 2002</b>	Electrochirurgie vs cidofovir 1% crème vs electrochirurgie + cidofovir 1% crème  <u>Sélection:</u> patient VIH + (Maladies opportunistes exclus)	74 (29 vs 26 vs 19)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 93,3% vs 76,2% vs 100% p=0,033  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 14/19 (73.68%) vs 6/17 (35.29%) vs 3/11 (27.27%) ; p= 0,018	ES locaux pris en compte uniquement dans les groupes traités par cidofovir, Pas d'analyse des ES dans le groupe électrochirurgie.	Essai en ouvert	Meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement électrochirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative.  <b>Grade B, niveau 2</b>

### Études rétrospectives

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Coremans 2003</b>	Electrochirurgie vs cidofovir 1% crème puis électrochirurgie (si persistance à S18)	47 (20 vs 27)	<u>Clairance :</u> 100% pour électrochirurgie? (non précisé) vs 32% (9/27?)  <u>Récurrence:</u> 55% vs 3,7% p = 0.00007	/	Non randomisée, un bras rétrospectif : électrochirurgie, l'autre bras prospectif (cidofovir) Pas d'aveugle	Étude avec design particulier, un bras prospectif l'autre rétrospectif, Le cidofovir appliqué pendant 18 semaines, ajouté à l'électrochirurgie en cas de persistance des lésions, permet un meilleur taux de récurrence que l'électrochirurgie seule.  <b>Grade C, niveau 4</b>



Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Jung 2019</b>	Cidofovir gel vs placebo ou imiquimod MA	ECR = 41 Sujets = 6371 ITT	Clairance vs placebo OR = 20,81 (1,07 ; 403,22 )  vs imiquimod 5% crème OR = 1,93 (0,10 ; 38,54)	EI grave ou retrait de l'étude vs placebo OR = 1,86 (0,07 ; 49,77) vs imiquimod 5% crème OR = 0,21 (0,00 ; 10,89)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Supériorité du cidofovir face au placebo. Pas de supériorité significative du cidofovir face à l'imiquimod.
<b>Samantha Barton 2019</b>	Cidofovir (clairance) vs podophyllo-toxin 0.5% solution  NMA	ECR = 38 Sujets: NC (non connus)	Analyse de de sensibilité 13.72 (0.04 to 81.66)  SUCRA 65.3%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci: 1) Laser CO2 2) cryothérapie + podophyllotoxine 3) chirurgie 4) TCA 5) podophyllotoxine 0,5% solution 6) cryothérapie 7) Imiquimod  Le SUCRA entraîne un switch de classement 1) Laser CO2 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) chirurgie 4) cryothérapie + podophyllotoxine 5) cryothérapie 6) TCA 7) Imiquimod  Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: 1) chirurgie 2) podophyllotoxine 0,5% solution 3) imiquimod 4) cryothérapie
<b>Bertolotti 2020</b>	cidofovir  MA en réseau	ECR= 49 ITT	vs placebo: RR= 10,03 (0,60 ; 166,71) SUCRA: 0,710	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le cidofovir apparaît en 4 <sup>ème</sup> position/ 29 (résultats non significatifs : 1 seul essai clinique randomisé a été inclus).

## 2.18. Extrait d'ail

Un seul ECR a été répertorié pour le traitement par extrait d'ail.

### Synthèse argumentaire 2022

Une unique étude (Mousavi 2018) compare l'utilisation **d'extraits d'ail avec la cryothérapie**, cette dernière ne met pas en évidence de différence significative. Il est à noter plus d'effets secondaires dans le groupe cryothérapie.

Avis du groupe de travail sur l'extrait d'ail	
<b>C</b>	L'extrait d'ail n'est pas un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances, ce traitement ne peut pas être proposé par le groupe de travail.

### En pratique : extrait d'ail

**Nom commercial** : inexistant en France ; **AMM** : absent

#### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Mousavi 2018</b>	Extrait ail vs cryothérapie  <u>Sélection</u> : uniquement homme	33 (le sujet est son propre témoin)	<u>Clairance à 8 semaines</u> : 23/33 (69,7%) vs 26/33 (78,8%)  p=0,39	Pas de données chiffrées mais plus d'ES dans le groupe cryothérapie	Parle d'aveugle dans l'étude mais aveugle impossible. Effectif bas Pas d'ITT	Pas de différence significative entre les deux groupes.  <b>Grade C, Niveau 4</b>

## 2.19. Formaldéhyde à 5%

Un seul ECR a été répertorié pour le traitement par formaldéhyde 5%.

Synthèse argumentaire 2022	
<p>Une étude (Jahromi 2022) compare <u>formaldéhyde 5% gel de collodion face à la cryothérapie</u>, cet article a été étudié uniquement sur le résumé.</p> <p>Le formaldéhyde 5% auto-appliqué apparaît comme moins efficace, face à la cryothérapie en termes de clairance.</p> <p>La tolérance est différente, le traitement par formaldéhyde semble moins douloureux, mais il cause plus de brûlure et d'érythème.</p>	

Avis du groupe de travail sur le formaldéhyde	
<b>B</b>	Le formaldéhyde à 5% n'est pas un traitement recommandable pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Dans l'état actuel des connaissances, le traitement par formaldéhyde 5% auto-appliqué n'est pas recommandé dans le traitement des condylomes.

En pratique : formaldéhyde 5%	
<b>Nom commercial</b> : inexistant en France à cette concentration ; <b>AMM</b> : non	

Essais cliniques randomisés						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jahromi 2022	Formaldéhyde 5% (auto-traitée) gel de collodion vs cryothérapie (hebdomadaire)  Sélection: femmes	80 (la patiente a 2 verrues, et est son propre témoin)	<u>Clairance complète</u> : 58,7% vs 88,7% (P = 0,0)  Pas de données de récurrence.	Douleur 51% vs 92,5% Prurit 36,3% vs ? Sécheresse cutanée : 86,3% vs ? Brûlure 88,8% vs 15% Erythème : 93,7 % vs 75% Atrophie: ? vs 5% Dyspigmentation : ? vs 80% Ulcération : ? vs 92,5%		Uniquement sur le résumé.  Le formaldéhyde 5% auto-appliqué apparaît comme moins efficace, face à la cryothérapie en termes de clairance. La tolérance est différente, le traitement par formaldéhyde semble moins douloureux, mais il cause plus de brûlure et d'érythème.

## 2.20. Idoxuridine

Un ECR ainsi que deux MA ont été répertoriés pour le traitement par idoxuridine.

## **Synthèse argumentaire 2022**

### **À propos des RCT:**

Une seule étude de 24 patients compare l'idoxuridine crème face au placebo. Elle identifie une clairance à 2 semaines de 78.6% et un taux de récurrence nul.

À noter : La méta-analyse JUNG 2019 a identifié également l'essai clinique randomisé intitulé " Happonen 1990 - Topical idoxuridine for treatment of genital warts in males. A double-blind comparative study of 0.25% and 0.50% cream " : cette étude n'a pas été analysée car elle compare 2 dosages différents d'un même traitement, sans comparaison à un placebo ni à un traitement de référence.

### **À propos des méta-analyses:**

Les deux concluent de la même façon( Jung 2019) , l'idoxuridine 0,25% et 0,5% ont une meilleure clairance face au placebo mais pas face à l'imiquimod 5%.

	<b>Avis du groupe de travail sur l'idoxuridine</b>
<b>AE</b>	L'idoxuridine crème ne peut, dans l'état actuel des connaissances, être recommandé en tant que traitement des condylomes. Cependant, ces quelques études anciennes montrent une efficacité, des études complémentaires et plus récentes seraient nécessaires pour se positionner.

### **En pratique : idoxuridine**

**Nom commercial:** pas de traitement connu en France, **pas d'AMM**

Essais cliniques randomisés						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Hasumi 1987</b>	Idoxuridine 0.5% crème vs placebo  <u>Sélection:</u> condylomes vulvaires	24 (14 vs 10)	<u>Clairance à 2 semaines :</u> 11/14 (78,6%) vs 0/10 (0%)  p=0,01  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 0/9 (0%) vs non évalué	Aucun effet indésirable décrit (ni local ni biologie: pas de cytopénie, pas de cytolysé hépatique)	18% de perdus de vue  Faible nombre de sujets	L'idoxuridine semble être un traitement efficace des condylomes vulvaires, avec une clairance à 78,6% et un taux de récurrence nul.  <b>Grade C, niveau 4</b>

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Jung 2019</b>	idoxuridine 0,25% crème vs placebo (clairance)  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	Clairance vs placebo OR = 69,00 (3,17 ; 1499,86)  vs imiquimod 5% crème OR = 6,40 (0,29 ; 143,15)	El grave ou retrait de l'étude vs placebo OR = 1,86 (0,07 ; 49,77)  vs imiquimod 5% crème 0,21 (0,00 ; 10,89)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance face à un placebo mais non significatif face à l'imiquimod.
<b>Jung 2019</b>	Idoxuridine 0,5% crème vs placebo  MA	ECR : 41  Sujets : 6371  ITT	<u>Clairance</u> vs placebo OR = 201,69 (7,38 ; 5508,63)  vs imiquimod 5% crème OR = 18,72 (0,67 ; 524,76)	/	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance face à un placebo mais non significatif face à l'imiquimod.

## 2.21. Inosine

Trois ECR ont été répertoriés pour le traitement par inosine.

### Synthèse argumentaire 2022

Plusieurs RCT comparent **l'inosine pranobex à un placebo** (Geogala 2006, Davidson et Parker 1988).

La première d'entre elle met en évidence une supériorité de manière significative pour le traitement par inosine avec une récurrence à 0%. Le traitement a tout de même des ES généraux mais réversibles. Cette étude a été réalisée uniquement sur les condylomes cervicaux récalcitrants.

La seconde n'obtient pas de résultats clairs et à de nombreux biais, la clairance partielle est tout de même meilleure dans le groupe traité par inosine mais cette fois de manière non significative.

Une RCT (Mahanty et Scott 1986) compare **l'inosine face au traitement conventionnel et face au traitement conventionnel + inosine**, cette dernière met en évidence une meilleure clairance de manière non significative pour le groupe traité par TTT conventionnel + inosine, de même en termes de récurrence. Mais c'est une étude avec de nombreux biais.

Il serait à noter le fait que l'inosine fonctionne mieux sur les condylomes anciens par rapport au traitement conventionnel qui semble être plus efficace sur les condylomes récents.

À noter que ce sont des études anciennes qui datent de plus de 20 ans, de moins bonne qualité méthodologique.

	<b>Avis du groupe de travail sur l'inosine</b>
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances l'inosine semble montrer une certaine efficacité dans le traitement des condylomes récalcitrants cervicaux. Cependant, devant la difficulté d'accessibilité de ce traitement, car il ne présente aucune AMM française, le groupe de travail ne se positionne pas sur l'utilisation de l'inosine dans le traitement des condylomes et il n'est pas recommandé.

### En pratique : inosine

**Nom commercial** : non commercialisé en France ; **AMM** : non

## Inosine

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Mahanty et Scott 1986</b>	Inosine per os vs TTT conventionnel vs TTT conventionnel + inosine  *TTT conventionnel = Podophyllin 25% ou cryothérapie ou électrochirurgie	165 ( 36 vs 91 vs 38)	<u>Clairance:</u> 14/36 (39%) vs 37/91 (41%) vs 36/38 (95%)  <u>Récurrence pendant le suivi:</u> 9/36 (25%) vs 6/91 (7%) vs 1/38 (3%)	Non évalué	TTT conventionnel pas le même pour tous les patients. Pas d'aveugle. Pas d'information sur la randomisation.	Meilleure clairance de manière non significative pour le groupe traité par TTT conventionnel + inosine, de même en termes de récurrence. Mais étude avec de nombreux biais. Il serait à noter le fait que l'inosine fonctionne mieux sur les condylomes anciens par rapport au TTT conventionnel qui semble être plus efficace sur les condylomes récents.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Davidson-Parker 1988</b>	inosine per os vs placebo	51 ( 24 vs 27)	<u>Clairance partielle:</u> 11/24 (46%) vs 5/27 (19%)  Non significatif	Non évalué	Perdus de vue >10%. Double aveugle incertain. Pas de notion de clairance mais d'amélioration de l'état.	Article ne parlant pas clairement de clairance complète ou partielle mais d'amélioration de l'état sans définition claire. Nombreux perdus de vue, méthodologie incertaine.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Georgala 2006</b>	Inosine pranobex per os vs placebo  <u>Sélection:</u> Condylome cervicaux récalcitrants uniquement	38 (18 vs 20)	<u>Clairance à 12 semaines:</u> 4/18 (22,2%) vs 0%  p<0,01  <u>Récurrence à 12 mois:</u> 0% dans le groupe traité par inosiplex	<u>ES généraux moyen grade:</u> Nausée: 11,1% vs 0%  Elévation acide urique: 22,2% vs 0%		Supériorité de manière significative pour le traitement par inosine avec une récurrence à 0%. Le traitement a tout de même des ES généraux mais réversible.  <b>Grade A, niveau 1</b>

## 2.22. Interféron

Quarante ECR ainsi que quatre MA ont été répertoriés pour le traitement par interféron.

### Synthèse argumentaire 2022

- **7 études comparent l'interféron alfa 2b:**

**Eron en 1986** identifie une meilleure clairance et récurrence pour les patients, face au placebo, mais sans données sur la significativité des résultats.

**Benedetti et Panici en 1989** démontrent une meilleure clairance pour la cautérisation, face à l'interféron en SC ou IM et face au placebo, mais pas de différence significative sur la récurrence à 6 mois. À noter des effets secondaires généraux présents chez 100% des sujets traités par interféron.

**Douglas en 1990** compare IFN alpha 2B + podophyllin 25% vs podophyllin 25% seule, et met en évidence une meilleure clairance de manière significative dans le groupe bithérapie, mais aux prix d'effets secondaires plus importants.

**Welander en 1990** identifie une meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par IFN alpha 2b en intralésionnel face au placebo (étude avec de nombreux biais).

**Petersen en 1991** identifie une clairance supérieure de l'interféron alpha 2b, face au placebo, après un traitement par laser, dans le traitement des condylomes récalcitrants.

Pas de comparaison possible pour le taux de récurrence. De nombreux effets secondaires à type de syndromes pseudo grippaux pour l'interféron.

**Nieminen en 1994** démontre une clairance similaire face au placebo, avec un taux de récurrence plus élevé dans le groupe interféron, après un traitement par laser CO2 dans les 2 groupes.

**Meng en 2018** compare l'association Imiquimod 5% et PDT, face à l'interféron alpha 2b: supériorité de la bithérapie imiquimod 5% et PDT en termes de clairance ou de récurrence.

- ❖ Au total, **l'interféron alfa 2b** semble plus efficace que le placebo (3 études) mais une étude est contradictoire (après un traitement par laser CO2), et semble avoir un intérêt en synergie avec la podophylline à 25%. L'interféron alfa 2b semble moins efficace que la cautérisation, ou la bithérapie imiquimod et PDT.

- **8 études comparent l'IFN alfa 2A:**

**Reichman en 1990** compare IFN alpha 2a vs alpha 2b vs alpha n1 vs placebo, et identifie une meilleure clairance (NS) pour le groupe traité par IFN mais moins de récurrence dans le groupe traité par placebo.

**Belli en 1991** identifie que l'interféron alpha-2a sous-cutané, n'est pas efficace, face au placebo (clairance/récurrence).

**Handley en 1991 et Eron en 1993** démontrent une clairance et une récurrence similaire lorsque l'interféron alfa 2a est ajouté au traitement par cryothérapie, comparé à la cryothérapie seule.

Une étude (**Mendelson et Ferenczy 1993**) compare la combinaison laser CO2+ IFN alpha 2a vs laser CO2+ placebo, la clairance est à 100% dans les deux groupes car traité initialement par laser CO2. L'étude ne met pas en évidence de différence significative en termes de récurrence entre les deux groupes.

**Armstrong en 1994** identifie une clairance similaire mais une récurrence plus importante pour le groupe traité par IFN+ podophylline, face au groupe contrôle podophylline et placebo.

Puis en **1996** : Clairance et récurrence similaire entre les différents groupes, pas de gains significatifs à l'ajout d'un traitement par interféron (1 MIU ou 3 MIU) à un traitement ablatif.

**Gross en 1996** démontre un taux de récurrence plus faible, dans le groupe interféron alpha 2a face au placebo, après un traitement par CO2 laser.



L'étude **Cardamakakis 1995** compare l'iso rétinol à l'interféron alfa 2a + rétinol dans les cas de condylomes réfractaires. Cette dernière ne met pas en évidence de bénéfice à l'ajout d'interféron, en effet il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

- ❖ Au total, l'**interféron alfa 2A** semble être inefficace, face à un placebo, ou en bithérapie associée à la cryothérapie ou au laser CO<sub>2</sub> ou encore à la podophylline.

- **1 étude compare l'Interféron alfa 2 c**

Une étude (**Reichel 1992**) compare l'IFN alpha 2c face à l'IFN gamma, cette dernière est de qualité méthodologique douteuse et ne retrouve pas de données sur la significativité des résultats.

- ❖ Au total, l'**interféron alfa 2c** ne comporte aucune étude de bonne qualité méthodologique permettant de conclure sur son intérêt.

- **3 études comparent l'interféron alfa 2 (sans autre précision)**

**Vance en 1986** démontre que l'interféron en injection local aurait une efficacité (à la concentration 10<sup>6</sup> UI) face à une concentration inférieure (10<sup>5</sup>) ou au placebo.

**Hatch en 1988** démontre une meilleure clairance de manière significative pour le groupe IFN à haute dose avec cependant plus d'effets secondaires.

**Syed en 1994** démontre une meilleure clairance et récurrence pour l'interféron à la fréquence de 4 fois par semaine face à 3 fois par semaine et au placebo.

- ❖ Au total, l'**interféron alfa 2** (sans précision) semble avoir une efficacité à haute dose, 4 fois par semaine, comparé au placebo.

- **7 études comparent l'Interféron alfa (sans autre précision)**

**Friedman en 1988** identifie une efficacité de l'interféron alpha face au placebo, en termes de clairance. Pas de données chiffrées de la tolérance ou la récurrence.

Deux études (**Gentile 1994 et Syed 1998**) comparent l'interféron alpha à un placebo. Les deux mettent en évidence une meilleure clairance de manière significative pour les groupes traités par IFN alpha (attention analyse première étude faite uniquement sur abstract).

**Syed en 1995** compare l'interféron alfa en crème, chez les femmes et les hommes (2 études), face à la podophyllotoxine et au placebo, avec une meilleure clairance pour l'interféron crème.

**Bonnez en 1995** démontre l'absence d'effet bénéfique de la cryothérapie combinée à l'IFN alpha ou beta ou gamma sur les verrues anogénitales établies.

**Trizna en 1998** identifie une clairance supérieure de l'interféron gamma, comparé à l'interféron alfa ou leur association, sans données sur la récurrence, ou de contrôle avec un placebo.

- ❖ Au total, l'**interféron alfa** semble avoir une efficacité face au placebo en injectable (3 études), ou en crème (2 études). L'ajout de ce traitement à la cryothérapie ne montre pas de bénéfice supplémentaire (1 étude). L'interféron gamma semble supérieur à l'interféron alfa (1 étude).

- **4 études comparent l'Interféron alpha n1 et n3 (nom commercial: alferon)**

**Reichman en 1988** identifie une meilleure clairance de l'interféron alfa n1 vs interféron bêta ou Interféron alfa 2 face au placebo (sans différence significative entre les différents interférons).

**Olsen en 1989** compare l'utilisation d'interféron alpha n1 face aux rétinoïdes 1mg/kg per os, cette dernière retrouve une meilleure clairance de manière significative dans le groupe traité par IFN alpha n1, mais étude comportant de nombreux biais.

Une étude (**Fleshner 1994**) compare la chirurgie + IFN alpha n3 face à de la chirurgie + placebo, cette dernière met en évidence une récurrence moins importante dans le groupe ayant reçu de l'interféron alpha n3 comme traitement adjuvant.

Une étude (**Friedman Kein 1995**) compare l'Alferon N et un placebo. Cette dernière met en évidence une meilleure clairance et moins de récurrence pour le groupe traité par IFN. Disparition plus rapide significativement quand IFN.

- ❖ Au total, l'**interféron alfa n** semble être d'une efficacité similaire aux autres classes d'interféron, et être supérieur à l'isotrétinoïne systémique (1mg/kg/j) ou au placebo. Il semble avoir un intérêt en traitement adjuvant après une chirurgie.

- **7 études comparent l'Interféron bêta:**

**Schonfeld 1984** met en évidence une meilleure clairance de manière significative dans le groupe traité par IFN face au placebo (sans données de récurrence).

**Olmos 1994** met en évidence une meilleure clairance significativement dans le groupe interféron bêta face au placebo, avec une différence non significative en termes de récurrence.

Une étude (**Kokelj 1996**) compare IFN B vs électrochirurgie vs la bithérapie et ne retrouve pas de différence significative entre les groupes en termes de clairance. Aucune donnée sur la récurrence.

**Monsonogo en 1996** met en évidence une clairance significativement supérieure de l'injection intralésionnelle d'interféron à la dose 1 million UI, face au placebo.

**Bornestein en 1997** met en évidence une meilleure clairance chez les patients traités par IFN bêta mais pas de données sur la significativité.

**Dinsmore en 1997** ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes (interféron et placebo).

Une étude (**Gross 1998**) compare IFN B 1 MUI face à l'IFN B 0,15 MUI face au placebo, cette étude met en évidence moins de récurrences de manière significative pour les groupes traités par IFN.

- ❖ Au total, l'**interféron bêta** à la dose 1 million UI, semble être plus efficace face au placebo (5 études), avec une seule étude contradictoire. Il n'y a pas d'intérêt d'associer l'interféron bêta à l'électrochirurgie.

- **3 études comparent les autres interférons:**

**L'Interféron pégylé** : Une étude compare l'utilisation de la cryothérapie ou l'interféron pégylé, ou l'association des 2, et retrouve moins de récurrences de manière significative lors de l'utilisation de la bithérapie.

**L'interféron crème** : **Keay en 1988** compare un placebo face à l'interféron crème face à l'interfon crème + monoxynol 9, cette dernière ne met pas en évidence de différence significative entre les différents groupes en termes de clairance complète. **Vesterinen en 1984** met en évidence que l'interféron crème aurait une efficacité de 62% (clairance), sans données sur la significativité, sur les condylomes vaginaux.

- ❖ Au total, seule une étude valide l'intérêt de l'interféron pégylé en association à la cryothérapie. L'interféron en galénique crème ne semble pas avoir d'intérêt.

**Concernant les méta-analyses:**

Dans la méta analyse en données poolées le traitement par interféron 1A IL (intralesionnel) apparaît en avant dernière position avant le placebo. Les résultats sont de plus non significatifs.

Et le traitement par interféron 2B apparaît en 23<sup>ème</sup> position /29.

<b>Avis du groupe de travail sur l'interféron</b>
---------------------------------------------------

<b>C</b>	<p>Dans l'état actuel des connaissances,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'interféron alfa 2a ou alfa 2c ou l'interféron en crème n'est pas recommandé</li> <li>• L'interféron alfa 2b ou 2 (sans précision de lettre) ou alfa (sans précision de chiffre) ou alfa n ou bêta pourrait avoir son intérêt, mais les études sont souvent réalisées face à un placebo, très anciennes, et avec des méthodologies de moins bonne qualité.</li> <li>• L'interféron pégylé ou gamma ne peut pas être recommandé devant le faible nombre d'études sur le sujet.</li> <li>• L'interféron bêta a de nombreuses études, face au placebo, en injection intra-lésionnelle, avec une relative efficacité.</li> </ul> <p>De plus, ces traitements occasionnent fréquemment des effets indésirables généraux à type de syndromes pseudo-grippaux.</p>
<b>AE</b>	<p>En pratique, seul l'interféron bêta à la dose de 1 million UI (IM et SC) est disponible sur le marché et a des études qui prouvent son efficacité face au placebo (en injection intra lésionnelle). Il n'existe pas de données sur l'intérêt d'utiliser préférentiellement l'AVONEX ou le REBIF ou le BETAFERON.</p> <p>Cependant le niveau de preuves de ces études étant faible et les effets indésirables importants (syndromes pseudo-grippaux), l'interféron est à utiliser uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique.</p>

### En pratique : interféron

#### EN PRATIQUE

En accord avec le VIDAL, voici les médicaments disponibles sur le marché français :

#### **Interféron ALFA-2A**

- *ROFERON-A 3 MUI sol inj en seringue pré remplie ; ARRÊT DE COMMERCIALISATION (30/06/2020)*

#### **Interféron ALFA-2B**

- *INTRONA 10 et 18 MUI/ml solution inj ou per ; Mise à jour : Mardi 21 février 2023 ; ARRÊT DE COMMERCIALISATION : 12/08/2020*

#### **Peginterféron ALFA-2A :**

- PEGASYS 90/135/180 µg sol inj en seringue pré remplie

#### **Peginterféron BETA-1A :**

- PLEGRIDY 125 µg ou PLEGRIDY 63 µg+94 µg

#### **Interféron BETA-1A :**

- AVONEX 30 µg/0,5 ml sol inj
- REBIF 22 µg ou REBIF 44 µg ou REBIF 8,8 µg/22 µg

**Interféron BETA-1B :** BETAFERON 250 µg/ml ou EXTAVIA 250 µg/ml

#### **Interféron gamma:**

- IMUKIN 2 x10<sup>6</sup> UI (0,1 mg) sol inj

## Interféron alpha

Essais cliniques randomisés						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>IFN alfa 2b</b>						
<b>Eron 1986</b>	Interferon alfa 2b vs placebo	296 (147 vs 149)	<u>Clairance à 16 semaines:</u> 42/147 (29%) vs 20/149 (13%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 6/42 (13%) vs 10/20 (50%)	<u>ES:</u> 138/147 (94%) vs 84/149 (56%)	Perdus de vues >10%	Meilleure clairance et récurrence pour les patients traités par IFN alpha 2B sans données sur la significativité.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Benedetti Panici. 1989</b>	Interféron systémique IM alfa 2b ou SC vs diathermo-coagulation (cautérisation) vs Placebo  <u>Sélection:</u> femme	203 (IM 53 et SC 51) vs 51 vs 48	<u>Clairance complète à 1 mois :</u> 8% (SC: 4/53) vs 18% (IM 9/51) vs 61% (cautérisation 31/51) vs 0 % (placebo)  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 4% (SC) vs 4% (IM) vs 2% (cautérisation) vs 34 % (placebo)	Toxicité sèvre n'existe que pour SC (fatigue et neuropsy)  Toxicité comparée uniquement entre forme IM et SC pas avec thermocoagulation	Résultats donnés uniquement en pourcentage (chiffres indiqués calculés)	Meilleure clairance pour la cautérisation mais pas de différence significative sur la récurrence à 6 mois. À noter des effets secondaires généraux présents chez 100% des sujets traités par interféron.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Douglas 1990</b>	INF alfa 2b + podophyllin 25% vs Podophyllin 25%	97 (49 vs 48)	<u>Clairance à 11 semaines:</u> 12/44 (27%) vs 5/45 (11%) <u>Meilleure clairance:</u> 33/49 (67%) vs 20/48 (42%) p<0,05 <u>Récurrence :</u> 13/33 (39%) vs 13/20 (65%)	Effets secondaire locaux et généraux significativement plus important dans le groupe traité par IFN	Pas d'ITT, absence d'aveugle à partir de 11 semaines	Meilleure clairance de manière significative dans le groupe traité par IFN, mais au prix d'effets secondaires plus importants. Étude comportant des biais.  <b>Grade B niveau 2</b>
<b>Welder 1990</b>	INF alfa-2b intralésionnel 1 MUI vs placebo	42 (20 vs 22)	<u>Clairance (aucune date) :</u> 7/20 (35%) vs 3/22 (13,6%) p<0,03	Effet indésirable général modéré 6 vs 2	Pas de données sur le nombre de perdus de vues, ni sur les dates, ni sur la récurrence	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par IFN alfa 2b mais étude avec de nombreux biais.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Petersen 1991</b>	Systemic interferon alfa-2b vs placebo  Après un traitement par laser	49 (27/22)  Sélection : récalcitrants	<u>Clairance à semaine 10 :</u> 14/27 (52%) vs 5/22 (23%) p < 0,05  <u>Récurrence à semaine 24 :</u> 2/14 = 14,2% VS pas de données.	<u>Effets secondaires:</u> 28/32 (87,5%) vs 11/23 (48%)  2 traités à l'interféron ont arrêté le traitement en raison de fièvre, frissons, myalgies et malaise.	Pas de données précises sur la méthodologie. Pas d'ITT. Pas de données sur le taux de récurrence du placebo.	Clairance supérieure de l'interféron alfa 2b, face au placebo, après un traitement par laser, dans le traitement des condylomes récalcitrants. Pas de comparaison possible pour le taux de récurrence. De nombreux effets secondaires à type de syndrome pseudo gripal pour l'interféron.  <b>Grade C, niveau 4</b>

<b>Niemi-nen 1994</b>	Laser CO2 + interféron alfa-2b vs laser CO2 + placebo	94 (47/47)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 33/47 : 70% vs 36/50 : 72% <u>Récurrence à 6 mois:</u> 18/47 (38%) vs 15/50 : 30% pas de petit p disponible	Pas de données	Pas d'ITT. Unicentrique.	Clairance similaire face au placebo, avec un taux de récurrence plus élevé dans le groupe interféron, après un traitement par laser CO2.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Meng 2018</b>	Imiquimod 5% + PDT vs interféron alfa 2b  <u>Sélection:</u> anaux	104 (52 vs 52)	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 28/52 (53,85%) vs 16/52 (30,77%)  p<0,05  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 2/52 (3,85%) vs 4/52 7,69% <i>Recalculé: 2/28 (7%) vs 4/16 (25%)</i>	Non évalué	Pas d'aveugle Récurrence recalculée car dans l'article calculé sur le nombre total de patient randomisé	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod + PDT.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>IFN alpha 2a</b>						
<b>Reichman 1990</b>	Interféron (alfa 2a, alfa 2b, alfa n1) vs placebo	175 (43-46-44 vs 42)	<u>Clairance à 16 semaines:</u> 22/133 (16,5%) vs 4/42 (9,5%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 5/22 (22,7%) vs 0%	ES généraux plus présent dans le groupe traité	Patients randomisés dans différents groupes pour IFN mais au final pris dans le même groupe pour les analyses	Pas de données sur la significativité mais meilleure clairance pour le groupe traité par IFN (même si faible clairance et beaucoup plus d'ES) mais moins de récurrence dans le groupe traité par placebo.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Belli 1991</b>	1,5 MUI d'interféron alfa-2a SC (3 x/semaine 4 semaines) vs placebo	170 (125/45)	<u>Clairance à 3 mois:</u> aucune différence d'efficacité <u>Récurrence à 9 mois:</u> 9% versus 22% (NS)	symptômes pseudo-grippaux légers à modérés typiques (interféron)	Uniquement sur l'abstract.	L'interféron alfa-2a sous-cutané, n'est pas efficace en monothérapie.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Handley 1991</b>	IFN alfa 2a + cryothérapie vs cryothérapie seule	60 (29 vs 31)	<u>Clairance à 8 semaines:</u> 17/28 (60,7%) vs 19/28 (67,9%) Pas de donnée sur p  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 8/16 (50%) vs 6/16 (37,5%) ; NS	<u>ES généraux:</u> 14 vs 3  Significatif p<0,01	Pas d'ITT	Pas de données sur la significativité des résultats mais clairance similaire. Pas de différence significative en terme de récurrence, mais ES généraux plus important dans le groupe traité par IFN + cryothérapie  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Eron 1993</b>	IFN alfa 2a + cryothérapie vs cryothérapie seule	97 (49 vs 48)	<u>Clairance à 8 semaines:</u> 36/49 (73,5%) vs 37/48 (77,1%)  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 25/36 (69%) vs 27/37 (73%) ; p=0,99 NS	<u>ES:</u> 43/49 (88%) vs 20/48 (42%)	Perdu de vue >10%  Protocole pas clairement définis	Pas de différence significative entre clairance et récurrence des deux groupes.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Mendelson et Ferenczy 1993</b>	Laser CO2 + IFN alfa 2a vs Laser CO2 + placebo	146 (72 vs 74)	<u>Récurrence à 36 semaines:</u> 40/61 (65,5%) vs 48/68 (70,5%)  p non significatif mais pas donné	<u>ES généraux:</u> Syndrome pseudo grippal 28% vs 7% Céphalée 31% vs 24%	Pas en ITT	Clairance à 100% dans les deux groupes car traité initialement par laser CO2. Pas de différence significative en termes de récurrence entre les deux groupes.  <b>Grade B, niveau 2</b>

<b>Armstrong 1994</b>	IFN alfa 2a + podophyllin vs placebo + podophyllin	124 (61 vs 63)	<u>Clairance à 10 semaines:</u> 19 (32%) vs 17 (28%)  <u>Récurrence à 26 semaines:</u> 6/14 (43%) vs 2/15 (23%)	<u>Effets secondaires locaux:</u> 21 (34%) vs 14 (22%)	Perdus de vue pour le calcul de la récurrence  Déséquilibre entre répartition des hommes dans l'étude	Clairance similaire mais récurrence plus importante pour le groupe traité par IFN avec plus d'effet secondaire. Attention aux biais présents dans cette étude.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Armstrong 1996</b>	Placebo + TTT ablatif vs IFN alfa 2a 1 MIU + TTT ablatif vs IFN alfa 2a 3 MIU + TTT ablatif	249 (81 vs 85 vs 83)	<u>Clairance à 10 semaines:</u> 67/81 (83%) vs 63/85(74%) vs 68/83 (82%)  <u>Récurrence à 38 semaines:</u> 29/67 (43%)vs 30/63 (48%) vs 35/68 (51%)	<u>ES locaux:</u> 33/81 (41%)vs , 43/85 (50%), 42/83 (51%)	Concernant les traitements ablatifs : différents entre les différents centres.	Clairance et récurrence similaire entre les différents groupes, pas de gains significatifs à l'ajout d'un traitement par interféron (1 MIU ou 3 MIU). Attention aux biais présents dans l'étude malgré le triple aveugle, pas de consensus entre les centres en ce qui concerne les traitements ablatifs.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Cardamakis 1996</b>	isotrétinoïne 1 mg kg/j vs IFN alfa 2a (SC) + rétinoïdes <u>Sélection</u> : condylomes réfractaires	57 (24 vs 33)	<u>Clairance</u> : 100% dans les deux groupes  <u>Récurrences</u> : 6/24 (25%) vs 5/33 (15,15%) p>0,01	ES 100% dans les deux groupes	randomisation incertaine	Pas de différence significative en termes de récurrence. l'ajout d'IFN alfa 2a ne permet pas la diminution des récurrences chez les condylomes réfractaires.  <b>Grade C, Niveau 4</b>
<b>Gross 1996</b>	Interferon alfa-2a vs placebo  (post laser CO2)	84 (32/35)	Pas de clairance calculée.  <u>Récurrence à 33 semaines</u> : 13/32 (41%) vs 22/35 (63%) p<0,05	<u>Effets secondaires:</u> 8/32 (25%) vs 8/35 (23%)	Pas de clairance calculée. Pas d'ITT. Peu d'informations sur la randomisation, et le placebo.	Taux de récurrence plus faible, dans le groupe interféron alfa 2a face au placebo, après un traitement par laser CO2.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>IFN alpha 2c</b>						
<b>Reichel 1992</b>	IFN alfa 2c vs IFN gamma  <u>Sélection:</u> condylomes récurrents ou résistants	43 (21 vs 22)	<u>Clairance à 10 semaines (condylomes récurrents)</u> : 3/16 (18,8%) vs 6/17 (35,2%) Au total pour les 2 groupes: 14/33 à la fin de l'étude  <u>Clairance à 10 semaines (condylomes récents)</u> : 3/5 (60%) vs 1/5 (20%)  Au total pour les 2 groupes: 7/10 à la fin de l'étude	<u>ES généraux</u> : 14 vs 16  NS	Pas d'ITT Pas d'aveugle Calcul : regroupement des 2 groupes d'IFN pour évaluation de la clairance totale en fin d'étude.	Pas de données sur la significativité des résultats en termes de clairance. Pas de données sur la récurrence. Nombreux biais dans cette étude  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>IFN alfa 2</b>						

<b>Vance 1986</b>	Interferon local alfa 2 inj 10 <sup>6</sup> UI vs 10 <sup>5</sup> UI vs placebo	114 en ITT 91 en PP (62 vs 29)	<u>Clairance à 3 mois :</u> 16/30 (53%) vs 6/32 (19%) vs 4/29 (14%) en PP  <u>Récurrence à 3 mois :</u> 10 vs 5 vs 18 (dénominateur ?)	<u>Total :</u> 25/37 (68%) vs 19/38 (50%) vs 17/39 (44%)  <u>Général modéré</u> (càd Flu-like sd) : 21/37 ; 11/38 ; 9/39	Analyse en PP, et non en ITT Peu de données sur les perdus de vue Pas de récurrence clairement définie	L'interféron en injection local aurait une efficacité (à la concentration 10 <sup>6</sup> UI) face à une concentration inférieure (10 <sup>5</sup> ) ou au placebo. Difficile de conclure sans données claires sur la récurrence et sans données sur la significativité.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Syed 1994</b>	3j leucocyte humain INF alfa 2 x 10 <sup>6</sup> UI/g vs idem mais 4 j vs placebo	150 (50/50/50)  <u>sélection:</u> femmes	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 24/50 (48%) vs 45/50 (90%) vs 5/50 (10%)  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 3/24 (12,5%) vs 2/45 (4%) vs 2/5 (40%)	10/50 (20%) vs 11/50 (22%) vs 1/50 (2%)		Meilleure clairance et récurrence pour l'interféron à la fréquence de 4x/semaine face à 3x/semaine et au placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Hatch 1988</b>	Interferon alfa 2 high dose vs low dose vs placebo	108 (35 vs 37 vs 36)	<u>Clairance à 12 semaines:</u> 16/30 (53%) vs 6/32 (18,75%) vs 4/29 (13,8%)  Significatif entre high dose et les autres Récurrence non évalué	<u>Syndromes grippaux:</u> 57% vs 29% vs 23%	Pas d'ITT pris en compte pour calcul clairance	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe IFN high dose avec cependant plus d'effet secondaires.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>IFN alpha</b>						
<b>Friedman-Kien 1988</b>	l'interféron alfa naturel (leucocytaire) vs placebo	158 (86/72)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 62% vs 21%  Récurrence non évaluée	Symptômes pseudo-grippaux, sont survenus brièvement après les injections.	Uniquement sur le résumé.	Efficacité de l'interféron alfa face au placebo, en termes de clairance. Pas de données chiffrées de la tolérance.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Gentile 1994</b>	IFN alfa vs placebo  <u>sélection:</u> femmes avec condylomes floraux	42 (22 vs 20)	<u>Clairance à un an :</u> 10/22 (45,4%) vs 2/20 (10%)  p= 0,028	Pas de données	Article indisponible analyse fait uniquement sur l'abstract	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par IFN alpha.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Bonez 1995</b>	Cryothérapie + interféron alfa vs cryothérapie + INF beta vs cryothérapie + INF gamma vs cryothérapie + placebo	151 (36/40/37/38)	<u>Clairance à S8 :</u> 61% INF vs 68% placebo  <u>Récurrence à 3 mois :</u> IFN (47 %) et placebo (32 %)	<u>Fièvre:</u> (17/36) 47% vs 22,5% (9/40) vs 46% (17/37) vs 20,5% (8/39)	Pas d'ITT. Pas de données détaillées chiffrées car graphique uniquement.	Absence d' effet bénéfique de la cryothérapie combinée à l'IFN alfa ou bêta ou gamma sur les verrues anogénitales établies.  <b>Grade C, niveau 4</b>

<b>Syed 1995</b>	Interféron alfa (crème) vs podophyllotoxine 0,5% crème vs placebo  <u>Sélection:</u> femmes	60 (20/20/20)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 18/20 (90%) vs 12/20 (60%) vs 4/20 (20%)  <u>Récurrence :</u> pas de données	Brûlure 9/20 (45%) vs pas de données	Biais de reporting (pas de données sur la récurrence ni les effets indésirables )	Chez les femmes, efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance, face à la podophyllotoxine et au placebo. Plus d'effets secondaires généraux pour l'interféron, et plus d'effets secondaires locaux pour la podophyllotoxine.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Syed 1995</b>	Interféron alfa (crème) vs podophyllotoxine 0,5% crème vs placebo  <u>Sélection:</u> hommes	60 (20/20/20)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 18/20 (90%) vs 11/20 (55%) vs 15% (3/20)  <u>Récurrence à 10 mois :</u> 1/20 (5%) vs 2/20 (10%) vs 0/20 (0%)	<u>Général:</u> 3/20 (15%) vs 0/20 (0%) vs 0/20 (0%) <u>Local :</u> 0/20 (0%) vs 4/20 (20%) vs 1/20 (5%)	/	Chez les hommes, efficacité supérieure de l'interféron en termes de clairance & de récurrence, face à la podophyllotoxine et au placebo. Plus d'effets secondaires généraux pour l'interféron, et plus d'effets secondaires locaux pour la podophyllotoxine.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Syed 1998</b>	Interféron alfa vs placebo  <u>sélection :</u> CA vaginaux	60 (30/30)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> 73,3% (22/30) vs 3/30 (10%) ; p<0,0001  <u>Récurrence à 8 mois :</u> 2/22 (9%) vs 2/3 (66%)	<u>ES généraux (sd pseudo grippal):</u> 8 vs 1		Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par IFN alfa pas de données sur la significativité en termes de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Trizna 1998</b>	Interféron 3x10 <sup>6</sup> INF alfa vs gamma vs 1,5 alfa + 1,5 gamma vs 3 alpha + 1,5 gamma	121 (100 analysés)	<u>Clairance à 18 semaines :</u> 3/22 (13,6%) vs 5/27 (18,5%) vs 4/25 (16%) vs 1/26 (3,8%)  Pas de récurrence évaluée	100% d'effet indésirable au niveau général (flu-like sd, céphalées...)	Pas de contrôle placebo	Pas de données sur la significativité des résultats  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>IFN alfa n1, n3</b>						
<b>Reichman 1988</b>	IFN alfa n1 vs IFN B vs IFN alfa 2 vs placebo	92 (27 vs 29 vs 27 vs 29 )	<u>Clairance à 15 semaines :</u> 9/17 (53%) vs 10/20 (50%) vs 13/23 (57%) vs 3/19 (16%) p<0,05 pour tous les IFN face au placebo  <u>Récurrence:</u> 9/27 (groupe avec IFN) vs 0/4 (placebo) sans plus d'informations	<u>ES généraux moyen grade:</u> 14 vs 16 vs 18 vs 14	Pas de données claires sur les calculs de récurrence Pas d'ITT	Meilleure clairance de manière significative pour les groupes traités par les différents IFN face au placebo, données sur la récurrence pas exploitable.  <b>Grade C, niveau 4</b>



<b>Olsen 1989</b>	Isotrétinoïne (1 mg/kg/jour) vs IFN alfa-n1  <u>Sélection:</u> homme	17 (9 vs 8)	<u>Clairance</u> : 1/9 (12.5%) vs 0 p=0.009  <u>Récurrence</u> : 0 dans le groupe IFN	ES dans les deux groupes	Peu de patients, résultats à calculer non clairement explicité Pas en ITT Uniquement homme	Meilleure clairance de manière significative dans le groupe traité par IFN alfa n1, mais étude comportant de nombreux biais. Effets secondaires dans les deux groupes.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Fleshner 1994</b>	Chir + IFN alfa n3 vs chir + placebo  <u>Sélection:</u> Uniquement homme et condylome anaux	43 (25 vs 18)	<u>Clairance</u> : non évalué  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 12% (8/25) vs 39% (7/18)  Différence significative: p = 0,046	<u>Non évalué</u>	Pas de notion claire d'aveugle	Récurrence moins importante dans le groupe ayant reçu de l'interféron alfa n3 en adjuvant.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Friedman-Kien 1995</b>	Interferon alfa n3 vs placebo	189 (104 vs 85)	<u>Clairance</u> : Patient: 45/104 (47%) vs 15/85 (18%) Condylome: 297/407 (73%) vs 125/355 (35%) p<0,001  <u>Récurrence à 3 mois</u> : 50% vs 100% p=0,02	<u>Effets secondaires</u> : 72 % (75/104) vs 60 % (51/85)  p=0,11		Meilleure clairance et moins de récurrence pour le groupe traité par IFN. Disparition plus rapide significativement quand IFN. Pour les condylomes réfractaires différence significative en terme de clairance complète: 54% (38/71) vs 18% (12/67) .  <b>Grade B, niveau 2</b>

## Interféron bêta

Essais cliniques randomisés						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Schonfeld 1984</b>	Interféron bêta systémique vs placebo	22 (11 vs 11)	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 9/11 (82%) vs 2/11(18%) Pas de données sur la significativité et sur la récurrence	Pas de comparaison mais syndrome pseudo grippal chez 100% (groupe IFN)	Pas de données sur la randomisation Pas de calcul de significativité	Meilleure clairance chez les patients traité par IFN bêta mais pas de données sur la significativité.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Olmos 1994</b>	Interféron bêta systémique vs placebo	100 (53 vs 47)	<u>Clairance à 8 semaines :</u> 25/49 (51%) vs 13/45 (28,9%), p <0,05  <u>Récurrence à un an :</u> 24/24 (100%) vs 12/13 (92,3%) ; p>0,05	Similaires entre les deux groupes	Pas d'ITT	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par interféron, sans différence retrouvé en termes de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Kokelj 1996</b>	Électrocautérisation vs IFN bêta systémique vs IFN bêta systémique + électrocautérisation  <u>Sélection:</u> hommes	84 (33 vs 25 vs 26)	<u>Clairance à 1 mois :</u> 13/31 (42%) vs 6/21 (29%) vs 9/23 (39%)  <u>Clairance à 4 mois :</u> 77% vs 86% vs 100% ; p>0,05	Pas de données	Pas d'ITT. Pas d'aveugle.	Pas de différence significative, pas d'étude de la récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Monsonogo 1996</b>	Interféron bêta 33 milles UI intralésionnel vs Interféron 1 million UI intralésionnel vs placebo	24 (24/24/2) (le patient est son propre témoin)	<u>Clairance à J22 :</u> 9/24 (38%) vs 15/24 (63%) vs 5/24 (21%) p < 0,05 (forte dose et placebo uniquement)  <u>Clairance à 2 mois :</u> 9/23 (39%) vs 11/23 (48%) vs 3/23 (13%) p < 0,05 (forte dose et placebo uniquement)	Pas de données chiffrées	Petit effectif. Pas d'aveugle.	Clairance à court et moyen terme significativement meilleure de l'injection intralésionnelle d'interféron à la dose 1 million UI, face au placebo.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Bornestein 1997</b>	IFN beta 1a (1MUI) intralésionnel vs placebo	60 (30 vs 30)	<u>Clairance partielle + total à 3 mois :</u> 22/30 (73%) vs 10/30 (33%)  <u>Clairance partielle + total à 6 mois :</u> 12/30 (40%) vs 8/30 (27%) ; p<0,004	Généraux moyen grade plus présent dans le groupe traité mais existant dans le groupe placebo	Pas d'analyse de récurrence. Biais dans le reporting des résultats, pas de distinction entre clairance partielle et clairance totale	Meilleure clairance de manière significative à 3 mois et à 6 mois pour le groupe traité par IFN mais effets secondaires plus importants dans le groupe IFN.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Dinsmore 1997</b>	IFN beta 1a (1MUI) intralésionnel vs placebo	125 (65 vs 59)	<u>Clairance totale à 3 mois (pas en ITT) :</u> 81,5% vs 92,3%  Non significatif p=0,406	ES généraux significativement plus important dans le groupe traité	Pas d'analyse de la récurrence Pas d'information sur les modalités du placebo, ni sur l'aveugle. Pas d'analyse en ITT. Nombre de perdu de vues >10%	Pas de différence significative entre les deux groupes, avec étude avec de nombreux biais.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Gross 1998</b>	IFN B gel (1 MUI) vs IFN B gel (0,15 MUI) vs placebo	120 (40 vs 40 vs 40)	<u>Clairance supposé à 100%</u> (traitement ablatif)  <u>Récurrence à 24 semaines :</u>	<u>ES généraux :</u> 5/34 vs 4/35 vs 4/36	Pas d'ITT	Moins de récurrence de manière significative dans les groupes traités par IFN par rapport au placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>

21/34 (62%) vs 19/35 (54%) vs 27/36 (75%)  
p=0,034 entre ttt et placebo

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Vesterinen 1984</b>	Interféron crème vs placebo  <u>Sélection</u> : vagin	13 (8/5)	<u>Clairance</u> : % = 62% vs 0%  <u>Récurrence</u> : 2/5 (40%) vs ? petit p inconnu	Bonne tolérance	Pas d'aveugle ; pas de séquence de randomisation claire. Faible nombre de sujets.	L'interféron crème aurait une efficacité de 62% (clairance) avec un taux de récurrence de 40% comparé au placebo. <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Keay 1988</b>	Placebo vs interferon crème vs interferon + monoxynol 9  <u>Sélection</u> :femme	95 (33 vs 33 vs 32)	<u>Clairance à 16 semaines</u> : 8/28 (28,6%) vs 10/30 (33%) vs 10/28 (35,7%) p>0,05  Pas de données sur la récurrence	<u>Brûlure</u> : 9/30 vs 11/31 vs 14/28	ITT modifié	Pas de différence significative entre tous les groupes. Pas de données sur la récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Trujullo 2021</b>	Cryothérapie vs cryothérapie + IFN pégylé vs IFN pégylé  <u>Sélection</u> : hommes	30 (10 vs 10 vs 10)	<u>Clairance à 8 semaines</u> : 80% (8/10) vs 100% (10/10) vs 90 % (9/10)  <u>Récurrence à 9 mois</u> : 100% (8/8) vs 0 vs 0	<u>ES locaux</u> : 100% vs 100% vs 0% (brûlure locale)  <u>ES généraux</u> : 0% vs 10 % vs 10 % (maux de tête, fièvre, myalgie)	Pas d'aveugle (dans l'évaluation) Faible effectif	Moins de récurrence de manière significative lors de l'utilisation d'interféron pégylé. Pas de différence significative en termes de clairance.  <b>Grade B, niveau 2</b>

## INTERFÉRON autre

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jin Yang 2009	Interferon local vs placebo	ECR : 7 ; Sujets : 466 vs 391	<u>Clairance</u> : RR: 2,68 (1,79 ; 4,02)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: UNCLEAR	TTT par interféron local plus efficace que placebo mais moins bon taux de récurrence
	MA	ECR : 4 ; Sujets : 150 vs 48	<u>Récurrence</u> : RR: 0,57 (0,38 ; 0,88)			
Jin Yang 2009	Interferon systémique vs placebo	ECR : 5 ; Sujets : 368 vs 220	<u>Clairance</u> : RR: 1,25 (0,80;1,95)		AMSTAR: 11/16 ROBIS: UNCLEAR	Résultats non significatifs
	MA	ECR : 3 Sujets : 68 vs 31	<u>Récurrence</u> : RR: 0,72 (0,24 ; 2,18)			
West-fechtel 2017	Interféron systémique adjuvant vs placebo MA	ECR : 12 Sujets : 1070	Interféron alpha: Clairance RR : 0,97(0,86 ; 1,09) Récurrence RR : 1,72 (0,84 ; 3,55)		AMSTAR: 12/16 ROBIS: UNCLEAR	résultats non significatifs
Berto-lotti 2020	Interferon 2B IL (intra lésionnel) MA en réseau	ECR : 49 Sujets : 9931 ITT	vs placebo : RR= 1,89 (0,10 ; 34,03)  SUCRA : 0,334	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le traitement par interféron 2B apparaît en 23 <sup>ème</sup> position /29

## 2.23. Lévamisole

Un ECR a été répertorié pour le traitement par lévamisole.

### Synthèse argumentaire 2022

Une seule (Alfonso 2009) étude identifie le lévamisole, en complément d'un traitement par acide trichloracétique, avec un meilleur taux de récurrence.

Avis du groupe de travail sur le lévamisole	
AE	Dans l'état actuel des connaissances, le lévamisole n'est pas recommandé.

### En pratique : lévamisole

Ce traitement a été interdit pour les usages humains aux États-Unis (en 2000) et au Canada (en 2003), en raison d'effets secondaires graves (agranulocytose). En France, il n'est délivré que dans les pharmacies hospitalières, en cas de maladies rares (exemple : syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en ATU) ou en médecine vétérinaire.

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Alfonso 2009</b>	TCA 80% vs TCA 80% + lévamisole	40 (20 vs 20)	<u>Clairance à 8 semaines:</u> 12/20 (60%) vs 13/20 (65%)  <u>Récurrence:</u> 50% vs 10%	<u>ES locaux bas grade:</u> similaire entre les 2 groupes  <u>ES généraux bas grade:</u> + dans le groupe traité par TCA + levamisole	Pas d'aveugle	Clairance similaire entre les deux groupes traités mais l'ajout de Levamisole au TTT par TCA semble permettre d'obtenir un taux de récurrence plus faible au prix d'effets secondaires généraux plus importants.  <b>Grade B, Niveau 2</b>

## 2.24. Peroxyde d'hydrogène à 40%

Un ECR a été répertorié pour le traitement par peroxyde d'hydrogène 40%.

### Synthèse argumentaire 2022

Une seule étude (Kaur 2022) compare le peroxyde d'hydrogène au TCA 80%, cette dernière ne trouve pas de différence significative entre les deux traitements mais retrouve une meilleure tolérance pour le peroxyde d'hydrogène

	<b>Avis du groupe de travail sur le peroxyde d'hydrogène à 40%</b>
<b>C</b>	Le peroxyde d'hydrogène à 40% n'est pas un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne peut pas se positionner sur une utilisation du peroxyde d'hydrogène 40% dans le traitement des condylomes ano-génitaux.

## Peroxyde d'hydrogène à 40%

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Kaur 2022	Peroxyde d'hydrogène 40% vs TCA 80%	40 (20/20)	<p><u>Clairance à S12</u> :</p> <p>55% (11/20) vs 65% (13/20)</p> <p>p = 0,311</p> <p>Pas de récurrence évaluée</p>	<p>Irritation : 45% vs 60%</p> <p>Douleur : 15% vs 55%</p>	<p>Faible effectif.</p> <p>Pas de double aveugle. Pas de données précises sur la méthodologie.</p>	<p>Pas de différence significative entre le peroxyde d'hydrogène à 40% en solution et TCA 80%, en termes de clairance, avec une meilleure tolérance du peroxyde d'hydrogène à 40%.</p> <p><b>Grade C, niveau 4</b></p>

## 2.25. Mébutate d'ingénol

Deux essais cliniques non randomisés ont été répertoriés pour le traitement par le mébutate d'ingénol.

### Synthèse argumentaire 2022

Larsen en 2018 identifie une clairance moyenne du mébutate d'ingénol de 43% avec taux de récurrence de 57%, avec 100% d'effets secondaires, certains sévères locaux et généraux (douleurs). Deux ans après, Shahidi démontre une meilleure clairance de l'ingénol mébutate gel, face à la podophylline solution 25% de manière significative, mais moins bon taux de récurrence (NS). Plus d'effets secondaires locaux et généraux pour ingénol mébutate gel.

Avis du groupe de travail sur le mébutate d'ingénol	
C	Le mébutate d'ingénol n'est pas un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes.
AE	Devant l'importance des effets indésirables rapportés dans les études, le gel de mébutate d'ingénol n'est pas recommandé par le groupe de travail dans le traitement des condylomes.

### En pratique : mébutate d'ingénol

Lors de la réunion mensuelle du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments, qui s'est tenue en avril 2020, la procédure d'arbitrage concernant le mébutate d'ingénol a conclu que les risques sont supérieurs aux bénéfices pour ce médicament. L'AMM du traitement est suspendue depuis janvier 2020 dans l'Union européenne, et la France a procédé à un rappel de lots.



## Mébutate d'ingénol

### Études rétrospectives

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Larsen 2018</b>	Ingenol mebutate gel 0,05%	39	<p><u>Clairance à 2 semaines :</u> 17/39 patients (43,6%)</p> <p><u>Récurrence à 3 mois:</u> 8/14 patients (57,1%)</p>	<p><u>Au total:</u> 93%</p> <p>Douleurs 85%</p> <p>Complications procédurales dues à l'étalement du gel (35 %)</p> <p>Érosion/ulcération 100% (modérée à sévère pour 80%)</p> <p>Érythème (léger pour 50% des patients) ;</p> <p>Suintement/exsudat 100% (léger à modéré pour 75%)</p> <p>Vésiculation/ cloques 80%</p> <p>Oedème et croûte pour &gt;50%.</p>	> 10% de perdus de vues, ouvert conflit d'intérêt	<p>Clairance moyenne de 43% avec taux de récurrence de 57%, avec 100% d'effets secondaires, certains sévères locaux et généraux (douleurs).</p> <p><b>Grade C, niveau 4</b></p>
<b>Shahidi 2020</b>	Ingenol Mebutate Gel 0.05% vs Podophyllin Solution topique 25%  Etude comparative non randomisée	67 (31/36)	<p><u>Clairance à 1 semaine :</u> 20/31 (64,5%) vs 14/36 (38,9%) p = 0,03</p> <p><u>Récurrence à 3 mois :</u> 13/20 (65%) vs 6/14 (42.8%) p = 0,2</p>	<p><u>Érythème/inflammation:</u> 31 (100%) vs 33 (91.6%) p = 0.24</p> <p><u>Érosion/ulcération:</u> 31 (100%) vs 20 (55.5%)</p> <p><u>Vésicule :</u> 21 (67.7%) vs 0</p> <p><u>Niveau de douleur moyenne:</u> 6.13 vs 2.58</p>	> 10% de perdus de vue	<p>Meilleure clairance d'Ingénol mébutate gel, face à la podophyllin solution 25% de manière significative, mais moins bon taux de récurrence (NS).</p> <p>Plus d'effets secondaires locaux et généraux pour ingénol mébutate gel.</p> <p><b>Grade C, niveau 4</b></p>

## 2.26. Pidotimod et vitamine C

Deux ECR ont été répertoriés pour le traitement par pidotimod et vitamine C.

### **Synthèse argumentaire 2022**

Deux essais cliniques randomisés, Zervoudis 2010 avec 62 femmes, et Guerra 1998 avec 49 femmes évaluent l'intérêt du pidotimod oral à la dose de 800mg/jour (ainsi que la vitamine C pour Zervoudis) dans le traitement des condylomes. Le pidotimod semble avoir une efficacité, avec peu d'effets indésirables décrits, mais aucun résultat n'est significatif.

<b>Avis du groupe de travail sur le pidotimod et la vitamine C</b>	
<b>B</b>	Le pidotimod et la vitamine C ne sont pas des traitements recommandables pour les condylomes
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances sur le pidotimod et la vitamine C, le groupe de travail ne recommande pas son usage dans le traitement des condylomes ano-génitaux externes.

## Pidotimod et vitamine C

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Zervoudis 2010</b>	Laser CO2 seul vs laser + pidotimod 800mg/j + vit C  <u>Sélection:</u> femmes	62 (30 vs 32)	100% de clairance immédiate dans les 2 groupes $p=0,2$  <u>Récurrence à 6 mois :</u> 10/30 = 33% vs 6/32 = 18.8%  $p = 0.2$ NS	Bonne tolérance: aucun effet indésirable décrit	Pas d'aveugle pour les patients	Pas de différence significative entre les deux groupes.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Guerra 1998</b>	Pidotimod oral 800mg/j vs placebo  <u>Sélection:</u> vulvaires	49 (23 vs 26)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 54,5% (12/22) vs 28% (7/25)  $p = 0,163$ ; NS  Pas de récurrence évaluée	Pidotimod oral : 3/23 = 13% (douleur abdominale ; érythème/nausée/épigastralgie ; transpiration)  0 arrêt de traitement  <u>Placebo:</u> 4/26 = 15% (épigastralgie, dermatite, diarrhée, alopecie)  3 arrêts de traitements	18% de perdus de vue Pas de récurrence évaluée	Pas de différence significative entre les deux groupes.  <b>Grade B, niveau 2</b>

## 2.27. PHMB (polyhexaméthylène biguanide) crème

Un ECR ainsi qu'une MA ont été répertoriés pour le traitement par PHMB.

### **Synthèse argumentaire 2022**

Une seule étude, reprise dans la méta-analyse Jung 2019, analyse le PHMB crème, et retrouve un taux d'efficacité (= clairance) face au placebo de 52% vs 4%. Les effets secondaires sont présents mais ne sont pas significativement plus importants que les effets secondaires de l'imiquimod 5% crème.

Le pdf de Marelli 2005 n'a pas été retrouvée, malgré nos recherches, donc toutes les données disponibles sont celles retrouvées dans le résumé (pubmed)

	<b>Avis du groupe de travail sur le PHMB</b>
<b>AE</b>	Ce traitement n'a fait l'objet que d'un unique article en 2005 sans confirmation de son effet. Il n'est pas rapporté dans d'autres études ou recommandations. Le groupe de travail ne recommande pas ce traitement, en l'état actuel des connaissances.

## PHMB (polyhexaméthylène biguanide) crème

### Essai clinique randomisés: 1 étude retrouvée

Étude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Ma-relli 2005	PHMB crème vs placebo	189 (94/95)	<p><u>Clairance à 16 semaines</u> : 49/94 (52 %) vs 3/95 (4 %) ; p &lt; 0,0001</p> <p><u>Récurrence à 3 mois + 16 semaines</u> : 19 % (9/48) vs 0 % (0/3)</p>	Réactions cutanées locales fréquentes dans le groupe PHMB dont 2 ayant conduit à interrompre le traitement (érythème, excoriation, desquamation et érosion).	Analyse des biais incomplète en raison de l'analyse de données réalisée <u>uniquement sur le résumé</u> .	Étude en double aveugle. Efficacité supérieure au placebo de manière significative.

### Méta-analyses et analyses poolées

Étude	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jung 2019	Polyhexaméthylène biguanide crème vs placebo (clairance)  MA	ECR = 41  Sujets = 6371 ITT	<p><u>Clairance</u> vs placebo, OR = 33,39 (9,87 ; 113,00) ) vs imiquimod 5% crème, OR = 3,10 (0,85 ; 11,24)</p> <p><u>Récurrence</u> vs placebo, OR = 1,68 (0,08 ; 35,43) vs imiquimod 5% crème, OR = 1,45 (0,05 ; 42,43)</p>	<p>El grave ou ayant conduit le départ des patients OR vs placebo = 55,87 (3,33; 937,61)</p> <p>OR vs imiquimod 5% crème 6,44 (0,19; 223,29)</p>	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance face à un placebo mais non significatif face à l'imiquimod. Pas de significativité en termes de récurrences

## 2.28. Polyphenon à 10-15% (sinécatechines)

Six ECR, un essai clinique non randomisé et neuf MA ont été répertoriés pour le traitement par polyphénon.

### Synthèse argumentaire 2022

#### Concernant les ECR:

Quatres études (Gross 2007, Stockfleth 2008 , Tatti 2008 et Tatti 2010) comparent le **polyphenon 15% au 10% et au placebo.**

Ces quatres dernières mettent en évidence une meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 15% et placebo (sur 3 des études calcul fait sur ITT modifié et sur l'autre absence d'ITT). Les 2 dernières études mettent également en évidence une meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 10% et placebo. Les quatres études ne montrent pas de différence significative en termes de récurrence ou d'effets secondaires.

Un article (On 2014) compare **la cryothérapie face à la cryothérapie associée au polyphenon 15%** et met en évidence une clairance similaire entre les deux groupes, pas de données sur la récurrence. Les effets secondaires sont présents chez 100% des sujets étudiés.

Un autre article (Puvani 2021) comparant **laser CO2 + sianthecins 10% vs laser CO2 seul,** met en évidence une meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par la bithérapie au prix d'effets secondaires.

#### Concernant les non-ECR:

Une étude (Gaspari 2022) trouve 18% de récurrence après traitement par cryothérapie associée au polyphenon 10%.

#### Concernant les méta-analyses:

Une méta-analyse en donnée poolée (Bertolotti 2019) montre pour ce traitement le taux de récurrence le plus bas de tous les traitements analysés mais avec des ES bas grade importants.

Une méta analyse en réseau (Bertolotti 2020) place le polyphenon en avant dernière position.

Les autres méta analyses trouvent les mêmes résultats à savoir une meilleure clairance et récurrence pour le polyphenon 10% et 15% face à un placebo.

Dans une méta analyse (Jung 2019) il est également étudié face à l'imiquimod 5%, dans ce cas les deux dosages de polyphenon ont une moins bonne clairance et récurrence.

	Avis du groupe de travail sur le polyphenon
<b>B</b>	Le polyphénon est un traitement recommandable pour le traitement des condylomes.

**AE**

Le polyphenon 15% et 10% semblent être plus efficaces qu'un placebo, en revanche le groupe de travail ne se positionne pas sur une utilisation en première intention.

**En pratique : polyphenon 10-15%**

**AMM** : En France ce traitement n'est pas disponible, donc il n'est pas inclus dans l'algorithme de traitement.

## Polyphenon à 10-15% (sinécatechines)

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>On 2014</b>	Polyphenon 15% + cryothérapie vs Cryothérapie	42 (21 vs 21)	<u>Clairance à 17 semaines:</u> 4/21 (19%) vs 6/21 (28,6%)  Récurrence non évalué	100% d'ES de moyen grade généraux dans les deux groupes	Pas de données sur la récurrence Simple aveugle (examineur)	Clairance similaire entre les deux groupes, pas de données sur la récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Gross 2007</b>	Polyphenon 15% vs Polyphenon 10% vs placebo	242 (80 vs 79 vs 83)	<u>Clairance à 3 mois:</u> 41% vs 37,7% vs 31,3% p=0,079 entre 15% et placebo  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 10,6% (5/46) vs 11,8% (4/36) vs 10,3% (3/31)	<u>ES locaux à la 2e semaine:</u> 60% (48/80) vs 50% (40/79) vs 40% (32/83)	ITT modifié Conflit d'intérêt déclaré	Meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 15% et placebo mais le calcul a été réalisé en ITT modifié. Pas de différence significative pour la récurrence ou les ES.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Stockfleth 2008</b>	Polyphenon 15% vs Polyphenon 10% vs placebo	503 (201 vs 199 vs 103)	<u>Clairance à 16 semaines:</u> 51% (102/201) vs 50% (99/199) vs 37% (38/103) p=0,0199 entre placebo et sinathecins 15%  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 6/102 (5,9%) vs 4/99 (4,1%) vs 1/38 (2,6%)	<u>ES:</u> 22% (44/201) vs 24% (47/199) vs 21% (22/103)  ES locaux et généraux de tout grade	ITT modifié Conflit d'intérêt déclaré	Meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 15% et placebo mais le calcul a été réalisé en ITT modifié. Pas de différence significative pour la récurrence ou les ES.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Tatti 2008</b>	Polyphenon 15% vs polyphenon 10% vs placebo	495 (194 vs 197 vs 104)	<u>Clairance à 16 semaines:</u> 57% (111/194) vs 56% (111/197) vs 34% (35/104) p<0,001 entre les TTT et placebo  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 7 (6,5%) vs 7(6,7%) vs 3 (8,8%)	<u>ES locaux:</u> 88% (171/194) vs 87% (172/197) vs 72% (75/104)	ITT modifié Conflit d'intérêt déclaré	Meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 15% et placebo ainsi qu'entre le polyphenon 10% et placebo. Pas de différence significative pour la récurrence ou les ES.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Tatti 2010</b>	polyphenon 10% vs polyphenon 15% vs placebo	995 (392 vs 397 vs 206)	<u>Clairance à 16 semaines:</u> 53,6% (210/392) vs 54,9% (213/397) vs 35,4%(73/206) p<0,001 entre les traitements et placebo  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 6,5% (13/201) vs 6,8% (14/206) vs 5,8% (4/69)	<u>ES:</u> 33% (131/392) vs 30% (118 /397) vs 28% (58/206)	Pas d'ITT Conflit d'intérêt déclaré	Meilleure clairance de manière significative entre polyphenon 15% et placebo de même entre le polyphenon 10% et placebo. Pas de différence significative pour la récurrence ou les ES.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Puviani 2019</b>	Laser CO2 + sinathecines 10% vs laser CO2	87 (60 vs 27)	<u>Récurrence à 3 mois:</u> 3/60 (5%) vs 8/27 (29%) p=0,0024	<u>ES locaux:</u> 34/60 (56%)	Uniquement en aveugle pour l'évaluateur Pas d'aveugle	Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par sinathecines 10% en adjuvant.  <b>Grade B, Niveau 2</b>



### Études Non ECR

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Gaspari 2022</b>	Cryothérapie + polyphenon 10% 3 fois par semaine pendant 4 mois	55	<u>Récurrence à 6 mois</u> : 10/55 (18%)  <u>Nouvelles lésions à 6 mois</u> : 10/55 (18%)	<u>Non évalué</u>	Uniquement évaluateur en aveugle. Analyse des biais réalisée uniquement sur le résumé.	Cette étude trouve 18% de récurrence après traitement par cryothérapie associée au polyphenon 10%.  <b>Grade C, niveau 4</b>

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Bertolotti 2019</b>	Polyphenon 15% MA données poolées	ECR: 3 Sujets= 477 ITT	54% ITT (Q3) Récurrence 7% (Q1)	ES locaux : - bas grade: 60% (Q3) - grade moyen: 8 % (Q1) - haut grade: 7%(Q2)  ES généraux bas grade: 11% (Q1)	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Taux de récurrence le plus bas de tous les traitements analysés mais avec des ES de bas grade assez important.
<b>Bertolotti 2020</b>	Polyphenon 15% MA en réseau	ECR= 49 Sujets=477/9931 ITT	vs placebo: RR= 1,49 (1,04 ; 2,14) SUCRA: 0,131	/	ROBIS: Low risk AMSTAR: 15/16	Le polyphenon apparaît en avant avant dernière position.
<b>Samantha Barton 2019</b>	Polyphenon E 10% crème clairance et récurrence vs podophyllotoxin 0,5% solution  NMA	ECR = 38	Analyse de sensibilité = 0,03 (<0,001 à 0,18) SUCRA 8,0%	/	AMSTAR: 16/16 ROBIS: LOW	OR <1 favorise la solution de podophyllotoxine à 0,5 %. D'après l'analyse de l'OR uniquement, le classement est celui-ci: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) CO2 laser</li> <li>2) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) TCA</li> <li>5) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>6) cryothérapie</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> Le SUCRA entraîne un switch de classement <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Co2 laser</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) chirurgie</li> <li>4) cryothérapie + podophyllotoxine</li> <li>5) cryothérapie</li> <li>6) TCA</li> <li>7) Imiquimod</li> </ol> Pour la récurrence le classement est identique en SUCRA et en OR: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) chirurgie</li> <li>2) podophyllotoxine 0,5% solution</li> <li>3) imiquimod</li> </ol>

						4) cryothérapie
<b>TG Tzellos (Greece) 2011</b>	Polyphenon E 15% et 10%	ECR = 3 Sujets = 1247	Pour polyphenon 15% vs placebo OR : 1,53 (1,29;1,82)			Meilleure clairance face au placebo uniquement pour polyphenon 15%
<b>Jung 2019</b>	Sinecatechins 10% vs placebo  MA	ECR = 41  Sujets = 6371  ITT	<u>Clairance</u> vs placebo : OR = 1,96 (1,44 ; 2,65 ) vs imiquimod 5% crème OR : 0,18 (0,11 ; 0,30)  <u>Récurrence</u> vs placebo OR : 1,26 (0,50;3,17) vs imiquimod OR : 1,09 (0,19;6,10)	El grave ou ayant conduit le départ des patients OR vs placebo : 8,03 (3,97; 16,24)  OR vs imiquimod 5% crème : 0,93 (0,10; 8,89)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance et récurrence pour polyphenon 10% face au placebo.  Cependant moins bonne clairance et récurrence face à l'imiquimod crème 5%
<b>Jung 2019</b>	Sinecatechins 15% vs placebo  MA	ECR = 41  Sujets = 6371  ITT	<u>Clairance</u> vs placebo OR : 2,22 (1,64 ; 3,01 ) vs imiquimod 5% crème OR : 0,21 (0,12 ; 0,34)  <u>Récurrence</u> vs placebo OR : 1,09 (0,43;2,75) OR vs imiquimod 0,94 (0,17;5,29)	El grave ou ayant conduit le départ des patients OR vs placebo : 8,54 (4,23; 17,25)  OR vs imiquimod 5% crème 0,98 (0,10; 9,44)	AMSTAR: 14/16 ROBIS: LOW	Meilleure clairance et récurrence pour polyphenon 15% face au placebo.  Cependant moins bonne clairance et récurrence face à l'imiquimod crème 5%
<b>Ricardo Niklas Werner 2016</b>	polyphenon 10% vs placebo  MA	ECR = 2 ITT Sujets = 401 vs 207	<u>Clairance complète</u> RR: 1,48 (1,20; 1,82)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Meilleure clairance pour polyphenon 10% face au placebo.
<b>Ricardo Niklas Werner 2016</b>	polyphenon 15% vs placebo  MA	ECR = 3 ITT Sujets = 477 vs 290	<u>Clairance complète</u> RR: 1,50 (1,26; 1,80)		AMSTAR: 13,5/16  ROBIS: LOW	Meilleure clairance pour polyphenon 15% face au placebo.

<b>Ricardo Niklas Werner 2016</b>	polyphenon 10% vs polyphenon 15% MA	ECR = 2 ITT Sujets = 397 vs 401	<u>Clairance complète</u> RR: 1,03 (0,90; 1,17)		AMSTAR: 13,5/16 ROBIS: LOW	Résultats non significatifs
-----------------------------------	----------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------------------	--	----------------------------------	-----------------------------

## 2.29. Rétinoïdes

Six ECR, un essai clinique non randomisé ainsi que neuf MA ont été répertoriés pour le traitement par rétinoïdes.

### Synthèse argumentaire 2022

**Toutes les études ont été réalisées, chez des patients présentant des condylomes réfractaires.**  
Il existe une relation dose-effet des effets secondaires des rétinoïdes.

#### Concernant les ECR:

Une étude (Reyna-Rodríguez 2021) compare l'utilisation de la **cryothérapie + rétinoïde à la cryothérapie seule.**

Cette dernière ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes, mais des effets secondaires plus présents dans le groupe traité par rétinoïdes qui s'ajoute aux effets secondaires déjà bien connus du traitement par laser CO2.

Une étude (Olsen 1989) compare l'utilisation **d'interféron alpha n1 face au rétinoïde**, cette dernière retrouve une meilleure clairance de manière significative dans le groupe traité par IFN alpha n1, mais étude comportant de nombreux biais. Effets secondaires dans les deux groupes.

L'étude Cardamakis 1995 compare **l'isotrétinoïde à l'interféron alfa 2a + rétinoïde** dans les cas de condylomes réfractaires. Cette dernière ne met pas en évidence de bénéfice à l'ajout d'interféron, en effet il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Une étude (Georgala 2004) compare l'utilisation de **rétinoïdes face à un placebo** et retrouve une meilleure clairance pour le groupe traité par rétinoïdes, pas d'étude des effets secondaires dans le groupe placebo.

Zhang en 2022 identifie que **la bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale** a un meilleur taux de façon significative, en terme de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes acuminés résistants à la cryothérapie.

#### Concernant les EC non randomisés:

Une étude (Tsambaos 1997) non contrôlée, non randomisée étudie l'efficacité des rétinoïdes et retrouve une clairance complète à 3 mois chez moins de 50% des patients, effets secondaires des rétinoïdes aussi retrouvés pour certains d'entre eux chez 100% des patients.

#### Concernant les méta-analyses:

Dans une **méta-analyse (Meital Oren-Shabtai 2020)** on peut identifier que les rétinoïdes oraux sont plus efficaces que ceux en crème. L'étrétinate serait efficace mais très peu de patients inclus (3), et peu de données sur les EI à part 1 cas d'alopécie. Isotrétinoïne orale a tout de même beaucoup d'effets secondaires cutanéomuqueux: 80% des patients.

	<b>Avis du groupe de travail sur les rétinoïdes</b>
<b>C</b>	Les rétinoïdes per os sont un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes
<b>AE</b>	Les études évaluant les traitements par rétinoïdes révèlent des résultats hétérogènes, cependant on peut constater que ce traitement peut présenter un intérêt dans les condylomes réfractaires. Il convient de rester vigilant face aux effets secondaires dose-dépendants des rétinoïdes, bien connus.
<b>AE</b>	<u>Avis d'experts</u> : devant le dernier essai clinique randomisé de grade A sur le sujet, il y aurait un intérêt à l'associer à un traitement de première ligne conventionnel (type cryothérapie).

### En pratique : isotrétinoïne

**Nom commercial** : CURACNE, PROCUTA, ROACCUTANE, CONTRACNE, ACNETRAIT

**AMM** : pas dans les condylomes (prescription hors AMM mais disponible sur le marché français)

**Contre-indications** :

- Allaitement
- Grossesse (**Formulaire d'accord** de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer)
- Hyperlipidémie ; Hypervitaminose A ; Insuffisance hépatique ou rénale sévère

**Ordonnance** : 1 mg/kg/jour à prendre au milieu d'un repas. Prescription d'une crème hydratante protectrice (SPF 50+).

Test de grossesse mensuel chez la femme en âge de procréer.

**Réévaluation** : 4 semaines

**Deux commentaires de relecteurs** :

- 1) Un expert rappelle que les rétinoïdes ont été étudiés en association pour 3 ECR sur 5, en association avec la cryothérapie, la photothérapie dynamique, ou l'interféron injectable.
- 2) Proposition d'utiliser l'alitrétinoïne en tant que traitement équivalent de l'isotrétinoïne, devant une meilleure tolérance. Cependant, devant l'absence d'ECR identifié sur l'alitrétinoïne, le groupe de travail ne se positionne pas sur son utilisation.

## Rétinoïdes

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Olsen 1989</b>	Isotrétinoïne (1 mg/kg/jour) vs IFN alfa-n1	17 (9 vs 8)  <u>Sélection :</u> condylomes réfractaires Hommes	<u>Clairance:</u> 1/9 (12,5%) vs 0, p=0.009  <u>Récurrence:</u> 0 dans le groupe IFN	ES dans les deux groupes	Peu de patients. Pas en ITT Uniquement hommes	Un seul patient ayant répondu au ttt par isotrétinoïne (condylomes réfractaires) Étude comportant de nombreux biais Effets secondaires dans les deux groupes.  <b>Grade C, Niveau 4</b>
<b>Cardamakis 1996</b>	Isotrétinoïne 1 mg/kg/j vs IFN alpha 2a (SC) + rétinoïde	57 (24 vs 33)  <u>Sélection :</u> condylomes réfractaires	<u>Clairance:</u> 100% dans les deux groupes  <u>Récurrence:</u> 6/24 (25%) vs 5/33 (15,15%) p>0,01	ES 100% dans les deux groupes	randomisation incertaine	Pas de différence significative en termes de récurrence. l'ajout d'IFN alfa 2a ne permet pas la diminution des récurrences chez les condylomes réfractaires.  <b>Grade C, Niveau 4</b>
<b>Georgala 2004</b>	Isotrétinoïne (0,5 mg/kg/jour) vs placebo	53 (28 vs 25)  <u>Sélection :</u> condylomes réfractaires cervicaux	<u>Clairance à 3 mois:</u> 9/28 (32,1%) vs 0/25  <u>Récurrence:</u> 1/9 (11%)	Effets secondaires locaux : Sévérité légère à modérée disparu à la fin du traitement dans le groupe rétinoïde	Uniquement femmes En per protocole Pas d'étude des effets secondaires dans le groupe placebo	Meilleure clairance pour le groupe traité par rétinoïdes, pas d'étude des effets secondaires dans le groupe placebo.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Reyna-Rodríguez 2021</b>	Isotrétinoïne (0,2 mg/kg/jour) + cryothérapie vs cryothérapie seule	46 (23 vs 23)  <u>Sélection :</u> condylomes réfractaires	<u>Clairance à 6 semaines :</u> 15/23 (65%) vs 15/23 (65%) p=0.88  <u>Récurrence (Semaine 24):</u> 7/15 (46,7%) vs 11/15 (73,3%)	ES locaux plus important dans le groupe traité par isotrétinoïne	Pas de biais majeur.  En ITT.  Pas de placebo en gélule ou en comprimé, dans le groupe cryothérapie seul.	Pas de différence significative entre les deux groupes, mais des effets secondaires plus présents dans le groupe traité par rétinoïdes.  <b>Grade A, niveau 1</b>
<b>Zhang 2022</b>	ALA PDT vs ALA PDT + acitrétine orale  <u>Sélection :</u> canal anal résistant à la cryothérapie	101 (51 vs 50)	<u>Clairance:</u> 80,4 % (41/51) vs 94 % (47/50) (différence significative)  <u>Récurrence :</u> 19,6% (10/51) vs 6 % (3/50) p < 0,05	Pas de données.	Pas de données.	Uniquement sur le résumé.  La bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale à un meilleur taux de façon significative, en termes de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes acuminés résistants à la cryothérapie.

Études contrôlées non randomisées						
Étude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Tsambaos 1997</b>	Isotrétinoïne 1 mg/kg/jour  Etude contrôlée	56  Sélection : condylomes réfractaires	<u>Clairance complète à 3 mois:</u> 21/56 (37,5%)  <u>Récurrence 12 mois:</u> 2/21 (9,5%)	cf ES*	Pas d'ITT Pas de placebo, étude non comparative non randomisée Uniquement hommes	Clairance complète à 3 mois chez moins de 50% des patients, effets secondaires des rétinoïdes aussi retrouvés dans cette étude.  <b>Grade C niveau 4</b>

Méta-analyses et analyses poolées						
Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Meital Oren-Shabtai (Israël) 2020</b>	(1) Tretinoïne 0.05% crème vs (2) oral isotrétinoïne 1mg/kg/j vs (3) oral etretinate 1mg/kg/j	ECR** : 6 Sujets = 141 Nombre de patients dans chaque bras : 11 / 127 / 3	Réponse complète (95% CI) 0 127 (56%) 3 (100%)	Irritant contact dermatite 4 (36%) Mucocutanée 223 (80%) Alopécie transitoire 1 (33%)  Effets secondaires cutanéomuqueux*: 80% des patients.	AMSTAR: 11/16 ROBIS: non clair	Isotrétinoïne orale est plus efficace que la crème. L'étretinate serait efficace mais très peu de patients (3), et peu de données sur les EI à part 1 cas d'alopécie.

\*Effets secondaires des rétinoïdes : sécheresse oculaire; sécheresse des muqueuses, dermatose épistaxis, conjonctivite, desquamation, prurit, augmentation des triglycérides et du cholestérol

\*\* ECR non retrouvés : Cardamakís 1996 (doublon de même auteur en 1995)



## 2.30. Vaccination et immunothérapie

**Pour rappel, la vaccination HPV préventive, est recommandée chez tous les enfants, filles ou garçons, en prévention des condylomes, et n'est pas traitée ici.**

La vaccination contre les HPV est recommandée depuis 2007 chez les filles de 11 à 14 ans, et préconisée chez les garçons depuis janvier 2021. La campagne de vaccination gratuite contre les HPV dans les collèges devrait permettre à 800 000 élèves par an d'être protégés contre les cancers liés aux HPV.

A l'heure actuelle les recommandations de vaccination concernent les filles et les garçons de 11 à 14 ans (deux doses M0 et M6).

Un schéma de rattrapage existe pour les personnes n'ayant pas été vacciné:

- en population générale entre 15 et 19 ans (hommes et femmes : 3 doses)
- chez les HSH jusqu'à 26 ans

Un vaccin autogène est un vaccin formé à partir des souches présentes dans un environnement donné et appliqué dans ce même environnement par la suite.

À notre connaissance l'antigène candida est disponible uniquement dans les protocoles de recherche.

Six ECR ainsi que 4 essais cliniques non randomisés ont été répertoriés pour le traitement par vaccination.

### **Synthèse argumentaire 2022**

#### **6 essais cliniques randomisés ont étudié l'efficacité de l'immunothérapie ou de l'injection de vaccin en intralésionnel dans le traitement des condylomes:**

Malison en 1982 démontre une efficacité supérieure mais non significative du vaccin autogénique face au placebo, en complément de la chirurgie.

En 2005, une étude identifie une inefficacité de la vaccination comparé au placebo (associé au laser CO2 ou à l'électrochirurgie), mais un léger avantage quand la vaccination est associée à la podophyllotoxine.

Jardine en 2012 obtient des résultats significatifs uniquement pour le site australien de l'étude, pour les doses 5 et 25 de l'immunothérapie VLP face au placebo, après une thérapie destructrice.

Gilson en 2020 effectue une étude médico-économique, avec un CJP combiné (clairance et récurrence) qui est 46 % plus élevé avec le vaccin, mais de manière non significative. Les crèmes d'imiquimod et de podophyllotoxine seuls avaient une efficacité similaire. La podophyllotoxine sans vaccin HPV semble être la stratégie la plus rentable financièrement.

Nofal en 2022 démontre que l'injection intralésionnelle de vaccin ROR ou Antigène Candida en population pédiatrique féminine, est significativement plus efficace que le placebo.

L'Injection intralésionnelle du vaccin bivalent contre le VPH (Cervarix) semble plus efficace que la podophylline 25% à court et long terme.

#### **4 études non randomisées complètent ses données :**

Abcarian a effectué 3 études, sur le traitement par vaccination autogénique, des condylomes anaux et périanaux, avec une efficacité à court et moyen terme.

Wiltz en 1995, identifie une supériorité de l'association chirurgie et vaccination autogénique, dans le traitement des condylomes (péri)anaux, face à l'excision chirurgicale seule ou l'acide bichloroacétique ou la podophylline ou l'interféron A.

À noter :

PS 1 = Murray 2018 données non exploitables. Seules données "or the 16 week topical treatment outcome, a difference of 14% between topical arms (57% versus 43%) could be detected; for the 48 week vaccine outcome, a difference of 16% between vaccine arms (12% versus 28%) could be detected."

PS 2 = Le vaccin en tant que traitement **préventif** des condylomes n'a pas été étudié.

	<b>Avis du groupe de travail sur la vaccination et les traitements intra-lésionnels de vaccins ou Candida</b>
<b>A</b>	La vaccination HPV, en injection SC dans le deltoïde, ne semble pas être efficace dans le traitement des condylomes et n'est pas recommandée en prévention secondaire. Dans l'attente des résultats de l'essai thérapeutique en cours CONDYVAC.
<b>AE</b>	En l'état actuel des connaissances et au vu de l'ancienneté des articles, la vaccination auto-génique n'est pas recommandée par le groupe de travail.
<b>AE</b>	L'injection intra lésionnelle de vaccin ROR ou Antigène Candida en population pédiatrique féminine, peut être utilisé, en dernière ligne, pour les condylomes réfractaires.

## Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Malison 1982</b>	Chirurgie + vaccin autogénique vs chirurgie + placebo  (crossover)	34 (18 vs 16)	<u>Clairance initiale</u> immédiate de 100% dans les 2 groupes  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 8/18 (44%) vs 12/16 (75%), p = 0,14  <u>Après le cross-over</u> : 10/12 (83%) vs 6/8 (75%), pas de petit p	Pas de données	Petit effectif. Financement par institut de recherche.	Efficacité supérieure mais <b>non significative</b> du vaccin autogénique face au placebo, en complément de la chirurgie.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Vandepape-lière 2005</b>	<u>Étude A</u> Vaccination + laser CO2 OU électrochirurgie  <b>VS</b> Placebo + laser CO2 OU électrochirurgie  <u>Étude B</u> Vaccin + podophyllotoxine <b>VS</b> Placebo + podophyllo-toxin  Vaccination L2E7	320  A : 97/ 94        B : 64/ 65	<b>A =</b> <u>Clairance</u> à 100% immédiate <u>Récurrence</u> à 6 mois: 55/97 (56%) vs 43/94 (45%)  <b>B =</b> <u>Clairance</u> à S5 : 57,8% (37/64) vs 64,6% (42/65) <u>Récurrence</u> à S13 : 6/37 (16%) vs 12/42 (28%)  <b>Résultats non significatifs</b>	97,6 % dans le groupe vaccin et 84,9 % pour le placebo ont signalé des symptômes généraux et locaux, sans données détaillées	Pas de biais majeur.	Taux de récurrence plus élevé dans le groupe vaccination face au groupe placebo (associé à laser CO2 ou électrochirurgie). Un taux de récurrence plus faible dans le groupe vaccination associée à la podophyllotoxine face au placebo.  <b>Grade A, niveau 1</b>

<b>Jardine 2009</b>	2 injections de VLP HPV6b L1 (particules) sans adjuvant (1 mcg, 5 mcg, 25 mcg) à 4 semaines d'intervalle.  vs placebo  (à la suite d'un traitement destructeur)	372	Un site a utilisé uniquement la cautérisation comme thérapie destructrice = NS par rapport au placebo.  L'autre site a utilisé une gamme de modalités de traitement, et un taux de réussite du traitement inférieur a été observé dans le groupe placebo (11/33 RC = 33 %).	Pas de données	Une étude de phase 1b, en aveugle	Uniquement le résumé est disponible. Pas de données chiffrées.  L'injection VLP HPV6B L1 semble être utile après une thérapie destructrice (hors cautérisation) pour diminuer la récurrence.
---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	-----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Jardine 2012</b>	Immunothérapie VLP vs placebo	355 (270/85)	<p><u>Clairance initiale</u> supposée 100% (thérapie destructive)</p> <p><u>Clairance complète à 8 semaines:</u> Brisbane + Wenzhou VLP          1 : 16 + 30 = 46          5 : 13 + 39 = 52          25 : 2 + 39 = 41</p> <p>139/270 = 51%          5 ou 25 = 71 % ± écart type 7 % (significatif)          1 ug = 42 % ± 7 % (NS)</p> <p>Placebo : 48/85 (56%) ; 50 % ± écart type 7 %          Tous les résultats de Wenzhou = NS</p>	Aucune donnée grave rapportée. 2 abandons dans le groupe VLP (réaction point d'injection)	Statistiques difficiles à interpréter (2 sites). Durée de l'étude courte.	Résultats significatifs uniquement pour le site Brisbane, pour les doses 5 et 25.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Gilson 2019/ 2020</b>	Imiquimod vs podophyllotoxine, associé ou non au vaccin HPV  Etude médico-économique	503	<p><u>Imiquimod vs podophyllotoxine (NS)</u>          OR ajusté : 0,81 (IC 95% : 0,54 à 1,23)          (critère de jugement combiné)</p> <p><u>Clairance à 16S</u> : 0,77 (IC : 0,52 à 1,14)  <u>Réurrence à 48S</u>: 0,98 (IC 0,54 ; 1,78)</p> <p><u>Vaccin vs placebo (NS)</u>          OR ajusté : 1,46 IC (0,97 ; 2,20)  <u>Clairance à 16S</u> : 1,30 (IC : 0,89 à 1,91)  <u>Réurrence à 48 semaines</u> : 1,39 (IC 0,73 à 2,63)</p>	Aucune donnée	Effectif + faible que prévu, avec un manque de puissance. Aveugle partiel (seringue de placebo différentiable)  Sponsor déclaré	L'analyse a été faite uniquement sur le résumé.  Le CJP combiné (clairance & récurrence) étaient 46 % plus élevées avec le vaccin, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.  Les crèmes d'imiquimod et de podophyllotoxine avaient une efficacité similaire.  La podophyllotoxine <u>sans</u> vaccin HPV est la stratégie la plus rentable financièrement.  <b>Grade A, niveau 1</b>

Nofal 2022	<u>Intralésionnel</u> Vaccin ROR vs Anti-gène Candida vs Placebo (solution saline)  <u>Sélection</u> : enfants (filles uniquement)	40 (15/15/10)	<u>Clairance (max 10 semaines) :</u> <u>clairance</u> : 11/15 (73 %) vs 12/15 (80%) vs 1/10 (10 %) NS entre les 2 traitements (p = 0.885) Significatif avec le placebo (p = 0,005)  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 0/11 (0%) vs 0/12 (0%), vs 0/1 (0%)	<u>Effets indésirables</u> : douleur légère chez tous, symptômes pseudo-grippaux = 4/15 (27 %) vs 3/15 (20%) vs 0/10 (0%), érythème point d'injection = 0/15 (0%) vs 3/15 (20%) vs 0/10 (0%)	Pas d'aveugle. Faible effectif.	L'injection intralésionnelle de vaccin ROR ou Antigène Candida en population pédiatrique féminine, est significativement plus efficace que le placebo, dans le traitement des condylomes.  <b>Grade B, niveau 2</b>
Nofal 2022	Injection intralésionnelle du vaccin bivalent contre le VPH (Cervarix) vs podophylline 25%	44 (22/22)	<u>Clairance</u> : 10/22 (45,5 %) vs 6/22 (27,3 %), NS  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 0/10 (0%) vs 2/6 (33%)	Bonne tolérance		Uniquement sur le résumé (article entier indisponible) Taux de clairance et de récurrence meilleur pour le vaccin
Othman 2023	Vaccin ROR intralésionnel (IL) vs dérivé de protéine purifié (PPD) IL vs PPD intradermique  <u>Sélection</u> : femmes	69	<u>Clairance</u> : ROR 78,3 % vs IL PPD 69,6 % vs ID PPD 56,5 %  <u>Récurrence</u> : IL PPD a montré des taux de récurrence plus élevés (sans différence significative).	Groupe IL PPD a = taux de complications + élevés (NS)	?	Uniquement sur le résumé (article entier indisponible).  Une meilleure clairance pour la vaccination ROR IL (NS) face au PPD en IL ou ID.

#### Études rétrospectives

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Abcarian 1976</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : condylomes anaux	39	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 91,7% (33/36)  <u>Récurrence à 15 mois</u> : 8,3 % (3 /36)	Pas de données	Peu d'informations sur la méthodologie de l'étude.	Efficacité à court et moyen terme du vaccin autogénique, sur les condylomes anaux.
<b>Abcarian 1977</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : condylomes anaux	70	<u>Clairance à S6</u> 58/70 = 83%  <u>Récurrence à M3</u> : 0/58 (0%)	bonne tolérance : aucun effet indésirable décrit	peu d'informations sur la méthodologie de l'étude.	Efficacité à court et long terme du vaccin autogénique, sur les condylomes anaux et/ou péri-anaux

<b>Abcarian 1982</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : condylomes anaux et/ou périaux	200	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 168/200 (84%)  <u>Réurrence à 6-12 mois</u> : 27/195 = 13,8%	Aucun effet indésirable décrit.	14% de perdus de vues.	Efficacité à long terme du vaccin autogénique sur les condylomes anaux et/ou périaux.
<b>Wiltz 1995</b>	Excision chirurgicale seule <u>vs</u> acide bichloroacétique <u>vs</u> podophylline <u>vs</u> interféron A <u>vs</u> excision + vaccin autogénique (général)  <u>sélection</u> : condylomes anaux et périaux	83 (20/10 5/5/43)	<u>Réurrence à 3 mois</u> : Excision seule = 10/20 (50%) Acide bi chloroacétique = (5/10) 50 % Podophyllin = (4/5) 85% INF A = (4/5) 85 %  4,6 % (2/43) ont récidivé lorsqu'ils ont été traités par excision et vaccination	réactions locales mineures au site d'injection: 15 %	étude rétrospective. groupe déséquilibré. pas d'aveugle. 2/7	Meilleure efficacité à long terme du combo chirurgie et vaccination autogénique (général, c'est-à-dire pas en intralésionnel)

## 2.31. Zinc

Trois ECR ainsi qu'un essai clinique non randomisé ont été répertoriés pour le traitement par zinc.

### **Synthèse argumentaire 2022**

Trois études étudient l'efficacité du zinc dans le traitement des condylomes. Le zinc est utilisé sous plusieurs galéniques : crème topique de succinate de lithium ou zinc oral ou un complexe NZC (nitric-zinc complex).

Concernant la crème topique de succinate de lithium, il semble avoir une efficacité dans un RCT de 1997 qui étudie 101 patients, uniquement chez les hommes, mais aucune récurrence est évaluée, il est donc difficile de conclure sur l'efficacité à long terme de ce traitement.

Une RCT de 2014 évalue 252 patients sur l'efficacité du zinc oral en complément d'un traitement autre (podophyllin, imiquimod ou cryothérapie), sans efficacité majeure sur la clairance ou la récurrence.

Enfin, une seule étude rétrospective évalue le NZC chez 100 patients, et démontre une efficacité avec un taux de clairance satisfaisant à 84%, mais une récurrence de 29% à 3 mois.

	<b>Avis du groupe de travail sur le zinc</b>
<b>C</b>	Le zinc n'est pas un traitement pouvant être proposé pour le traitement des condylomes.
<b>AE</b>	Devant le peu d'études de bonne qualité méthodologique et un taux de récurrence inconnu ou élevé avec le zinc, le groupe de travail ne recommande pas d'utiliser le zinc comme traitement des condylomes, quel que soit sa galénique (oral ou topique).

## Zinc

### Essais cliniques randomisés

Étude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Ward 1997</b>	Crème topique de succinate de lithium (succinate de lithium 8 %, sulfate de zinc 0,05 %, conservateur 0,1 %) vs placebo	101 patients  (51 vs 50)	<u>Clairance à 4 semaines :</u> Réduction de 42% (P 0.02) Homme : réduction significative de 65 % (P < 0,02) Femme : réduction de 11 % (non significatif)  Pas de récurrence évaluée	Pas d'informations	Biais majeur: pas de récurrence évaluée, pertes de vues énormes ( 78% dans le groupe ttt, et 88% dans le groupe placebo )  Pas d'ITT	Différence de résultats entre hommes et femmes expliquées dans l'article par les localisations "plus visibles et accessibles " pour un traitement topique en auto-administration chez l'homme (exemple :pénis), et " difficile d'accès" chez les femmes (exemple: vagin). Aucune conclusion possible.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Akhanvan 2014</b>	Podophyllin vs Imiquimod vs Cryothérapie VS Podophyllin + Zn VS Imiquimod + Zn VS cryothérapie + Zn  (Zn = 400 mg oral zinc sulfate )	252 (42 dans chaque groupe)  <u>Sélection:</u> femmes	<u>Clairance à 8 semaines:</u> 38/42(90,4%) vs 37/42(88,1%) vs 36/42(85,7%) vs 39/42(92,8%) vs 38/42(90,4%) vs 40/42(95,2%)  <u>Récurrence à 3 mois:</u> 2 (4,9%) vs 0 vs 1 (2,4%) vs 0 vs 0 (groupe comparaison) vs 1 (2,5%)	Pas d'informations	Pas en ITT Pas de condylomes récalcitrants Beaucoup de groupes évalué	Pas de réelle différence significative entre tous les groupes que ce soit en termes de clairance ou de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>

### Études rétrospectives

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Cicarsse 2019</b>	Nitric-zinc complex (NZC) topique	100	<u>Clairance</u> 25, 52, 72 et <b>84%</b> des patients à S1, S2, S3 & S4 ( <b>vi-site : semaine</b> ), respectivement.  <u>Récurrence:</u> 29% des patients à 3 mois et 5% à 6 mois.	Pas de données	Rétrospectif Sans placebo	TTT avec une efficacité : clairance de 84%, mais 1/3 de rechute à 3 mois.  <b>Grade C, niveau 4</b>



# 3. Le traitement des populations spécifiques

## 3.1. Population immunodéprimée

### Synthèse argumentaire 2022

#### 3 études ont été réalisées spécifiquement chez les patients vivant avec le VIH +:

- L'imiquimod semble être bien toléré chez les patients vivant avec le VIH +, tant en local qu'en systémique.
- Meilleure efficacité de manière significative pour les groupes traités par cidofovir 1% crème.
- Meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement électrochirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative.

Le groupe de travail recommande que les patients soient informés du risque de cancers HPV induits et orientés auprès des professionnels pouvant assurer le suivi et la prévention de ces derniers.

#### Guidelines

Gross 2018	Examen clinique, proctologique et gynécologique systématique pour tout patient vivant avec le VIH +. Il est nécessaire de réaliser une biopsie au moindre doute clinique, étant donné la fréquence plus importante de carcinome chez les patients vivant avec le VIH +. Les mêmes thérapeutiques que la population générale peuvent être utilisées chez les patients vivant avec le VIH +.
Workow. Bolan 2015	Les données n'appuient pas la modification des approches de traitement pour les personnes atteintes de l'infection par le VIH. Les carcinomes épidermoïdes peuvent survenir plus fréquemment chez les personnes immunodéprimées, nécessitant donc une biopsie pour confirmation du diagnostic pour les cas suspects.
O'Ma- hony 2019	Il est nécessaire de vérifier chez tout patient atteint de condylomes, son statut d'immuno-dépression par l'interrogatoire (médicaments immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire de l'intestin, une polyarthrite rhumatoïde, etc.) et toutes les sérologies des IST (dont VIH). Rassurer le patient immunodéprimé en lui expliquant que la clairance des condylomes sera très souvent obtenue, mais que cela peut prendre plus de temps, par rapport à la population générale.
Gilson 2015	Les personnes dont l'immunité à médiation cellulaire est altérée (par exemple les receveurs de greffes d'organes ou les personnes vivant avec le VIH) présentent des taux de réponse plus faibles et des taux de rechute plus élevés après le traitement. Des traitements plus longs peuvent être nécessaires et les patients doivent être suivis de près, mais aucune autre modification des recommandations de traitement n'est nécessaire.

#### Avis du groupe de travail chez les patients immunodéprimés

<b>AE</b>	Le groupe de travail recommande, chez tous patients immunodéprimés atteints de condylomes, la réalisation d'un examen proctologique régulier dans les deux sexes et un examen gynécologique chez la femme.
<b>AE</b>	Le groupe de travail recommande la réalisation d'une biopsie de la lésion au moindre doute pour ne pas méconnaître un carcinome épidermoïde ou une néoplasie intra-épithéliale de haut grade, étant donné que la fréquence est augmentée dans cette population spécifique.
<b>AE</b>	Chez tout patient vivant avec le VIH, il est nécessaire de vérifier son degré d'immunodépression en dosant les LT CD4 et de vérifier l'observance de son traitement antirétroviral.
<b>AE</b>	Chez les patients immunodéprimés, les mêmes thérapeutiques que la population générale peuvent être utilisées, tout en respectant les contre-indications.

## Population immunodéprimée

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Gilson 1999</b>	Imiquimod 5% vs placebo	100 (65/35)  <b>VIH + (Ly TCD4 &gt; 100)</b>	<u>Clairance</u> à 16 semaines : 11% (7/65) vs 6% (2/35) ; non significatif  Pas de récurrence évaluée	Étude de sécurité "Safety" :CJP  Toute réaction cutanée imiquimod 45.1% vs placebo 36.7% Local sévère : 2/62 (3.2) vs 0/30 (0%)  Systémique (progression de la maladie, biologie) : NS	47% de perdus de vue	Efficacité modeste (non significative), avec une récurrence non évaluée. L'imiquimod semble bien toléré chez les patients VIH+, tant en local qu'en effet secondaire systémique.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Matteelli 2001</b>	Cidofovir 1% crème vs placebo puis cidofovir 1% vs placebo  RCT	12 (6 vs 6 vs 6)  même patient placebo puis traité  <b>VIH + (Maladies opportunistes exclus)</b>	<u>Réduction &gt; 50% des condylomes:</u> 3/6 (50%) vs 4/6 (67%) vs 0%  p=0,02  *pas de clairance ni de récurrence	Les patients avec au moins un effets secondaire local était plus présent de manière significative dans le groupe traité par cidofovir	Effectif réduit (uniquement 12 patients) Pas d'étude de la clairance totale Etude courte (28 jours)	Étude uniquement chez patients VIH+, pas d'étude de la clairance totale et de la récurrence. Meilleure efficacité de manière significative pour les groupes traités par cidofovir avec des effets secondaires plus présents.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Orlando 2002</b>	Electrochirurgie vs cidofovir 1% crème vs electrochirurgie + cidofovir 1% crème	74 (29 vs 26 vs 19)  <b>VIH +</b>	<u>Clairance à 6 semaines:</u> 93,3% vs 76,2% vs 100% p=0,033  <u>Récurrence à 6 mois:</u> 14/19 (73.68%) vs 6/17 (35.29%) vs 3/11 (27.27%)  p= 0,018	ES locaux pris en compte uniquement dans les groupes traités par cidofovir, pas d'analyse des ES dans le groupe électrochirurgie.	Essai en ouvert	Meilleure clairance et récurrence lors de l'association du traitement électrochirurgical et du traitement local par Cidofovir 1% de manière significative.  <b>Grade B, niveau 2</b>

## 3.2. Population pédiatrique

<b>Synthèse argumentaire 2022</b>	
<p>Il existe une seule étude spécifiquement faite chez les enfants (filles) dans la littérature. L'injection intralésionnelle de vaccin ROR ou Antigène Candida est significativement plus efficace que le placebo, dans le traitement des condylomes.</p>	
<b>Guidelines</b>	
Sinclair 2011	<p>75% des condylomes ano-génitaux disparaissent spontanément en quelques mois ou quelques années chez les enfants dont le système immunitaire est sain, selon l'étude : Cul-ton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. <i>Pediatr Ann.</i> 2009;38:368 –372</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge moyen de présentation des condylomes chez les enfants prépubères est de 3,75 à 4 ans.</li> <li>- Chez les enfants de moins de 4 ans, les condylomes sont généralement contractés par transmission non sexuelle.</li> <li>- Les condylomes peuvent être traités, mais on ne sait pas si les lésions se résorbent plus rapidement avec le traitement. La plupart des condylomes chez les jeunes enfants et les adolescents n'ont pas besoin d'être traités car ils disparaissent spontanément.</li> <li>- La récurrence des condylomes est fréquente après le traitement. Chez un enfant qui a été victime d'attouchements/ sévices sexuels, la récurrence ne signifie pas nécessairement que l'enfant a été à nouveau maltraité.</li> </ul>
Vanhoo- teghem 2007	<p>Contamination sexuelle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La variabilité de contamination à la suite de sévices sexuels est estimée entre 6 et 70 %</li> <li>- La fréquence des contaminations sexuelles à l'origine de verrues ano-génitales en fonction de l'âge peut être évaluée à près de 21% avant 2 ans, 47% entre 2 et 7 ans, 72% entre 8 et 13 ans</li> </ul> <p>Transmission périnatale survenant pendant l'accouchement lors du passage par la filière génitale de même qu'une transmission anténatale, in utero, qui peut résulter soit d'une transmission ascendante, soit d'un passage transplacentaire par voie hématogène. Ces modes de transmission pourraient expliquer la présence de condylomes acuminés chez les nourrissons en sachant que le temps d'incubation du HPV est très variable, compris entre 3 semaines et 8 mois voire à près de 2 ans</p> <p>1/3 des cas origine inconnue</p> <p>Traitement: régression spontanée dans plus de 50% des cas, traitement plutôt chirurgical, traitement médicamenteux mal tolérés et inconstant</p>
Gilson 2015	<p>Le traitement des verrues chez les enfants et les adolescents suit les mêmes principes que chez les adultes.</p>
Sinclair 2015	<p>Selon SINCLAIR dans la revue " Venereal Warts in Children" parue en 2015, 75% des condylomes ano-génitaux disparaissent spontanément en quelques mois ou quelques années chez les enfants dont le système immunitaire est sain, selon l'étude : Cul-ton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. <i>Pediatr Ann.</i> 2009;38:368 –372</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge moyen de présentation de l'AGW chez les enfants prépubères est de 3,75 à 4 ans.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les enfants de moins de 4 ans, les AGW sont généralement contractées par transmission non sexuelle.</li> <li>- L'AGW peut être traitée, mais on ne sait pas si les lésions se résorbent plus rapidement avec le traitement. La plupart des AGW chez les jeunes enfants et les adolescents n'ont pas besoin d'être traités car ils disparaissent spontanément.</li> <li>- La récurrence de l'AGW est fréquente après le traitement. Chez un enfant qui a été victime de CSA, la récurrence ne signifie pas nécessairement que l'enfant a été à nouveau mal-traité.</li> </ul>
Kingston 2016	Les directives actuelles reconnaissent une association positive entre condylome et attouchement sexuel recommandent que cela soit pris en compte chez tout enfant présentant ces symptômes.

Avis du groupe de travail chez les enfants	
AE	<p>L'apparition de condylomes anogénitaux n'est pas forcément corrélée à des sévices sexuels.</p> <p>La majorité des condylomes dans la petite enfance a une transmission non sexuelle. Un examen clinique à la recherche de condylome peut être proposé aux membres de la famille.</p>
AE	Une analgésie adaptée doit être utilisée dans cette population spécifique en prévision de tout traitement (antalgiques PO, MEOPA, crèmes anesthésiantes, anesthésie locale voir générale, ...)
AE	Les enfants présentent une clairance importante des condylomes de manière spontanée (jusqu'à 75% dans certaines guidelines), l'abstention thérapeutique est possible.
AE	Aucun traitement n'a d'AMM en population pédiatrique, il est préférable de suivre l'algorithme de la population générale.

La liste des médicaments ayant l'AMM (selon le VIDAL) chez l'enfant dans les condylomes ou dans une autre indication sont :

- 5FU (EFUDIX) : **dès 15 ans**, quel que soit le poids
- Bleomycine : **dès 15 ans**, quel que soit le poids
- Interféron : **dès 3 ans**, quel que soit le poids
- Rétinoïdes : en crème **dès un mois**, isotrétinoïne per os : **dès 12 ans**

#### Commentaire de relecteur:

Un des experts rappelle que c'est un traumatisme, chez les enfants et la disparition de lésion visible est un objectif également psychologique majeur qui doit être intégré.

## Population pédiatrique

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Nofal 2022</b>	<p>Intralésionnelle Vaccin ROR vs Antigène Candida vs Placebo (solution saline)</p> <p><u>Sélection</u> : enfants (filles uniquement)</p>	40 (15/15/10)	<p><u>Clairance (max 10 semaines) :</u> <u>clairance</u> : 11/15 (73 %) vs 12/15 (80%) vs 1/10 (10 %) NS entre les 2 tts (p 1/4 0,005). Significatif avec le placebo (p1/4.885)</p> <p><u>Récurrence à 6 mois</u> : 0/11 (0%) vs 0/12 (0%), vs 0/1 (0%)</p>	<p><u>Effets indésirables</u> : douleur légère chez tous, symptômes pseudo-grippaux = 4/15 (27 %) vs 3/15 (20%) vs 0/10 (0%), érythème point d'injection = 0/15 (0%) vs 3/15 (20%) vs 0/10 (0%)</p>	<p>Pas d'aveugle. Faible effectif.</p>	<p>L'injection intralésionnelle de vaccin ROR ou Antigène Candida en population pédiatrique féminine, est significativement plus efficace que le placebo, dans le traitement des condylomes.</p> <p><b>Grade B, niveau 2</b></p>

### 3.3. Grossesse et allaitement

Guidelines	
Gilson 2015	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éviter la podophyllotoxine et le 5-fluorouracile en raison des effets tératogènes. L'imiquimod n'est pas approuvé pour une utilisation pendant la grossesse car aucune donnée n'est disponible.</li> <li>• Le traitement n'est pas toujours justifié mais vise à minimiser le nombre de lésions présentes à l'accouchement et ainsi réduire l'exposition néonatale au virus.</li> <li>• La césarienne n'est pas indiquée pour prévenir la transmission verticale de l'infection par l'HPV. La seule complication grave et rare est récurrente papillomatose respiratoire chez le nourrisson, qui survient dans environ 4/100 000 naissances</li> <li>• Très rarement, une césarienne est indiquée en raison d'une obstruction de la sortie vaginale avec des verrues, ou la présence de lésions cervicales macroscopiques</li> <li>• La cryothérapie, l'excision et les méthodes ablatives sont des options plus sûres.</li> </ul> <p><b><u>Allaitement maternel</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imiquimod : aucun niveau quantifiable (&gt;5 ng/ml) d'imiquimod n'est détecté dans le sérum après des doses topiques uniques et multiples, cependant aucun conseil spécifique n'est donné dans le résumé du produit caractéristiques sur l'utilisation ou non, chez les mères allaitantes</li> <li>• Podophyllotoxine : il n'y a pas suffisamment d'informations sur l'excrétion de podophyllotoxine appliquée localement dans le lait maternel. Un risque à allaiter les nourrissons ne peut pas être exclu et l'utilisation n'est pas recommandée</li> </ul>
Workow. Bolan 2015	<p>Dans cette guideline: Pas d'indication à l'utilisation de podophyllin et podophyllotoxine. Elle retrouve un risque faible lors de l'utilisation d'imiquimod pendant la grossesse. L'accouchement par césarienne est indiqué pour les femmes atteintes de verrues anogénitales si la sortie du bassin est obstruée ou si l'accouchement par voie vaginale entraîne des saignements excessifs.</p>
Gross 2018	<p>Cette Guideline recommande le traitement jusqu'à 34SA, également l'utilisation de la cryothérapie, TCA 90% ou chirurgie</p>
O'Ma- hony 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expliquez que la grossesse est un état immunodéprimé et que, par conséquent, les infections verruqueuses peuvent devenir importantes pendant la grossesse, mais disparaissent généralement dans les semaines suivant l'accouchement.</li> <li>• Pendant la grossesse, les verrues ne doivent pas être traitées si elles ne représentent pas un obstacle à l'accouchement. Si nécessaire, n'utilisez que des méthodes ablatives, par exemple la cryothérapie ou l'acide trichloracétique.</li> <li>• Éviter la vaporisation au laser, l'électrocoagulation ou la chirurgie pendant les 6 à 8 semaines précédant l'accouchement</li> <li>• Sachez que dans de rares cas, le HPV peut être transmis pendant l'accouchement, entraînant une papillomatose respiratoire récurrente chez le nourrisson.</li> </ul>

## Synthèse argumentaire 2022

Deux études non randomisées ont été spécifiquement faites chez les femmes enceintes. Elles semblent confirmer l'utilisation du laser CO2 seul ou associé au TCA chez cette population spécifique. La photothérapie dynamique semble être une bonne alternative face à la cryothérapie.

	Avis du groupe de travail chez les femmes enceintes ou allaitantes
AE	L'abstention thérapeutique est une alternative qui peut être discutée avec le gynécologue-obstétricien référent, en fonction de la taille, du nombre et de la localisation précise des condylomes.
AE	La nécessité de traiter la patiente en cas d'obstruction de la filière pelvi-génitale doit être discutée avec le gynécologue-obstétricien.
AE	Éviter l'utilisation d'imiquimod en intra vaginal
AE	La réalisation d'une césarienne prophylactique est à discuter avec le gynécologue-obstétricien si la sortie du bassin est obstruée ou si l'accouchement par voie vaginale entraîne des saignements excessifs.
AE	L'utilisation de la podophyllotoxine en cours de grossesse est possible, en 2 <sup>nde</sup> intention, en lien avec une étude récente qui prouve son innocuité sur le fœtus.

### En pratique

**Selon le CRAT**, dans les condylomes acuminés, on préférera quel que soit le terme de la grossesse : un traitement physique (vaporisation au laser CO2, cryothérapie, chirurgie...), du TCA ou de la podophyllotoxine

TCA à 33-80% : Son usage est possible durant la grossesse car il n'est pas absorbé.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation pendant la grossesse du 5FU, de la bléomycine, du cidofovir, de l'inosine, du KOH, mébutate d'ingénoïl, du PHMB ou du polyphenon.

Par mesure de précaution, ces traitements ne sont pas à prescrire pendant la grossesse.

L'acitrétine et tous les rétinoïdes sont tératogènes. Ils sont strictement contre-indiqués pendant la grossesse.

La vaccination BCG n'est pas recommandée.

L'imiquimod est à éviter pendant la grossesse. S'il doit être utilisé, il faut préférer une utilisation après 10 semaines d'aménorrhée (fin de l'organogenèse).

L'utilisation de l'interféron alpha (Introna® - Pegasys® - Roferon®A) ou de l'interféron bêta (AVONEX® - Betaferon® - Extavia® - Plegridy® - Rebif®) est possible quel que soit le terme de la grossesse.

### En pratique



**Selon l'AMM (en accord avec le VIDAL) :**

La podophyllotoxine (*Condyline*) est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement, en raison de ses effets antimitotiques.

L'imiquimod (*Aldara*) doit être utilisé avec précaution, mais n'est pas contre-indiqué. Il n'y a pas de précision sur le terme de la grossesse.

Le 5FU (*Efudix*) ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

## Grossesse et allaitement

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Schwartz 1988</b>	<p>Laser CO2 +/- TCA</p> <p>Études rétrospective 1 cas/ 2 témoins</p> <p><u>Femmes enceintes</u></p>	32 (vs 64 témoins)	<p><u>Clairance totale au moment de l'accouchement:</u> 31/32 (97%)</p> <p><u>Récurrence à 8 semaines:</u> 3/32 (9%)</p>	Pas de différence significative entre groupe cas et témoins quant aux complications de la grossesse (RPM, MAP, césarienne, infections)	Pas claire sur le nombre de patiente ayant reçu TCA (à priori petites lésions)	<p>Le laser CO2 +/- TCA semble être une bonne alternative en cas de grossesse. Surtout qu'on ne retrouve pas dans cette étude de sur risque de complication obstétricale.</p> <p><b>Grade C, niveau 4</b></p>
<b>Yang 2019</b>	<p>ALA-PDT vs cryothérapie</p> <p><u>sélection</u> : femmes enceintes</p> <p>NON RCT</p>	38 (16/22)	<p><u>Clairance</u> : 93,8 % après 3 traitements par PDT vs 72,7 % après 3 traitements par cryothérapie</p> <p><u>Récurrence</u> : 6,3 %, vs 36,4 %.</p>	<p><u>PDT</u>: légère brûlure (15/16) / douleur (10/16) / œdème (10/16) / exsudation (5/16)</p> <p><u>Cryothérapie</u> : 14 cas œdème et douleur ; 6 cas : saignement</p>	Faible effectif.	<p>L'ALA-PDT semble être une bonne alternative à la cryothérapie chez les femmes enceintes.</p> <p><b>Grade C, niveau 4</b></p>
<b>Andersson 2020</b>	Association entre les résultats en matière de sécurité fœtale et l'exposition à la podophylotoxine locale pendant la grossesse	Cohorte de 1 650 649 Grossesses exposées à la podophylotoxine VS non exposées (appariées 1:10 en fonction des scores de propension)	<p>- Grossesses exposées, 29 (3,5 %) : diagnostic de malformations congénitales vs 286 (3,4 %) (non exposées) ([OR] de prévalence, 1,02, IC à 95 %, 0,69-1,50)</p> <p>- Avortement 141 grossesses (exposées) soit 8,3 % vs 1 626 soit 9,6 % (non exposées). HR, 0,87 ; IC à 95 %, 0,73-1,04</p>	<p><u>Les CJP</u> : malformations congénitales majeures et des avortements.</p> <p><u>Les CJ secondaires</u> : naissances prématurées, la taille petite pour l'âge gestationnel (SGA) et les mortinaissances.</p>		<p>Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de podophylotoxine pendant la grossesse pourrait être sans danger, car elle ne semble pas être associée à un risque accru d'issues fœtales indésirables. Ces résultats peuvent aider à guider les cliniciens, les patients et les autorités de réglementation des médicaments lors de la prescription de podophylotoxine.</p> <p><b>Grade B, niveau 2</b></p>

# 4. Le traitement des localisations spécifiques

## 4.1. Condylomes urétraux

<b><u>Synthèse pour les condylomes urétraux:</u></b>	
Il existe une supériorité dans une étude de la podophylline 25% en solution, face au 5FU crème à 5% dans cette localisation. L'autre étude identifie une supériorité en termes de récurrence et de tolérance de l'ALA-PDT face au laser CO2 dans cette localisation.	
<b><u>EN PRATIQUE pour les condylomes urétraux:</u></b> La podophyllin 25% en solution n'existe pas sur le marché. L'ALA-PDT semble être une bonne alternative face au laser CO2.	
<b>Guidelines</b>	
Gilson 2015	Dans cette recommandation: Si la base des lésions est visible, un traitement par cryothérapie, électrochirurgie, ablation au laser, podophyllotoxine ou Imiquimod est approprié. Les lésions situées plus profondément dans l'urètre doivent faire l'objet d'une ablation chirurgicale sous vision directe, ce qui peut nécessiter le recours à un urologue ou l'utilisation de méatoscopie.
Gross 2018	Cette Guideline recommande de traiter par méthodes chirurgicales/ablatives, telles que la section à la pince, l'électrocoagulation ou la thérapie au laser. Elle recommande également que les médicaments hors AMM pour une utilisation intra-urétrale ne doivent être utilisés que dans le cadre d'études et/ou avec l'accord du patient.
Kim 2022	Dans cette Guideline: Pour les condylomes externes, le traitement des lésions de l'urètre est limité par l'accessibilité à la lésion, ce qui limite l'application par le patient, ainsi que par la proximité de l'urètre, qui empêche les traitements nocifs qui pourraient endommager l'urètre et entraîner l'apparition de sténoses, de fistules ou d'effets secondaires tels que des troubles de l'érection ou des douleurs lors des rapports sexuels.  Par conséquent, les options thérapeutiques pour un condylome urétral comprennent l'observation, la thérapie médicale avec le 5-fluorouracile (5-FU), le cidofovir, le BCG, et la vaccination, la thérapie photodynamique (PDT), ablation endoscopique et excision chirurgicale (tableau 1).  -5FU possible mais pas en première intention : 1-5% de 5-FU dans du sérum physiologique ou de la gelée lubrifiante est instillé dans l'urètre pendant environ 20 minutes ou jusqu'à la prochaine miction. En général, ce traitement est effectué une fois par semaine pendant 6 semaines, suivi d'un hiatus de 6 semaines et puis un nouveau cycle de 6 semaines. Des schémas thérapeutiques plus courts et intensifs ont également été rapportés, comprenant une application par le patient jusqu'à 6 fois par jour pendant 10 jours. -cidofovir: dans les études traitement par chirurgie puis cidofovir

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-BCG</li> <li>-Vaccination (HPV)</li> <li>-PDT</li> <li>-Laser (CO2), Holmium:YAG, Neodymium:YAG et Thulium) +/- coudée avec guide (cystoscopie, urétéroscope): avantage moins invasif que chirurgie</li> <li>- ablation chirurgicale/ reconstruction urétrale</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Avis du groupe de travail pour les condylomes urétraux</b>	
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur la nécessité d'un avis urologique si la partie proximale du condylome n'est pas visible.
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de podophyllotoxine (à appliquer grâce à un bâtonnet).
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de la cryothérapie (avec sonde coudée préférentiellement).
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation du laser CO2.

## Condylomes urétraux

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Wallin 1977	5FU crème 5% vs podophyllin (solution à 25%)  <u>Sélection</u> : pénis et urètre	42 (20/22)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 10/18 (55%) vs 11/19 (57,8%)  <u>Récurrence à 4,8 mois</u> : 4/10 (40%) vs 1/11 (9,1%)	55% d'effets secondaires vs 5%	Faible effectif	Meilleure efficacité de la podophylline en termes de clairance, de récurrence et de tolérance.  <b>Grade B, niveau 2</b>
TU 2021	ALA-PDT vs CO2 laser  <u>Sélection</u> : urétral	453 en ITT (PP : 442 c'est-à-dire 331 vs 111)	<u>Clairance à 3 mois</u> : 98,42% vs 100%  <u>Récurrence à 3 mois</u> : 10,7% vs 33,3  Différence <u>significative</u> pour la récurrence	Pas d'effet indésirable sévère  ALA-PDT mieux toléré sur le plan clinique mais pas de détail	conflit d'intérêt étude en ouvert	-Pas de différence significative pour la clairance -ALA PDT présente significativement moins de récurrence, moins d'effet indésirable  <b>Grade B niveau 2</b>

## 4.2. Condylomes anaux

<b>Synthèse pour les condylomes anaux:</b>	
<p>L'ajout de l'interféron alfa n3 après une chirurgie permet d'obtenir un meilleur taux de récurrence. La bithérapie imiquimod + PDT permet une meilleure clairance, face à l'interféron alfa 2b. La bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale à un meilleur taux de façon significative, en termes de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes résistants à la cryothérapie.</p> <p>Trois études non randomisées identifient une efficacité, sans comparatif, de la vaccination autogénique.</p> <p>Une étude non randomisée identifie une supériorité de l'association chirurgie + vaccination autogénique, face à la chirurgie seule ou l'acide bichloracétique, ou la podophylline ou interféron A.</p>	
<b>EN PRATIQUE pour les condylomes anaux:</b>	
<p>L'interféron alfa n3 n'est pas disponible sur le marché.</p> <p>On privilégie l'utilisation de la bithérapie type imiquimod + PDT ou PDT + rétinoïdes oraux.</p> <p>La vaccination autogénique n'est pas pratique courante (cela nécessite un prélèvement du condylome, et une création personnalisée pour chaque patient d'un vaccin adapté).</p>	
<b>Guidelines</b>	
Gilson 2015	Les options de traitement comprennent la cryothérapie, l'imiquimod topique (indication non autorisée), l'électrochirurgie, l'ablation au laser et l'acide trichloracétique.
Gross 2018	<p>Cette recommandation se positionne sur l'utilisation de plusieurs méthodes:</p> <p>Méthode ablative : Electrochirurgie / Laser / Chirurgie</p> <p>Méthode non ablative: Trichloroacetic acid 80–90 % / Imiquimod 5 % crème/suppositoires / Cryothérapie</p> <p>Ils déconseillent d'effectuer des excisions profondes à moins que cela n'implique une biopsie excisionnelle en cas de suspicion de carcinome du canal anal.</p> <p>En cas de condylomes intra-anal récurrents, utiliser un traitement adjuvant avec la crème imiquimod 5 % (sous forme de tampons anaux) peut être envisagée une fois la plaie cicatrisée (utilisation hors AMM).</p>

<b>Avis du groupe de travail pour les condylomes anaux</b>	
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur la demande d'un examen proctologique systématique.
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de la cryothérapie.
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de l'Imiquimod (éventuellement sur suppositoire).
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de l'électrocoagulation, de la cryothérapie et du laser CO2.

**Avis d'expert :** Il n'existe pas encore de suppositoire d'imiquimod. Mais des préparations magistrales sont envisageables et des laboratoires sont en cours de création d'une galénique adaptée.

## Condylomes anaux

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Nombre d'ECR / Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Fleshner 1994</b>	Chirurgie + IFN alfa n3 vs chirurgie + placebo  <u>Sélection</u> : homme et condylome anaux	43 (25 vs 18)	<u>Clairance</u> : non évalué  <u>Récurrence à 6 mois</u> : 12% (8/25) vs 39% (7/18) Différence significative: p = 0,046	<u>Non évalué</u>	Pas de notion claire d'aveugle	Récurrence moins importante dans le groupe ayant reçu de l'interféron alfa n3 en adjuvant.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Meng 2018</b>	Imiquimod 5% + PDT vs interferon alpha 2b  <u>Sélection</u> : anaux	104 (52 vs 52)	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 28/52 (53,85%) vs 16/52 (30,77%) ; p<0,05  <u>Récurrence à 3 mois</u> : 2/52 (3,85%) vs 4/52 7,69%  recalculé: 2/28 (7%) vs 4/16 (25%)	Non évalué	Pas d'aveugle Récurrence recalculée car dans l'article calculé sur le nombre total de patient randomisé	Meilleure clairance de manière significative pour le traitement par imiquimod + PDT. Pas de différence significative pour la récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Zhang 2022</b>	ALA PDT vs ALA PDT+acitrétine orale  <u>Sélection</u> : canal anal résistant à la cryothérapie	101 (51 vs 50)	<u>Clairance</u> : 80,4 % (41/51) vs 94 % (47/50) (différence significative)  <u>Récurrence</u> : 19,6% (10/51) vs 6 % (3/50) (P <0,05)	Pas de données.	Pas de données.	Uniquement sur le résumé. La bithérapie ALA-PDT et acitrétine orale a un meilleur taux de façon significative, en termes de clairance et de récurrence que l'ALA-PDT seul, dans le traitement des condylomes résistants à la cryothérapie.
<b>ÉTUDES NON RCT</b>						
<b>Abcarian 1976</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : anaux	39	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 91,7% (33/36)  <u>Récurrence à 15 mois</u> : 8,3 % (3 /36)	Pas de données	Peu d'informations sur la méthodologie de l'étude.	Efficacité à court et moyen terme du vaccin autogénique, sur les condylomes anaux.
<b>Abcarian 1977</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : anaux	70	<u>Clairance à S6</u> 58/70 : 83%  <u>Récurrence à M3</u> : 0/58 (0%)	aucun effet indésirable décrit	peu d'informations sur la méthodologie de l'étude.	Efficacité à court et long terme du vaccin autogénique, sur les condylomes anaux et/ou périanaux

<b>Abcarian 1982</b>	Vaccin autogénique (immunothérapie)  <u>sélection</u> : condylomes anaux et/ou périanaux	200	<u>Clairance à 6 semaines</u> : 168/200 (84%)  <u>Récurrence à 6-12 mois</u> : 27/195 = 13,8%	Aucun effet indésirable décrit.	14% de perdus de vues.	Efficacité à long terme du vaccin autogénique sur les condylomes anaux et/ou périanaux.
<b>Wiltz 1995</b>	Excision chirurgicale seule <u>vs</u> acide bichloroacétique <u>vs</u> podophylline <u>vs</u> interféron A <u>vs</u> excision + vaccin autogénique (général)  <u>sélection</u> : anaux et périanaux	83 ( 20/10 5/5/43)	<u>Récurrence à 3 mois</u> : Excision seule = 10/20 (50%) Acide bichloroacétique = (5/10) 50 % Podophylline = (4/5) 85% INF A = (4/5) 85 % 4,6 % (2/43) ont récidivé lorsqu'ils ont été traités par excision et vaccination	15 % = réactions locales mineures au site d'injection	étude rétrospective. groupe déséquilibré. pas d'aveugle. 2/7	Meilleure efficacité à long terme du combo chirurgie et vaccination autogénique (général, càd pas en intralésionnel)



### 4.3. Condylomes vaginaux

#### **Synthèse pour les condylomes cervicaux:**

**Condylomes cervicaux:** le groupe de travail ne se positionne pas sur cette localisation, mais la synthèse du groupe de travail sur les condylomes vaginaux s'appuie également sur ces résultats.

L'application de 5FU (efudix) en intracervical n'est pas recommandée, devant la supériorité du placebo, et des signes cytologiques de dysplasie cervicale.

L'isotrétinoïne à la posologie de 0.5 mg/kg/jour semble efficace dans le traitement des condylomes cervicaux réfractaires.

Une étude met en évidence une supériorité de manière significative pour le traitement par inosine per os avec une récurrence à 0%.

Dans les condylomes cervicaux, la photothérapie dynamique semble avoir une meilleure efficacité à moyen terme (en termes de récurrence) face au laser CO2.

#### **EN PRATIQUE pour les condylomes cervicaux:**

- L'application de 5FU (efudix) n'est pas recommandée en 1ère intention.
- L'isotrétinoïne à la posologie de 0,5 mg/kg/j (hors AMM) semble être une alternative, devant des condylomes récidivants cervicaux, en tenant compte de la nécessité d'une surveillance biologique étroite (Surveillance de la fonction hépatique et du bilan lipidique avant et pendant le traitement, Surveillance des bêta-hCG plasmatiques avant puis 1 fois par mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement), et en tenant compte du risque tératogène rendant ce traitement totalement contre-indiqué chez une femme susceptible d'être enceinte et ne respectant pas le programme de prévention de la grossesse. Les effets secondaires à type de xérose des muqueuses doivent être systématiquement prévenues, avec la prescription systématique d'un stick hydratant pour les lèvres, d'un lubrifiant et d'un émollient corporel.
- Devant la difficulté d'accessibilité de l'inosine per os, car il ne présente aucune autorisation de mise sur le marché français, le groupe de travail ne se positionne pas sur l'utilisation de l'inosine dans le traitement des condylomes.
- L'ALA PDT doit être utilisée préférentiellement face au laser CO2 dans le traitement des condylomes cervicaux.
- La bithérapie ALA-PDT et laser CO2 semble être une alternative dans le traitement des condylomes cervicaux récalcitrants.

#### **Synthèse pour les condylomes vaginaux:**

L'interféron crème n'est pas recommandé spécifiquement dans le traitement des condylomes vaginaux, devant l'absence de significativité des résultats et le petit effectif de l'essai clinique unique (moins de 15 patients). Cependant l'application d'interféron alfa en gel semble avoir une efficacité, mais ce traitement n'est pas disponible en France.

L'application de 5FU (efudix) en intravaginal n'est pas recommandé, devant la supériorité du placebo, et des signes cytologiques de dysplasie cervicale.

#### **Guidelines**

Gilson 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La cryothérapie, l'électrochirurgie et l'acide trichloracétique peuvent être considérés comme des options de traitement.</li> <li>• Bien qu'elle ne soit pas homologuée pour un usage interne, la podophyllotoxine a été utilisée, appliquée soigneusement sur une surface totale de 2 cm<sup>2</sup> maximum par semaine.</li> </ul>
----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Avis du groupe de travail pour les condylomes vaginaux</b>	
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de l'imiquimod appliqué sur un tampon. Les différents topiques habituellement utilisés peuvent être appliqués à l'aide d'un tampon, en fonction de la profondeur du condylome.
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de laser CO2 sur les lésions intra-vaginales
<b>AE</b>	Le groupe de travail se positionne sur l'utilisation de la cryothérapie sur les lésions intra-vaginales
<b>AE</b>	Toutes les autres thérapeutiques peuvent être utilisées, il n'existe pas de contre-indication formelle.

La prise en charge des condylomes cervicaux est à rapprocher de la prise en charge des lésions du col de l'utérus HPV-induites et ne sont pas traités dans cet argumentaire.

## Condylomes vaginaux

### Essais cliniques randomisés

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
<b>Vest- rinen 1984</b>	Interféron crème vs placebo  <u>Sélection</u> : vagin	13 (8/5)	<u>Clairance</u> : 5% = 62% vs 0% <u>Récurrence</u> : 2% (40%)	Bonne tolérance	Pas d'aveugle ; pas de séquence de randomisation claire Faible nombre de sujets	L'interféron crème aurait une efficacité de 62% (clairance) avec un taux de récurrence de 40% comparé au placebo. Pas de données sur la significativité.  <b>Grade C, niveau 4</b>
<b>Holme s 1999</b>	5FU intravaginale crème à 5% vs placebo  <u>Sélection</u> : cervi-covaginal	40 (20/20)	Clairance à 4-6 mois : 28% (4/14) VS 69% (11/16)  Pas de récurrence évaluée	64% (9/14) vs 31% (5/16) = signes cytologiques de dysplasie progressive à 4-6 mois	25% de perdus de vue	Supériorité significative du placebo face au 5FU crème 5% intravaginal. Suspicion de mauvaise tolérance, avec différence significative dans le suivi de signes cytologiques de dysplasie légère.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Syed 1998</b>	Interferon alfa gel vs placebo  <u>Sélection</u> : CA vaginaux	60 (30/30)	<u>Clairance à 4 semaines</u> : 73.3% (22/30) vs 3/30 (10%) ; p<0,0001 <u>Récurrence à 8 mois</u> : 2/22 (9%) vs 2/3 (66%)	<u>Sd pseudo grippal</u> : 8/30 (26%) vs 1/30 (3,3%)		Meilleure clairance de manière significative pour le groupe traité par IFN alfa. Pas de données sur la significativité en termes de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Geor- gala 2004</b>	Isotrétinoïne (0.5 mg/kg/jour) vs placebo  <u>Sélection</u> : condylomes réfractaires cervicaux	53 (28 vs 25)	<u>Clairance à 3 mois</u> : 9/28 (32.1%) vs 0/25 (0%)  <u>Récurrence</u> : 1/9 (11%) vs 0/0 (0%)	Effets secondaires locaux : Sévérité légère à modéré disparu à la fin du TTT dans le groupe rétinoïde	En per protocole	Meilleure clairance pour le groupe traité par rétinoïdes de manière significative. Faible taux de récurrence.  <b>Grade B, niveau 2</b>
<b>Geor- gala 2006</b>	Inosine pranobex per os vs placebo	38 (18 vs 20)	<u>Clairance à 12 semaines</u> : 4/18 (22,2%) vs 0% ; p<0,01  <u>Récurrence à 12 mois</u> :	<u>ES généraux moyen grade</u> : Nausée: 11,1% vs 0%  Elévation acide urique: 22,2% vs 0%		Supériorité de manière significative pour le traitement par inosine avec une récurrence à 0%. Le traitement a tout de même des ES généraux mais réversible.  <b>Grade A, niveau 1</b>

	<u>Sélection</u> : Condylome cervicaux récalcitrants		0% dans le groupe traité par inosiplex			
<b>Du 2015</b>	ALA PDT vs Laser CO2  <u>sélection</u> : condylome cervicaux	161 (89 vs 72)	<u>Clairance</u> : 90,2% vs 96,2% NS <u>Récurrence à 6 mois</u> : 4,90% vs 19% p=0,006  <u>Clairance HPV</u> : 90,2% vs 65,80% p<0,001	Saignements: 2,44% vs 25,32%  Infection: 0 vs 6,33%  Cicatrice cervicale: 0 vs 30,38%	Pas d'aveugle Pas d'information sur la séquence de randomisation	Pas de différence significative sur la clairance. Moins de récurrence pour le groupe traité par ALA PDT. De même clairance de l'HPV plus importante dans le groupe traité par ALA PDT.  <b>Grade B , niveau 2</b>
<b>Liu 2012</b>	Laser CO2 + placebo PDT vs laser CO2 + PDT  <u>Sélection</u> : cervicaux	120 (60 vs 60)	<u>Clairance</u> : 100% vs 100% <u>Récurrence à 2 mois</u> : 45% (229/509) vs 10,6% (54/507) Pas de p (en condylome)	Pas de données	Pas de donnée sur la randomisation	Récurrence beaucoup plus importante dans le groupe traité par placebo, pas de données sur la significativité.  <b>Grade B , niveau 2</b>

## 5. Discussion

Ce travail exhaustif de revue systématique de la littérature a permis de répertorier l'ensemble des ECR, de revues systématiques, de MA, de guidelines mais également d'essais non randomisés (rétrospectifs, cohortes, cas-témoins...), sur les divers traitements des condylomes. Au total, 32 traitements employés dans la prise en charge des condylomes ont été rapportés.

Ce nombre important d'alternatives thérapeutiques rend difficile la hiérarchisation entre ces différents traitements. De plus, le niveau de preuve de la majorité des études reste relativement bas. Trois récentes MA en réseau reflétaient la difficulté d'établir des recommandations précises pour cette pathologie. En effet, Barton et al. (3) estimaient que le laser CO2 était la thérapeutique la plus efficace, mais ils soulignaient également la faible qualité des études et le manque de comparaison directe d'une thérapeutique à une autre. Bertolotti et al.(5) constataient également l'importance des risques de biais au sein de ces études, diminuant ainsi l'interprétation de la supériorité identifiée de la chirurgie et de l'électrochirurgie dans l'évaluation de la clairance et de la récurrence des condylomes. Dans cette étude, la podophyllotoxine à 0,5 % était le traitement administré par le patient, le plus efficace. Enfin, Jung et al. (16) concluaient, après n'avoir analysé que les traitements topiques, que la podophyllotoxine était plus efficace que l'imiquimod, mais qu'aucune supériorité n'apparaissait dans la prévention des récurrences.

Cette revue systématique de la littérature a identifié également une lacune dans les essais évaluant les traitements de condylomes selon les localisations spécifiques, telles que le vagin, l'urètre ou encore l'anus, mais aussi au sein de populations particulières, telles que les enfants, les patients immunodéprimés ou encore les personnes enceintes. De plus, certains traitements couramment employés, tels que la cryothérapie, sont en pratique peu protocolisés et reproductibles d'une étude à une autre : combien de secondes ou minutes doit-on utiliser la cryothérapie ? Doit-on observer un temps de blanchiment de la lésion de 30 secondes ? Est-elle aussi efficace en cutané qu'en muqueux ? (6)

Dans la guideline de Gilson et al. (12), les auteurs proposaient un protocole pour son usage avec une application ouverte d'azote liquide via un dispositif à pistolet pulvérisateur pour obtenir une congélation de la lésion et une marge de peau saine pendant 20 secondes, avec une répétition jusqu'à 3 cycles de congélation-décongélation sur chaque lésion à chaque séance.

L'ensemble de ces recommandations sont illustrées à travers un algorithme, afin d'aider, autant que possible, les professionnels de santé à hiérarchiser la prise en charge de leurs patients. La population générale a été définie comme tout patient présentant un ou des condylomes, hors population spécifique (immunodéprimés, grossesse, pédiatrie), ou localisations spécifiques (vaginaux, urétraux ou anaux). Comme les précédentes recommandations, la prise en charge continuera de s'adapter au nombre de lésions, à leur localisation, à l'expérience du praticien et de son plateau technique. L'adhésion et le choix du patient restent également essentiels surtout dans le cadre d'effets secondaires antérieurs (mauvaise tolérance, ...).

### Première ligne thérapeutique :

Le traitement dépendra du nombre de condylomes. Si le nombre est faible, la cryothérapie sera préconisée. À contrario, si le nombre de condylomes est élevé, un traitement auto-appliqué par imiquimod ou podophyllotoxine, pourra être proposé, en respectant les schémas d'administration respectifs. En l'absence de données précises dans la littérature, le nombre précis de condylomes, permettant d'opter pour la cryothérapie ou les traitements auto-appliqués, reste à la discrétion du clinicien. Les traitements de première ligne seront tous utilisés, en monothérapie ou en bithérapie sauf contre-indication, avant d'envisager un traitement de seconde ligne. L'effet bénéfique de cette association thérapeutique a déjà été soulevé par certaines guidelines et NMA (5 et 6). Dans le cadre d'une régression partielle ou temporaire

des lésions, il est proposé de poursuivre le traitement initié jusqu'à 4 mois de traitement bien conduit. Un suivi régulier du patient est donc préconisé pour adapter la suite de la prise en charge.

#### Prise en charge des condylomes réfractaires :

Ils sont définis comme la persistance des mêmes condylomes malgré 4 mois de traitement bien conduit. Les traitements ablatifs seront à prioriser, comme la chirurgie, l'électrochirurgie, le laser CO2, ou l'application de TCA à 90%.

La chirurgie avec l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, sera réalisée au moindre doute clinique en faveur d'une néoplasie. Après échecs de ces alternatives, des traitements de plus faible niveau de preuve pourraient être proposés telles que les injections d'interféron, de bléomycine, de vaccin contre le BCG, ou encore de vaccin HPV.

En l'état actuel des connaissances, les rétinoïdes per os, ou le cidofovir gel seront des traitements de dernière intention.

#### Prise en charge des condylomes récurrents :

Il s'agit des condylomes ayant présenté une clairance spontanée ou après traitement mais qui réapparaissent, localement ou à distance. Après avoir réalisé jusqu'à 4 mois des traitements de première ligne, des traitements telles que le 5FU crème, la solution de KOH, ou encore la PDT pourraient être proposées. Cette dernière thérapeutique a en effet déjà été soulignée par de précédentes guidelines (Tableau 1). La littérature, principalement d'équipes chinoises, est abondante sur le sujet. La PDT est régulièrement employée en dermatologie dans d'autres indications et sa tolérance doit être surveillée au cours de l'acte. En troisième ligne, en l'état actuel des connaissances, l'acide citrique en topique, les rétinoïdes per os, ou encore l'interféron bêta en systémique seront des alternatives. La vaccination HPV systémique n'a pas d'indication aujourd'hui dans la prévention des récurrences (9).

Il n'existe pas de contre-indications à l'utilisation des traitements des condylomes dit récalcitrants dans l'indication des condylomes dit récurrents mais les problématiques sont distinctes : d'un côté, l'objectif est d'obtenir une clairance, de l'autre, il est d'éviter une récurrence.

Le laser YAG, le laser à colorant pulsé, la cantharidine, l'extrait d'ail, le formaldéhyde à 5%, l'idoxuridine, l'inosine, le lévamisole, le peroxyde d'hydrogène à 40%, le mébutate d'ingénol, le pidotimod, la vitamine C, le PHMB crème, la polyphénone à 10-15%, ou encore le zinc sont des thérapeutiques n'apparaissant pas dans l'algorithme, soit en raison de leur inefficacité, soit en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable, soit en raison d'une indisponibilité en France (pas d'AMM et non disponible sur le marché français) et/ou en raison d'une littérature jugée insuffisante sur le sujet par le groupe de travail.

#### Prise en charge des populations spécifiques :

- Chez la personne enceinte, une clairance spontanée importante des infections à HPV est démontrée (10). L'abstention thérapeutique est donc une option possible à discuter avec les différents praticiens en charge de la patiente (dermatologue, sage-femme, médecin généraliste et gynécologue-obstétricien). Cependant un antécédent maternel de condylomes reste néanmoins le facteur de risque le plus important de papillomatose respiratoire chez l'enfant (20). Si la patiente présente un faible nombre de condylomes, un traitement par chirurgie, électrochirurgie, laser CO2 ou par cryothérapie sera à privilégier. Si les condylomes sont nombreux, un traitement par imiquimod sera utilisé en première ligne. À noter que l'imiquimod au 1<sup>er</sup> trimestre et en application intra vaginale doit être évité, par mesure de précaution. En effet, il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'imiquimod chez la femme enceinte. Néanmoins, les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et/ou le développement post-natal, en accord avec le résumé des

caractéristiques du produit. La podophyllotoxine est une alternative en seconde intention, recommandée par le CRAT, devant une étude récente danoise prouvant son innocuité sur le développement foetal (30).

En seconde ligne, un traitement par ALA PDT, en accord avec l'étude de Yang (28) et le TCA pourront être proposés.

- Les immunodéprimés, dont les personnes infectées par le VIH, sont traités de façon similaire à la population générale. Cependant, ces traitements sont souvent moins efficaces chez des patients présentant des condylomes plus nombreux et plus réfractaires.

L'observance des traitements antirétroviraux est primordiale, comme le démontre l'étude réalisée par Abramowitz et al. (29). La présence d'HPV oncogène étant plus fréquente chez ces patients et le risque de carcinome épidermoïde était plus élevé (26). Cependant, une fois le condylome présent, la diminution de la charge virale ne permet pas systématiquement chez les patients vivant avec le VIH+, une guérison des lésions (19). La biopsie cutanée avec analyse anatomopathologique doit être systématique au moindre doute clinique. Un examen clinique gynécologique et proctologique doit être régulièrement réalisé.

- En pédiatrie, les condylomes restent assez rares. L'abstention thérapeutique est une alternative envisageable en raison d'une clairance spontanée des condylomes plus élevée chez les enfants (de 75%) (8). Le risque de sévices sexuels doit être évalué, mais ne concernant que 10% des cas, son évaluation ne doit pas non plus entraîner une culpabilisation excessive des proches de l'enfant (22). Aucun traitement de l'algorithme n'a l'AMM dans la population pédiatrique et il convient de prendre en compte plus spécifiquement dans cette population la composante douloureuse des traitements envisagés et le contrôle de celle-ci.

#### Prise en charge des localisations spécifiques :

- Les condylomes péniens et vulvaires doivent être traités, en suivant l'algorithme de la population générale, car ils ne représentent pas de spécificités thérapeutiques.
- La prise en charge des condylomes cervicaux est à rapprocher de la prise en charge des lésions du col de l'utérus HPV-induites et ne sont pas traités dans cet argumentaire-
- Les condylomes vaginaux sont souvent diagnostiqués par les gynécologues, à l'aide d'un spéculum. Etant donné la localisation, les traitements auto-appliqués, comme l'imiquimod peuvent être employés à l'aide d'un tampon hygiénique ou périodique, comme réalisé dans l'étude de Holmes en 1999 pour le 5FU (14). La cryothérapie ou le laser CO2 sont également des alternatives possibles.
- Tous les condylomes anaux ou péri-anaux doivent bénéficier d'un avis proctologique, d'autant plus que si le pôle proximal de la lésion n'est pas visible (nécessité d'une anoscopie). Les traitements auto-appliqués peuvent être facilités à l'aide d'un suppositoire neutre. La cryothérapie, le laser CO2 ou l'électrochirurgie sont également des alternatives possibles dans cette localisation.
- Les condylomes urétraux peuvent être traités par de la podophyllotoxine à l'aide du bâtonnet fourni, ou de la cryothérapie avec une sonde coudée, ou encore du laser CO2. Si le pôle proximal d'un condylome urétral n'est pas visualisé, une prise en charge urologique par urétroscopie est préconisée.

#### Recommandations antérieures (cf tableau 1 page 34) :

Nos recommandations ont été comparées aux 4 dernières guidelines (des 5 dernières années) sur les traitements des condylomes à travers le tableau 1.

L'étude de Joly et al. (1) avait inclus 8 guidelines sur la prise en charge des condylomes. Seuls la podophyllotoxine, l'imiquimod, l'acide trichloracétique, la chirurgie, l'électrochirurgie, la cryothérapie et les

lasers étaient recommandés sur l'ensemble des recommandations. La recommandation du 5FU était très variable. La PDT apparaissait dans les recommandations mais sans positionnement franc sur son utilisation et sans préciser la ligne thérapeutique.

La combinaison de traitements est à l'origine d'avis divergents : elle n'est pas recommandée par Gilson et al. (12) (considérée comme sans fondement dans la littérature) mais recommandée par Carvalho et al. (mais de façon succincte, sans justification ou précision sur quels traitements).

Gross et al. en 2018 (13) recommandaient la bithérapie comprenant un traitement ablatif ou une chirurgie suivie d'imiquimod ou de sinécatechines.

O'Mahony et al. (11) proposaient pour les condylomes volumineux (définis comme rendant l'utilisation de TCA ou de cryothérapie impossible), une réduction de volume par imiquimod, puis une chirurgie, et une utilisation en post-opératoire également d'imiquimod pour prévenir les récurrences. Cette proposition originale était basée sur un essai unique (7) non randomisé, avec un protocole de 16 semaines de crème d'imiquimod avec élimination ultérieure des condylomes restants par chirurgie. Elle a montré un taux de récurrence beaucoup plus faible par rapport aux patients traités par chirurgie seule.

Nos recommandations proposent en première ligne l'utilisation de la bithérapie, avec cryothérapie associée en post-acte, à de la podophyllotoxine ou de l'imiquimod.

La cryothérapie et l'imiquimod 5% crème sont tous deux, indiqués par l'ensemble des guidelines récentes, et nos recommandations en première intention.

L'imiquimod à la concentration de 3,75% n'apparaît pas dans la plupart des guidelines, ainsi que dans nos recommandations, car nous avons choisi d'analyser uniquement la concentration supérieure, qui est la seule disponible en France (imiquimod 5%). Elle est indiquée en 2<sup>ème</sup> ligne par Gross et al (13), et en première intention par O'Mahony et al (11).

La podophyllotoxine 0,5% en solution est également indiquée en première intention. Dans la guideline de O'Mahony et al (11), ce traitement n'apparaît pas dans l'algorithme final car non disponible au Brésil, mais les recommandations indiquaient que ce traitement devait faire partie de l'arsenal thérapeutique.

La podophyllotoxine 0,15% crème n'apparaît pas dans la guideline de Gilson et al. (12) ni dans nos recommandations, car cette galénique n'existe pas en France. Elle est indiquée en 2<sup>ème</sup> intention par Gross et al (13), O'Mahony et al (11), et en première intention par Carvalho et al (21).

La podophyllin 20-25% solution est considérée comme obsolète, avec un mauvais rapport bénéfice-risque par Gross et al (13), et Gilson et al (12). Le travail de Carvalho et al (21) la place comme un traitement de première intention, sous réserve de son application par un médecin. Comme O'Mahony et al (11), nous ne citons pas ce traitement, étant donné son indisponibilité en France depuis de nombreuses années (remplacé par la podophyllotoxine).

La chirurgie, l'électrochirurgie ou TCA sont indiqués en première intention dans toutes les guidelines ; nous avons placé ces thérapeutiques plutôt en seconde intention dans nos recommandations (après l'échec de la bithérapie cryothérapie + imiquimod ou podophyllotoxine).

Le laser CO2 ou YAG est indiqué en première intention dans toutes les guidelines, sauf dans celle de Carvalho et al (21). Ce traitement ablatif est identifié en seconde intention dans nos recommandations.

Le 5FU crème à 5% est indiqué en seconde ligne pour Gross et al (13), Gilson et al (12) et nos recommandations. Il n'apparaît pas dans les autres guidelines.

La photothérapie dynamique apparaît uniquement comme une option en 2<sup>nd</sup>e ligne pour Gilson et al (12) et nos recommandations, elle est absente des autres guidelines. La littérature sur le sujet est majoritairement alimentée par des ECR chinois, dont les données sont difficiles à extraire, avec peu de données des équipes européennes ou américaines, avec des avis d'experts ayant un avis mitigé sur le sujet.

Le cidofovir 1% crème ou gel est contre-indiqué par la guideline de Gross et al (13), car considéré comme ayant un mauvais rapport bénéfice-risque, étant donné sa néphrotoxicité. Les autres guidelines ne l'ont pas mentionnée. Nous l'avons proposé en troisième ligne, n'ayant pas retrouvé dans la littérature ses données de toxicité sévère systémique, en tenant compte que ce traitement n'est pas commercialisé en France.



L'interféron alfa en intra-lésionnel ou topique est recommandé en seconde ligne par Gross et al. et Gilson et al (12). Il n'apparaît pas dans les autres guidelines en intralésionnel ou en systémique. Nos recommandations n'ont pas identifié de données suffisantes sur l'interféron alfa, avec une galénique topique non commercialisée en France. L'ensemble de notre bibliographie nous oriente à utiliser l'interféron bêta en intralésionnel ou en systémique, en troisième ligne. Gilson déconseille son utilisation en systémique. Les sinécatechines à 10-15% pommade sont recommandés en première intention, dans toutes les guidelines (sauf Carvalho et al. où ce traitement n'est pas cité). Devant son indisponibilité en France, nous ne le recommandons pas.

Le nitric-zinc complex est cité comme une option thérapeutique par O'Mahony et al (11) uniquement. Devant son indisponibilité en France, nous ne le recommandons pas.

O'Mahony et al (11) est la seule guideline qui s'est positionnée sur un chiffre précis, permettant d'opter pour tel ou tel traitement, avec un cut-off à 5 condylomes ano-génitaux, sans qu'une justification bibliographique n'ait été retrouvée.

Comme souligné par l'étude de Joly et al (1), la qualité méthodologique des recommandations du traitement local des condylomes ano-génitaux était très fluctuante, ce qui incite à la prudence concernant l'utilisation d'une guideline unique pour réaliser un choix thérapeutique.

#### Les médecins traitants et/ou généralistes sont régulièrement les premiers médecins sollicités dans le traitement des condylomes.

- Leurs rôles est d'effectuer de la prévention, avec une incitation à réaliser la vaccination HPV préventive, conformément au calendrier vaccinal.
- Ils peuvent débuter dans l'attente du plateau technique et/ou de la consultation avec le médecin spécialiste, un traitement par imiquimod ou podophyllotoxine, en première intention, en respectant les schémas d'administration.

Il n'existe pas d'étude, à notre connaissance, sur la prise en charge spécifique initiale en médecine de ville pour les condylomes.

Tableau 1 : Comparaisons entre les guidelines des 5 dernières années et nos recommandations dans le traitement des condylomes

Guidelines/ Traitement	Gross 2018	O'Mahony 2019	Gilson 2019	Carvalho 2020 (Brésilien)	Recommandations 2023
Cryothérapie	1ère intention	1ère intention (nombre de condylomes ≤ à 5)	1ère intention	1ère intention	1ère intention, en bithérapie*
Podophyllotoxine 0,5% solution	1ère intention	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	1ère intention	1ère intention (non disponible au Brésil)	1ère intention
Podophyllotoxine 0,15% crème	2ème ligne	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	Absence de recommandation	1ère intention	Absence de recommandation
Imiquimod 5% crème	1ère intention	1ère intention (nombre de condylomes > 5) , et après une technique ablatrice (prévenir la récurrence)	1ère intention	1ère intention	1ère intention, en bithérapie*
Imiquimod 3,75% crème	2ème ligne	1ère intention (condylomes > 5)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Absence de recommandation
Chirurgie	1ère intention	1ère intention (condylomes est ≤ 5)	1ère intention	1ère intention	2ème intention
Électrochirurgie	1ère intention	1ère intention (≤ 5)	1ère intention	1ère intention	2ème intention
Laser C02 / YAG	1ère intention	1ère intention (condylomes ≤ 5)	1ère intention	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	2ème intention

Acide trichloracétique (solution à 80-90%)	1ère intention	1ère intention : condylomes ≤ 5 (technique ablatif)	1ère intention	1ère intention (60-90%)	2ème intention
5-fluorouracile crème à 5%	2ème ligne	Absence de recommandation	2ème ligne	Absence de recommandation	2ème intention
Photothérapie dynamique	Absence de recommandation	Absence de recommandation	2ème ligne	Absence de recommandation	2ème intention
Cidofovir 1% crème ou gel	Non recommandé (Néphrotoxicité)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Absence de recommandation	3ème intention
Interféron IL *	Interféron alpha en topique ou IL en 2ème ligne	Absence de recommandation	Interféron alfa IL ou topique en 2ème ligne	Absence de recommandation	Alfa: non recommandé Bêta : recommandé en 3ème ligne en IL
Interféron systémique	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Non recommandé	Absence de recommandation	Bêta : recommandé en 3ème intention
Sinecatéchine 10 % pommade	1ère intention	1ère intention (condylomes > 5), et après une technique ablatif (également à 15%)	1ère intention	Absence de recommandation	Non recommandé (Indisponible en France)
Bithérapie	Recommandé : chirurgie/ttt ablatif puis imiquimod 5% ou sinecatéchine	Pour les grosses verrues (trop grosses pour TCA ou cryothérapie) : imiquimod puis chirurgie puis imiquimod en post-op	Non recommandé (absence de preuves suffisantes)	Recommandé, sans précision	*En 1ère intention cryothérapie + podophylotoxine ou imiquimod

Nitric-zinc Complex	Absence de recommandation	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Non recommandé (Indisponible en France)
Nombre de condylomes	Absence de recommandation	5 (pas de justificatif)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Absence de recommandation
Podophyllin 20-25% solution	Non recommandé (obsolète). Quercétine et kaempférol : mutagènes avec toxicité systémique	Absence de recommandation	Non recommandé	1ère intention (Solution à 10%-25%), appliqué par un médecin	Absence de recommandation

Tableau 1 : Comparaisons entre les guidelines des 5 dernières années et nos recommandations dans le traitement des condylomes

Guidelines/ Traitement	Gross 2018	O'Mahony 2019	Gilson 2019	Carvalho 2020 (Brésilien)	Recommandations 2024
Cryothérapie	1ère intention	1ère intention (nombre de condylomes $\leq$ à 5)	1ère intention	1ère intention	1ère intention, en bithérapie*
Podophyllotoxine 0,5% solution	1ère intention	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	1ère intention	1ère intention (non disponible au Brésil)	1ère intention
Podophyllotoxine 0,15% crème	2ème ligne	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	Absence de recommandation	1ère intention	Absence de recommandation
Imiquimod 5% crème	1ère intention	1ère intention (nombre de condylomes $>$ 5) , et après une technique ablatrice (prévenir la récurrence)	1ère intention	1ère intention	1ère intention, en bithérapie*
Imiquimod 3,75% crème	2ème ligne	1ère intention (condylomes $>$ 5)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Absence de recommandation
Chirurgie	1ère intention	1ère intention (condylomes $\leq$ 5)	1ère intention	1ère intention	2ème intention
Électrochirurgie	1ère intention	1ère intention ( $\leq$ 5)	1ère intention	1ère intention	2ème intention

Laser CO2 / YAG	1ère intention	1ère intention (condylo- lomes ≤ 5)	1ère intention	Option thérapeutique (pas dans l'algo- rithme)	2ème intention
Acide trichloracé- tique (solution à 80- 90%)	1ère intention	1ère intention : condy- lomes ≤ 5 (technique ablative)	1ère intention	1ère intention (60- 90%)	2ème intention
5-fluorouracile crème à 5%	2ème ligne	Absence de recomman- dation	2ème ligne	Absence de recom- mandation	2ème intention
Photothérapie dyna- mique	Absence de recomman- dation	Absence de recomman- dation	2ème ligne	Absence de recom- mandation	2ème intention
Cidofovir 1% crème ou gel	<b>Non recommandé</b> (Néphrotoxicité)	Absence de recomman- dation	Absence de recom- mandation	Absence de recom- mandation	3ème intention
Interféron IL *	Interféron alpha en to- pique ou IL en 2ème ligne	Absence de recomman- dation	Interféron alfa IL ou topique en 2ème ligne	Absence de recom- mandation	Alfa: non recommandé Bêta : recommandé en 3ème ligne en IL
Interféron systé- mique	Absence de recomman- dation	Absence de recomman- dation	<b>Non recommandé</b>	Absence de recom- mandation	Bêta : recommandé en 3ème intention
Sinecatéchines 10 % pommade	1ère intention	1ère intention (condy- lomes > 5) , et après une technique ablative (égale- ment à 15%)	1ère intention	Absence de recom- mandation	<b>Non recommandé</b> (Indisponible en France)

Bithérapie	Recommandé : chirurgie/ttt ablatif puis imiquimod 5% ou sinécatéchines	Pour les grosses verrues (trop grosses pour TCA ou cryothérapie) : imiquimod puis chirurgie puis imiquimod en post-op	Non recommandé (absence de preuves suffisantes)	Recommandé, sans précision	*En 1ère intention cryothérapie + podophyllotoxine ou imiquimod
Nitric-zinc Complex	Absence de recommandation	Option thérapeutique (pas dans l'algorithme)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Non recommandé (Indisponible en France)
Nombre de condylomes	Absence de recommandation	5 (pas de justificatif)	Absence de recommandation	Absence de recommandation	Absence de recommandation
Podophyllin 20-25% solution	Non recommandé (obsolète). Quercétine et kaempférol : mutagènes avec toxicité systémique	Absence de recommandation	Non recommandé	1ère intention (Solution à 10%-25%), appliqué par un médecin	Absence de recommandation

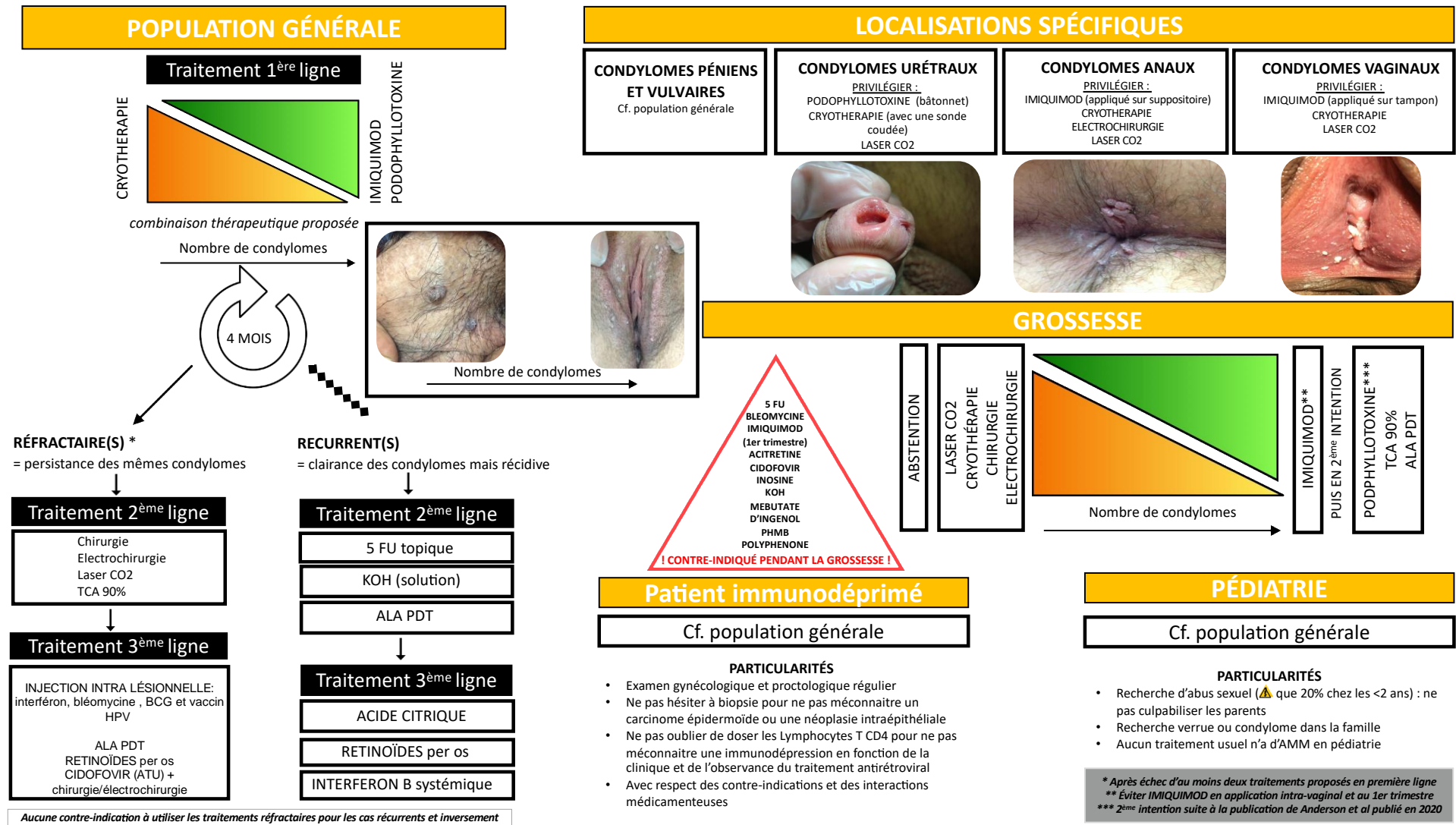
# Table des annexes

---

Annexe 1. Algorithme : Quelle est la prise en charge thérapeutique des condylomes ano-génitaux chez l'adulte immunocompétent, chez l'immunodéprimé, et chez la femme enceinte? 169



# Annexe 1. Algorithme : Quelle est la prise en charge thérapeutique des condylomes ano-génitaux chez l'adulte immunocompétent, chez l'immunodéprimé, et chez la femme enceinte?



# Références bibliographiques

1. Abacarian. "Abacarian H, Sharon N. The effectiveness of immunotherapy in the treatment of anal condyloma acuminatum. J Surg Res 1977;22:231-6.;
2. Abacarian. Long-term Effectiveness of the Immunotherapy of Anal Condyloma Acuminatum\*. 1982;
3. Abcarian H, Smith D, Sharon N. The immunotherapy of anal condyloma acuminatum. Diseases of the colon and rectum. 1976;19(3):237-44.
4. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sexually transmitted diseases.1993;20(6):344-5.
5. Akhavan S, Mohammadi SR, Modarres Gillani M, Mousavi AS, Shirazi M. Efficacy of combination therapy of oral zinc sulfate with imiquimod, podophyllin or cryotherapy in the treatment of vulvar warts. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;40(10):2110-3.
6. Alfonso. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el 5-fluorouracilo tópico y la criocirugía. 2009;
7. Alfonso. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el ácido tricloroacético solo y el ácido tricloroacético asociado al levamisol. 2009;
8. Alfonso Trujillo I, Castillo Martínez JA, Cruz León Y, Aparicio Polanco M, Gutiérrez Rojas ÁR. Efficacy and safety of pegylated interferon, associated with cryosurgery in condylomata acuminata. Piel. 2021;36(6):365-70.
9. Anggraini I, Hoemardani A, Nilasari H, Indriatmi W. Randomized controlled trial of 1% and 5% 5-fluorouracil compared to 90% trichloroacetic acid for anogenital wart treatment. Sexually Transmitted Infections. 2019;95:A170-1.
10. Anggraini I, Hoemardani AS, Nilasari H, Indriatmi W. Randomised controlled trial of 1% and 5% 5-fluorouracil creams compared with 90% trichloroacetic acid solution for anogenital wart treatment. International Journal of STD and AIDS. 2020;31(9):849-58.
11. Ankerst DP, Diepolder H, Horster S. Topical treatment of anogenital human papillomavirus infection in male patients. Future Virology. 2009;4(6):531-41.
12. Ardébol SB, Guarino MF, Gómez JIE, Del Salado MR, Millán GG, Laguna EV, et al. Efficacy of treatment of genital warts with Veregen in daily practice. International Journal of STD and AIDS. 2015;26(11):52-3.
13. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical Imiquimod 5% Cream in External Anogenital Warts: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The Journal of Dermatology. 2004;31(8):627-31.
14. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Morrison GD, Pattman RS, Watson PG, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. Genitourinary medicine. 1994;70(6):389-93.
15. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Blaakaer J, Correa MA, Falk L, et al. Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts. Genitourinary medicine. 1996;72(2):103-7.
16. Azizjalali M, Ghaffarpour G, Mousavifard B. CO(2) Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT). Iranian journal of microbiology. 2012;4(4):187-90.
17. Badawi A, Shokeir HA, Salem AM, Soliman M, Fawzy S, Samy N, et al. Treatment of genital warts in males by pulsed dye laser. Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology. 2006;8(2):92-5.
18. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tyring SK, Edwards L, et al. Imiquimod 3.75 cream applied daily to treat anogenital warts: Combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2011;.
19. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. BMJ open. 2019;9(10):e027765.
20. Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EM. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. The Cochrane database of systematic reviews. 2010;(4):CD006562.
21. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Perrone L, Pintus C, Mancuso S. Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. Obstetrics and gynecology. 1989;74(3 Pt 1):393-7.
22. Bertolotti A, Milpied B, Dupin N, Bouscarat F, Thiebaut R, Derancourt C. IST-02 - Systematic review with meta-analysis of the therapeutic effect of cryotherapy on anogenital condylomas. Medecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2016;46(4):72.
23. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. sept 2017;77(3):518-26.
24. Bertolotti A, Ferdynus C, Milpied B, Dupin N, Huiart L, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-Immunocompromised Adults: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Dermatology and Therapy. 1 avr 2020;10(2):249-62.
25. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Cabié A, Dupin N, Derancourt C. Local management of anogenital warts in immunocompetent adults: Systematic review and pooled analysis of randomized-controlled trial data. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(5):1203-4.
26. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Dupin N, Cabié A, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-immunocompromised Adults: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. Dermatology and Therapy. 2019;9(4):761-74.
27. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien AE, Illeman M, Artman NN, Thisted RA, et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. Lancet (London, England). 1989;1(8642):831-4.
28. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). Journal of the American Academy of Dermatology. 1998;38(2 Pt 1):230-9.
- 29.

- Beutner KR, Tying SK, Trofatter Jr KF, Douglas Jr JM, Spruance S, Owens ML, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42(4):789-94.
30. Bilensoy. A double-blind placebo-controlled study of 5-fluorouracil:cyclodextrin complex loaded thermosensitive gel for the treatment of HPV induced condyloma. 2011;
31. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan D, Pappas P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(5):1081-9.
32. Bornstein J, Pascal B, Zarfati D, Goldshmid N, Abramovici H. Recombinant human interferon-beta for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. *International journal of STD & AIDS*. 1997;8(10):614-21.
33. Bouscarat F, Pelletier F, Fouéré S, Janier M, Bertolotti A, Aubin F. External genital warts (condylomata). *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2016;143(11):741-5.
34. Buzzá HH, Stringasci MD, de Arruda SS, Crestana RHS, de Castro CA, Bagnato VS, et al. HPV-induced condylomata acuminata treated by Photodynamic Therapy in comparison with trichloroacetic acid: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021;35.
35. C. QUÉREUX. Condylomes génitaux, reco CNGOF 2007.
36. Camargo CL de A, Belda Junior W, Fagundes LJ, Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89(2):236-40.
37. Cardamakis EK, Kotoulas IG, Dimopoulos DP, Stathopoulos EN, Michopoulos JT, Tzougounis VA. Comparative study of systemic interferon alfa-2a with oral isotretinoin and oral isotretinoin alone in the treatment of recurrent condylomata acuminata. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1996;258(1):35-41.
38. Chamseddin BH, Agim NG, Jarin J, Wilson EE, Mir A. Therapy for anogenital verrucae in preadolescent children with topical and systemic treatment. *Pediatric Dermatology*. 1 sept 2019;36(5):623-7.
39. Chen H, Li J, Fu J, Lina H. Interferon for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4). Disponible sur: [http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/article/CD007993/pdf\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/article/CD007993/pdf_fs.html)
40. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs. CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata, a randomized clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(3):516-20.
41. Ciccicarese G, Drago F, Granger C, Parodi A. Efficacy Assessment of a Topically Applied Nitric-Zinc Complex Solution for the Treatment of External Ano-genital Warts in 100 Patients. *Dermatology and Therapy*. 2019;9(2):327-35.
42. Claesson. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. 1996;
43. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, Wyndaele J, De Clercq E, Geboes K. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(8):1103-8; discussion 1108-9.
44. Culton DA, Morrell DS, Burkhardt CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatric annals*. 2009;38(7):368-72.
45. Davidson-Parker. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. 1988;
46. Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C, Harris JR, McMillan A, Radcliffe KW, et al. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. *International journal of STD & AIDS*. 1997;8(10):622-8.
47. Douglas JM Jr, Eron LJ, Judson FN, Rogers M, Alder MB, Taylor E, et al. A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *The Journal of infectious diseases*. 1990;162(1):52-9.
48. Du J, Lu XN, Li F, Wang DQ, Xu M, Sun Y, et al. Comparison between photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid and CO2 laser therapy in the treatment of cervical condylomata acuminata: A randomized controlled trial. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 30 2015;8(7):11342-6.
49. Duus BR, Philipsen T, Christensen JD, Lundvall F, Søndergaard J. Refractory condylomata acuminata: a controlled clinical trial of carbon dioxide laser versus conventional surgical treatment. *Genitourinary medicine*. févr 1985;61(1):59-61.
50. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Archives of dermatology*. janv 1998;134(1):25-30.
51. Elmaadawy EH, Shams SS, Hegab DS, Zaki RA. Pulsed-dye laser versus intralesional *Candida albicans* antigen injection in treatment of genital warts. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2019;28(1):21-6.
52. Eron LJ, Alder MB, O'Rourke JM, Rittweger K, DePamphilis J, Pizzuti DJ. Recurrence of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemically administered interferon. *Genitourinary medicine*. 1993;69(2):91-3.
53. Eron LJ, Judson F, Tucker S, Prawer S, Mills J, Murphy K, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *The New England journal of medicine*. 1986;315(17):1059-64.
54. Fayed ST, Amer M, Ammar E, Salam MA. Local BCG injection administered to patients with flat condyloma of the cervix. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;107(3):253-4.
55. Feng C, Li W, Wang X, Zhang H, Si L, Chen Z, et al. A systematic review evaluating the efficacy and safety of a combination of ablative treatment and self administered treatment versus ablative treatment alone for external anogenital warts. *International journal of dermatology*. 2020;59(10):1210-6.
56. Ferenczy A. Comparison of 5-fluorouracil and CO2 laser for treatment of vaginal condylomata. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(6):773-8.
- 57.

- Ferenczy A. Immune response modifiers: Imiquimod. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;18(SUPPL. 2):76-8.  
58.
- Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, Wright TC Jr, Richart RM. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *Journal of gynecologic surgery*. 1995;11(1):41-50.  
59.
- Firooz A, Hosseini H, Izadi Firouzabadi L, Nassiri Kashani M, Nasrollahi SA. The efficacy and safety of other cryotherapy compounds for the treatment of genital warts: a randomized controlled trial. *The Journal of dermatological treatment*. 2019;30(2):176-8.  
60.
- Fleshner PR, Freilich MI. Adjuvant interferon for anal condyloma. A prospective, randomized trial. *Diseases of the colon and rectum*. 1994;37(12):1255-9.  
61.
- Friedman-Kien A. Management of condylomata acuminata with Alferon N injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(4 Pt 2):1359-68.  
62.
- Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M, Growdon W, Badiak H, Bradstreet PW, et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *Jama*. 1988;259(4):533-8.  
63.
- Gabriel G, Thin RN. Treatment of anogenital warts. Comparison of trichloroacetic acid and podophyllin versus podophyllin alone. *The British journal of venereal diseases*. 1983;59(2):124-6.  
64.
- Gentile G, Formelli G, Busacchi P, Pelusi G. Systemic interferon therapy for female florid genital condylomata. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1994;21(3):198-202.  
65.
- Georgala S. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo controlled trial. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(3):216-8.  
66.
- Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala C, Rigopoulos D. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(9):1088-91.  
67.
- Gilson. UK National Guidelines on the Management of Anogenital Warts 2015.  
68.
- Gilson RJC, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJN. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sexually Transmitted Infections*. 2009;85(7):514-9.  
69.
- Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(8):1644-53.  
70.
- Gilson RJC, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. *Aids*. 1999;13(17):2397-404.  
71.
- Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourinary medicine*. 1987;63(6):390-2.  
72.
- Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (Aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35(4):346-51.  
73.
- Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, Berman NR, Precop SL, Elswick RK Jr. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(5):735-9.  
74.
- Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(11).  
75.
- Gross. *Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre*. 2007;  
76.
- Gross. S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus – anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). 2018;  
77.
- Gross G. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon® E in the treatment of external genital warts. 2007;  
78.
- Gross G, Rogozinski T, Schöfer H, Jabłońska S, Roussaki A, Wöhr C, et al. Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: Results of a placebo-controlled double-blind study in 120 patients. *Dermatology*. 1998;196(3):330-4.  
79.
- Gross G, Roussaki A, Baur S, Wiegand M, Mescheder A. Systemically administered interferon alfa-2a prevents recurrence of condylomata acuminata following CO2-laser ablation. The influence of the cyclic low-dose therapy regimen. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled clinical trial. *Genitourinary medicine*. 1996;72(1):71.  
80.
- Guenther ST, McFalda W, Tate M, Eads K, D'Arnaud P, Rieger J, et al. Phase II safety and efficacy of VP-102, a drug-device combination product containing cantharidin (0.7% w/v), for the treatment of external genital warts (CARE-1). *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. mai 2021;14(5 SUPPL 1):S17-8.  
81.
- Guerra B, Perino A, Polatti F, Scala M. Pidotimod in the management of vulvar papillomatosis: double-blind clinical trial versus placebo. *American journal of therapeutics*. 1998;5(3):147-52.  
82.
- Gupta S, Dar L, Kumar P, Sharma V, Verma K, Dwivedi SN. Efficacy and safety of intralesional (IL) injection of mycobacterium w Vaccine Vs. Imiquimod Cream in the treatment of anogenital warts: A double blind randomised trial. *Sexually Transmitted Infections [Internet]*. juill 2013;89. Disponible sur: [http://sti.bmj.com/content/89/Suppl\\_1/A45.1.abstract?sid=c4ecd88a-2032-4936-97fc-7d9d1bf24723](http://sti.bmj.com/content/89/Suppl_1/A45.1.abstract?sid=c4ecd88a-2032-4936-97fc-7d9d1bf24723)  
83.
- Handley JM, Horner T, Maw RD, Lawther H, Dinsmore WW. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourinary medicine*. 1991;67(4):297-302.  
84.
- Hasumi K. A trial of topical idoxuridine for vulvar condyloma acuminatum. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1987;94(4):366-8.  
85.
- Hatch KD, Bart BJ, Hansen RC, Millikan LE, Reichman RC, Berman B. Evaluation of interferon alpha2 (SCH 30500) in the treatment of condyloma acuminatum. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery*. 1988;4(3):187-96.  
86.
- Holmes MM, Weaver li SH, Vermillion ST. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 5-fluorouracil for the treatment of cervicovaginal human papillomavirus. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 1999;7(4):186-9.

87. Hu S, Yang Y, Jiang B, Su D, Zhang L, Huang Z, et al. Treatment of condyloma acuminatum using the combination of laser ablation and ALA-PDT. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2019;25:193-6.
88. Işik S, Koca R, Sarici G, Altinyazar HC. A comparison of a 5% potassium hydroxide solution with a 5-fluorouracil and salicylic acid combination in the treatment of patients with anogenital warts: a randomized, open-label clinical trial. International journal of dermatology. 2014;53(9):1145-50.
89. Jahromi BN, Razezghi M, Dastgheib L, Fazelzadeh A, Miri A, Vakili S, et al. Formaldehyde 5% in Flexible Collodion Compared to Cryotherapy for Treatment of Female Genital Warts: A Randomized Clinical Trial. Indian journal of dermatology. 2022;67(4):478.
90. Jardine D, Lu J, Pang J, Palmer C, Tu Q, Chuah J, et al. A randomized trial of immunotherapy for persistent genital warts. Human vaccines & immunotherapeutics. 2012;8(5):623-9.
91. Jung JM, Jung CJ, Lee WJ, Won CH, Lee MW, Choi JH, et al. Topically applied treatments for external genital warts in nonimmunocompromised patients: a systematic review and network meta-analysis. British Journal of Dermatology. 2020;183(1):24-36.
92. Kaur N, Boparai AS, Kumar S, Brar BK, Bano R, Singh O. Comparative evaluation of therapeutic efficacy and safety of 40% hydrogen peroxide versus 80% of trichloroacetic acid in genital warts. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2022;12(12):2081-5.
93. Keay S, Teng N, Eisenberg M, Story B, Sellers PW, Merigan TC. Topical interferon for treating condyloma acuminata in women. The Journal of infectious diseases. 1988;158(5):934-9.
94. Khondker L. Safety profile of imiquimod vs. cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. oct 2020;30(4):623-30.
95. Kim CJ, Campbell SP, Allkanjari A, Lentz AC. Update on the Medical and Surgical Management of Urethral Condyloma. Sexual Medicine Reviews. 2022;10(2):240-54.
96. Kimberly A. Workowski. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines ; 2015.
97. Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F, Drake S, Lacey C, Bingham JS. An open, comparative, study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. International journal of STD & AIDS. 1993;4(4):194-9.
98. Kingston M. How to manage children with anogenital warts. 2016; 99.
99. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. The American journal of medicine. 1990;88(5):465-9.
100. Kokelj F, Stinco G, Torsello P. Efficacy of intramuscular interferon- $\beta$  in reducing relapses in the treatment of male patients with condylomata acuminata. Journal of Dermatological Treatment. mars 1996;7(1):7-9.
101. Komericki P, Akkic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. Sexually Transmitted Diseases. mars 2011;38(3):216-8.
102. komericki. Pulsed dye laser traitement of genital warts. 2006; 103.
- Krebs HB. Combination of laser plus 5-fluorouracil for the treatment of extensive genital condylomata acuminata. Lasers in Surgery and Medicine. 1988;8(2):135-8.
104. Krebs HB. Treatment of extensive vulvar condylomata acuminata with topical 5-fluorouracil. Southern medical journal. 1990;83(7):761-4.
105. Kumar P, Dar L, Saldiwal S, Varma S, Datt Upadhyay A, Talwar D, et al. Intralesional injection of Mycobacterium w vaccine vs imiquimod, 5%, cream in patients with anogenital warts a randomized clinical trial. JAMA Dermatology. 1 oct 2014;150(10):1072-8.
106. Larsen HK, Banzhaf CA, Thomsen SF, Gormsen M, Schopf RE, Haedersdal M. An exploratory, prospective, open-label trial of ingenol mebutate gel 0.05% for the treatment of external anogenital warts. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32(5):825-31.
107. Lassus. comparison of podophyllotoxin and podophyllin in treatment of genital warts. 1987;
108. Liang J, Lu XN, Tang H, Zhang Z, Fan J, Xu JH. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2009;25(6):293-7.
109. Liu. CO2 laser plus PDT therapie versus CO2 laser in treatment of condyloma acuminatum. A randomized comparative study. 2012;
110. Lotfabadi P, Maleki F, Gholami A, Yazdanpanah MJ. Liquid nitrogen cryotherapy versus 70% trichloroacetic acid in the treatment of anogenital warts: A randomized controlled trial. Iranian Journal of Dermatology. 2016;18(4):151-5.
111. Loureiro WR, Cação FM, Belda W Jr, Fagundes LJ, Romiti R. Treatment of genital warts in men with potassium hydroxide. The British journal of dermatology. 2008;158(1):180-1.
112. Mahajan BB, Tilak Raj R, Kumar R. A comparative evaluation of therapeutic efficacy and safety of the cryotherapy (liquid nitrogen) with topical 20% podophyllin v/s intralesional bleomycin with topical 5% placentrex gel in the treatment of condyloma acuminata. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2014;7(1):36-42.
113. Malison MD, Morris R, Jones LW. Autogenous vaccine therapy for condyloma acuminatum. A double-blind controlled study. The British journal of venereal diseases. févr 1982;58(1):62-5.
114. Marelli G, Papaleo E, Origoni M, Caputo L, Ferrari A. Polyhexamethylene biguanide for treatment of external genital warts: A prospective, double-blind, randomized study. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2005;9(6):369-72.
115. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. Sexually transmitted diseases. juin 2001;28(6):343-6.
116. Mendelson J, Ferenczy A, Arseneau J, Dascal A, Eiley S, Frazer I, et al. Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic interferon- $\alpha$ 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. Journal of Infectious Diseases. 1993;167(4):824-9.
117. Meng X, Li Y, Luan H, Shi X. Therapeutic effect of photodynamic therapy combined with imiquimod in the treatment of anal

- condyloma acuminatum and its effect on immune function. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(5):3909-12. 118.
- Metaweia B, El-Nashar AR, Kamel I, Kassem W, Shamloul R. Application of viable bacille Calmette-Guérin topically as a potential therapeutic modality in condylomata acuminata: A placebo-controlled study. *Urology*. 2005;65(2):247-50. 119.
- Mi X, Chai W, Zheng H, Zuo YG, Li J. A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2011;27(4):176-80. 120.
- Mistrangelo M, Cornaglia S, Pizzio M, Rimonda R, Gavello G, Dal Conte I, et al. Immunostimulation to reduce recurrence after surgery for anal condyloma acuminata: A prospective randomized controlled trial. *Colorectal Disease*. 2010;12(8):799-803. 121.
- Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourinary medicine*. oct 1986;62(5):352-5. 122.
- Monsonogo J, Cessot G, Ince SE, Galazka AR, Abdul-Ahad AK. Randomised double-blind trial of recombinant interferon-beta for condyloma acuminatum. *Genitourinary medicine*. 1996;72(2):111-4. 123.
- Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D. Imiquimod for the treatment of genital warts: A quantitative systematic review. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 5 juin 2001;1. Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/1/3> 124.
- Mousavi ZB, Mehrabian A, Golfakhrabadi F, Namjoyan F. A clinical study of efficacy of garlic extract versus cryotherapy in the treatment of male genital wart. *Dermatologica Sinica*. déc 2018;36(4):196-9. 125.
- Murray ML, Meadows J, Doré CJ, Copas AJ, Haddow LJ, Lacey C, et al. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (HIPvac trial). *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):125. 126.
- Nath. Comparison of podophyllin and trichloroacetic acid for the treatment of genital warts. 1990; 127.
- Newton Sergio de Carvalho. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection. 2020; 128.
- Nieminen P, Aho M, Lehtinen M, Vesterinen E, Vaheri A, Paavonen J. Treatment of genital HPV infection with carbon dioxide laser and systemic interferon alpha-2b. *Sexually transmitted diseases*. 1994;21(2):65-9. 129.
- Nofal E, Emam S, Aldesoky F, Ghonemy S, Adelshafy A. Intralesional bivalent human papilloma virus vaccine as a treatment for anogenital warts versus topical podophyllin resin 25%: A pilot study. *Dermatologic Therapy*. mai 2022;35(5). 130.
- Nofal A, Alakad R. Intralesional immunotherapy for the treatment of anogenital warts in pediatric population. *The Journal of dermatological treatment*. mars 2022;33(2):1042-6. 131.
- O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2019;33(6):1006-19. 132.
- Olmos L, Vilata J, Rodríguez Pichardo A, Lloret A, Ojeda A, Calderón MD. Double-blind, randomized clinical trial on the effect of interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. *International journal of STD & AIDS*. 1994;5(3):182-5. 133.
- Olsen EA, Kelly FF, Vollmer RT, Buddin DA, Weck PK. Comparative study of systemic interferon alfa-n1 and isotretinoin in the treatment of resistant condylomata acuminata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(6):1023-30. 134.
- On SCJ, Linkner RV, Haddican M, Yaroshinsky A, Gagliotti M, Singer G, et al. A single-blinded randomized controlled study to assess the efficacy of twice daily application of sinecatechins 15% ointment when used sequentially with cryotherapy in the treatment of external genital warts. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014;13(11):1400-5. 135.
- Oren-Shabtai M, Snast I, Lapidoth M, Sherman S, Noyman Y, Mimouni D, et al. Topical and Systemic Retinoids for the Treatment of Genital Warts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2021;237(3):389-95. 136.
- Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients: *AIDS*. 2002;16(3):447-50. 137.
- Ormerod AD, Van Voorst Vader PC, Majewski S, Vanscheidt W, Benjamin N, Van Der Meijden W. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of 3 dose regimens of topical sodium nitrite with citric acid in patients with anogenital warts: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 2015;151(8):854-61. 138.
- Othman NE, Safan FA, State AF, El-Desoky MM, El\_kamel MF. Immunotherapy For The Treatment Of Female Anogenital Wart With Purified Protein Derivative And Measles Mumps Rubella Vaccine: A Comparative Clinical And Immunological Study. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 1 janv 2023;640-9. 139.
- Padhiar Bela B, Karia Umesh K, Aggarwal R, Shah Bela J, Bilimoria F.E. A comparative study of efficacy of imiquimod 5% versus podophyllin 20% in treatment of external anogenital warts. *Indian J Sex transm Dis* 2006; Vol.27 No.2,67. 140.
- Petersen CS, Bjerring P, Larsen J, Blaakaer J, Hagdrup H, From E, et al. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. *Genitourinary medicine*. avr 1991;67(2):99-102. 141.
- Pontini P, Mastorino L, Gaspari V, Granger C, Ramoni S, Delmonte S, et al. A Multicentre, Randomised Clinical Trial to Compare a Topical Nitrozinc® Complex Solution Versus Cryotherapy for the Treatment of Anogenital Warts. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(5):1063-73. 142.
- Puviani M, Galluzzo M, Talamonti M, Mazzilli S, Campione E, Bianchi L, et al. Efficacy of sinecatechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO2 ablative therapy: The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): a randomized, masked outcome assessment, multicenter trial. *International Journal of STD and AIDS*. 2019;30(2):131-6. 143.
- Ramos MC. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: infections that cause genital ulcers. 144.
- Recanati MA, Kramer KJ, Maggio JJ, Chao CR. Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: A pilot randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2018;45(3):383-6. 145.
- Reichel RP, Fitz R, Neumann R, Pohl-Markl H, Pichler E, Hoffer Z, et al. Clinical study with recombinant interferon gamma versus

- interferon alpha-2c in patients with condylomata acuminata. *International journal of STD & AIDS*. 1992;3(5):350-4. 146.
- Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, Greisberger C, Tyring S, Miller L, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1988;108(5):675-9. 147.
- Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, Brown D, Mattison HR, Bailey-Farchione A, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferon-alpha preparations administered parenterally: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of infectious diseases*. 1990;162(6):1270-6. 148.
- Reid R, Greenberg MD, Pizzuti DJ, Omoto KH, Rutledge LH, Soo W. Superficial laser vulvectomy. V. Surgical debulking is enhanced by adjuvant systemic interferon. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(3):815-20. 149.
- Reyna-Rodríguez IL, Chavez-Alvarez S, Garza-Rodríguez V, Franco-Marquez R, Gonzalez-Martinez G, Ocampo-Candiani J, et al. Cryotherapy plus low-dose oral isotretinoin vs cryotherapy only for the treatment of anogenital warts: a randomized clinical trial. *Archives of Dermatological Research*. 2021;313(10):815-27. 150.
- Rockley PF, Tyring SK. Interferons alpha, beta and gamma therapy of anogenital human papillomavirus infections. *Pharmacology & therapeutics*. févr 1995;65(2):265-87. 151.
- Rosen T, Nelson A, Ault K. Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis*. 2015;96(4):277-82. 152.
- Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sexually transmitted diseases*. 2003;30(2):124-8. 153.
- Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *European Journal of Dermatology*. 2006;16(6):642-8. 154.
- Schonfeld A, Nitke S, Schattner A, Wallach D, Crespi M, Hahn T, et al. Intramuscular human interferon-beta injections in treatment of condylomata acuminata. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8385):1038-42. 155.
- Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(6 Pt 1):1407-16. 156.
- Shahidi Dadras M, Bizaval Z, Hoormand M, Mozafari N. Ingenol Mebutate Gel 0.05% in the Treatment of Anogenital Warts: A Prospective Controlled Trial Comparing It With Topical Podophyllin Solution 25. *Sexually transmitted diseases*. 2020;47(5):338-43. 157.
- Shahidi-Dadras M, Gholizadeh N, Dadkhahfar S, Gheisari M, Heydarifakher P, Moslemi Haghighi S, et al. A comparative study of intralesional bleomycin versus cryotherapy in the treatment of condyloma acuminata. *International Journal of STD and AIDS*. 2021;32(14):1347-53. 158.
- Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *International Journal of STD and AIDS*. 2007;18(6):365-8. 159.
- Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *The British journal of venereal diseases*. août 1981;57(4):273-4. 160.
- Sinclair KA, Woods CR, Sinal SH. Venereal warts in children. *Pediatrics in review*. 2011;32(3):115-21; quiz 121. 161.
- Snoeck R. Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Cidofovir Topical Gel for the Treatment of Patients with Human Papillomavirus Infection. 2001; 162.
- Stefanaki C, Fasoulaki X, Kouris A, Caroni C, Papagianaki K, Mavrogianni P, et al. A randomized trial of efficacy of beta-sitosterol and its glucoside as adjuvant to cryotherapy in the treatment of anogenital warts. *Journal of Dermatological Treatment*. 1 avr 2015;26(2):139-42. 163.
- Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, Hagjivassiliou M, Nicolaidou E, Panagiotopoulos A, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *International Journal of STD and AIDS*. 2008;19(7):441-4. 164.
- Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon® E in the treatment of external genital and perianal warts: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(6):1329-38. 165.
- Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourinary medicine*. 1990;66(1):16-9. 166.
- Strand A, Brinkeborn RM, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourinary medicine*. 1995;71(6):387-90. 167.
- Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. *Sexually transmitted diseases*. 2021;48(6):403-9. 168.
- Swinehart JM, Skinner RB, McCarty JM, Miller BH, Tyring SK, Corey A, et al. Development of intralesional therapy with fluorouracil/adrenaline injectable gel for management of condylomata acuminata: two phase II clinical studies. *Genitourinary medicine*. 1997;73(6):481-7. 169.
- Syed TA, Ahmadpour OA. Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *International journal of STD & AIDS*. 1998;9(12):769-72. 170.
- Syed TA, Cheema KM, Khayyami M, Ahmad SA, Ahmad SH, Ahmad S. Human leukocyte interferon-alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo controlled, double-blind, comparative study. *Dermatology*. 1995;191(2):129-32. 171.
- Syed TA, Khayyami M, Kriz D, Svanberg K, Kahlon RC, Ahmad SA. Management of genital warts in women with human leukocyte interferon-alpha vs. podophyllotoxin in cream: a placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 1995;73(5):255-8. 172.
- Syed TA, Lundin S, Cheema KM, Kahlon BM, Cheema R, Ahmad SA, et al. Human leukocyte interferon-alpha in cream, for the treatment of genital warts in Asian women: a placebo-controlled, double-blind study. *The Clinical investigator*. 1994;72(11):870-3. 173.
- Szeimies RM, Schleyer V, Moll I, Stocker M, Landthaler M, Karrer S. Adjuvant photodynamic therapy does not prevent recurrence of condylomata acuminata after carbon dioxide laser ablation - A phase III, prospective, randomized, bicentric, double-blind study. *Dermatologic Surgery*. 2009;35(5):757-64. 174.
- Tabari ST, Javadian M, Barat S. The efficacy of podophyllin 20% and trichloroacetic acid %30 in the treatment of genital wart. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2010;1(1):16-9.

175.  
Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, et al. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *The British journal of dermatology*. 2010;162(1):176-84.  
176.  
Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1371-9.  
177.  
Trizna Z, Evans T, Bruce S, Hatch K, Tyring SK. A randomized phase II study comparing four different interferon therapies in patients with recalcitrant condylomata acuminata. *Sexually transmitted diseases*. 1998;25(7):361-5.  
178.  
Tsambaos D, Georgiou S, Monastirli A, Sakkis TH, Sagriotis A, Goerz G. Treatment of condylomata acuminata with oral isotretinoin. *Journal of Urology*. 1997;158(5):1810-2.  
179.  
Tu P, Zhang H, Zheng H, Gu H, Xu J, Tao J, et al. 5-Aminolevulinic photodynamic therapy versus carbon dioxide laser therapy for small genital warts: A multicenter, randomized, open-label trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(3):779-81.  
180.  
Tyring S, Edwards L, Cherry LK, Ramsdell WM, Kotner S, Greenberg MD, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Archives of dermatology*. 1998;134(1):33-8.  
181.  
Tyring SK, Rosen T, Berman B, Stasko N, Durham T, Maeda-Chubachi T. A Phase 2 Controlled Study of SB206, a Topical Nitric Oxide-Releasing Drug for Extragenital Wart Treatment. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 1 oct 2018;17(10):1100-5.  
182.  
Vance JC, Bart BJ, Hansen RC, Reichman RC, McEwen C, Hatch KD, et al. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. *Archives of dermatology*. 1986;122(3):272-7.  
183.  
Vandepapelière P, Barrasso R, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Wettendorff M, Stanberry LR, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: Infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;192(12):2099-107.  
184.  
Vanhootehem O, Müller G, de la Brassinne M. Anogenital condylomata in the children. *Practice guidelines for a medical expertise*. *Revue medicale de Liege*. 2007;62(3):151-4.  
185.  
Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Cantell K. Treatment of vaginal flat condyloma with interferon cream. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8369):157.  
186.  
von Krogh G, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study. *Sexually transmitted diseases*. 1992;19(3):170-4.  
187.  
von Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourinary medicine*. 1994;70(2):105-9.  
188.  
Wallin J. 5-Fluorouracil in the treatment of penile and urethral condylomata acuminata. *The British journal of venereal diseases*. août 1977;53(4):240-3.  
189.  
Ward KA, Armstrong KD, Maw RD, Winther MD, Gilbert SJA, Dinsmore WW. A pilot study to investigate the treatment of anogenital warts with Topical Lithium Succinate cream (8% lithium succinate, 0.05% zinc sulphate). *International Journal of STD and AIDS*. 1997;8(8):515-7.  
190.  
Weismann. *Treatment of condyloma acuminatum with 0.5% 5FU solution*. 1982;  
191.  
Welander CE, Homesley HD, Smiles KA, Peets EA. Intralesional interferon alfa-2b for the treatment of genital warts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):348-54.  
192.  
Werner RN, Westfichtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: A systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*. 2017;93(3):155-61.  
193.  
Werner RN, Westfichtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sexually Transmitted Infections*. 2017;93(8):543-50.  
194.  
Westfichtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections*. 2018;94(1):21-9.  
195.  
Wiltz OH, Torregrosa M, Wiltz O. Autogenous vaccine: the best therapy for perianal condyloma acuminata? *Diseases of the colon and rectum*. 1995;38(8):838-41.  
196.  
Xu J, Xiang L, Chen J, He Q, Li Q, Li J, et al. The combination treatment using CO2 laser and photodynamic therapy for HIV seropositive men with intraanal warts. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013;10(2):186-93.  
197.  
Yaghoobi R, Jalal Lotfi S, Pazyar N, Kazerouni A. Comparison of efficacy of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of male genital wart: a randomized clinical trial. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2014;149(1):149-50.  
198.  
Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology*. 2006;213(3):218-23.  
199.  
Yang CJ, Liu SX, Liu JB, Wang ZY, Luo DF, Zhang GL, et al. Holmium laser treatment of genital warts: An observational study of 1500 cases. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008;88(2):136-8.  
200.  
Yang J, Pu Y guo, Zeng Z ming, Yu Z jian, Huang N, Deng Q wen. Interferon for the treatment of genital warts: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 21 sept 2009;9:156.  
201.  
Yang LJ, Zhu DN, Dang YL, Zhao X. Treatment of condyloma acuminata in pregnant women with cryotherapy combined with proanthocyanidins: Outcome and safety. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;11(6):2391-4.  
202.  
Yang Y, Zhang Y, Zou X, Guo X, Lin H. Perspective clinical study on effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) in treating condylomata acuminata in pregnancy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2019;25:63-5.  
203.  
Ying Z, Li X, Dang H. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients: a meta-analysis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2013;29(3):149-59.  
204.  
Yüksekdağ S, Fırat A, Ünal E. The outcome of combined electrofulguration and surgical excision techniques in the management of anogenital condylomas. *Turkish Journal of Colorectal Disease*. 2019;29(4):188-92.  
205.  
Zervoudis S, Iatrakis G, Peitsidis P, Peitsidou A, Papandonopulos L, Nikolopoulou MK, et al. Complementary treatment with oral pidotimod plus vitamin C after laser vaporization for female genital



warts: a prospective study. *Journal of medicine and life*. 2010;3(3):286-8.  
206.  
Zhang H, Shi L, Zhang Y, Wang P, Zhang G, Cao Y, et al. Modified photodynamic therapy to minimize pain in the treatment of condylomata acuminata: A prospective, randomized, self-controlled study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020;32.  
207.  
Zhu X, Chen H, Cai L, Yu Z, Cai L. Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO2 laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2012;225(4):364-70.

● LISTE DE LA BIBLIOGRAPHIE DE LA DISCUSSION

1. Joly E, Desmoulin A, Tran PL, Derancourt C, Bertolotti A. Quality and consistency of clinical practice guidelines for the local management of anogenital warts: A systematic review using AGREE II score and RIGHT checklist. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):e505-7.
2. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaut P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS*. 11 juill 2007;21(11):1457-65.
3. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 31 oct 2019;9(10):e027765.
4. Bertolotti A, Derancourt C. Letter to the Editor Regarding « A Multicentre, Randomised Clinical Trial to Compare a Topical Nitrozinol Complex Solution Versus Cryotherapy for the Treatment of Anogenital Warts ». *Dermatol Ther (Heidelb)*. déc 2020;10(6):1435-7.
5. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2017;77(3):518-26.
6. Bertolotti A, Ferdynus C, Milpied B, Dupin N, Huiart L, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-Immunocompromised Adults: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. avr 2020;10(2):249-62.
7. Carrasco D, vander Straten M, Tying SK. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4 Suppl):S212-216.
8. Culton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann*. 2009;38(7):368-72.
9. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):410.
10. Domža G, Gudlevičienė Z, Didžiapetrienė J, Valuckas KP, Kazbarienė B, Drašutienė G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1105-12.
11. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S, Nicolaidou E, Serdaroğlu S, Kutlubay Z, Tawara M, Stary A, Al Hammadi A, Cusini M. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jun;33(6):1006-1019. doi: 10.1111/jdv.15570. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30968980; PMCID: PMC6593709.
12. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1644-53.
13. Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M, et al. S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(2):242-55.
14. Holmes MM, Weaver SH, Vermillion ST. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 5-fluorouracil for the treatment of cervicovaginal human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(4):186-9.
15. Agbeci H, Rollot O, Derancourt C, Benard A, Bertolotti A. Evaluation médico-économique des traitements locaux des condylomes ano-génitaux externes. *Infectious Diseases Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S101-2.
16. Jung JM, Jung CJ, Lee WJ, Won CH, Lee MW, Choi JH, et al. Topically applied treatments for external genital warts in nonimmunocompromised patients: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):24-36.
17. Lee WC, Lee SY, Koo YJ, Kim TJ, Hur SY, Hong SR, et al. Establishment of a Korea HPV cohort study. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(1):59-65.
18. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(2):107-13.
19. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:41-6.
20. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):645-52.
21. Carvalho NS, Silva RJCD, Val ICD, Bazzo ML, Silveira MFD. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021 May 17;54(suppl 1):e2020790. doi: 10.1590/0037-8682-790-2020. PMID: 34008731; PMCID: PMC8210485.
22. Stevens-Simon C, Nelligan D, Breese P, Jenny C, Douglas JM. The prevalence of genital human papillomavirus infections in abused and nonabused preadolescent girls. *Pediatrics*. 2000;106(4):645-9.
23. Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. *Sex Transm Dis*. 2021;48(6):403-9.
24. Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. *Sex Transm Dis*. 2021;48(6):403-9.
25. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(24):v-vi, 1-486.
26. Torres-Ibarra L, Conde-Glez CJ, Salmerón J, Palefsky J, Hernández-Nevares P, Sánchez-Alemán MA, et al. Risk factors for anal HPV-16/18 infection in Mexican HIV-infected men who have sex with men. *Prev Med*. 2014;69:157-64.
27. Yang YG, Zou XB, Zhao H, Zhang YJ, Li HJ. Photodynamic therapy of condyloma acuminata in pregnant women. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(16):2925-8.
28. Yang Y, Zhang Y, Zou X, Guo X, Lin H. Perspective clinical study on effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) in treating condylomata acuminata in pregnancy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;25:63-5.
29. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaut P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS*. 11 juill 2007;21(11):1457-65.
30. Andersson NW, Andersen JT. Association Between Fetal Safety Outcomes and Exposure to Local Podophyllotoxin During

Pregnancy. JAMA Dermatol. 2020 Mar 1;156(3):303-311. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4315. PMID: 31913405; PMCID: PMC6990942.

# Participants

---

## Groupe de travail

Pr Antoine Bertolotti, dermatologue, La Réunion

Dr Elisa Joly, dermatologue, La Réunion

Dr Sébastien Fouéré, dermatologue, Paris

Dr Kévin Diallo, infectiologue, La Réunion

Pr Sébastien Hantz, virologue, Limoges

Mme Maëva Boyer, dermatologue, La Réunion

Mme Manon Boyer, gynécologue, La Réunion

## Groupe de lecture

Dr Claire BERNIER, dermatologue, Nantes

Mme Iris BICHARD, Infirmière, Paris

Dr Bénédicte CHAINE SIDIBÉ, Dermatologue, Paris

Dr Olivier CHOSIDOW, Dermatologue, Paris

Dr Jean-Noël DAUENDORFFER, Dermatologue, Paris

Dr Stéphane DAVID, médecin CeGIDD, Paris

Dr Isabelle ETIENNEY, Proctologue, Paris

Dr Guillaume FATSCHER, Médecin généraliste, Paris

Dr Marieke GEMINEL, médecin généraliste, Champigny Sur Marne

Dr Florian HERMS, Dermatologue, Paris

Dr Evguenia KRASTINOVA, Créteil

Dr Caroline LASCoux-COMBE, Maladies infectieuses et tropicales, Paris

Dr Victoria MANDA Infectiologue, Paris

Dr Michel OHAYON Médecin généraliste – Sexologue, Paris

Dr Dominique PATAUT, Dermatologue, Paris

Dr Bao PHUNG, maladies infectieuses, Paris

Dr Florence POIZEAU, Dermatologue, Rennes

Dr Romain SALLE, dermatologue CeGIDD, Boulogne-Billancourt

Dr Nathalie SPENATTO, Dermato-vénérologue, Toulouse

M Lucas VALLET, TRT5/CHV, Paris

## Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus

# Abréviations et acronymes

---

<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AE</b>	Accord d'experts
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>CDP</b>	Centre de Preuves en Dermatologie
<b>CRP</b>	Protéine C Réactive
<b>Cryo</b>	Cryothérapie
<b>DLqi</b>	Dermatology life quality index
<b>Ecr</b>	Essai(s) contrôlé(s)/clinique(s) randomisé(s)
<b>Ei</b>	Effets indésirables
<b>Es ou EII</b>	Effet(s) secondaire(s)
<b>EVA</b>	Echelle visuelle analogique
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group grades of evidence (élaboration de l'évidence, niveau de preuve)
<b>HSH</b>	Homme ayant des relations sexuelles avec les hommes (homosexuel masculin)
<b>IL</b>	Intra-lésionnel(le)
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>ITT</b>	Intention de traiter
<b>IST</b>	Infection(s) sexuellement transmissible(s)
<b>KOH</b>	Hydroxyde de potassium
<b>LTCD4</b>	Lymphocyte T CD4
<b>MA</b>	Méta-analyse
<b>MWA</b>	Microwave ablation
<b>NC</b>	Non connu(s)
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PO</b>	Per os
<b>PGA</b>	Physician Global Assessment (évaluation globale par le médecin)
<b>Podo</b>	Podophyllotoxine
<b>PDT</b>	Photothérapie dynamique
<b>RBP</b>	Recommandation de bonne pratique
<b>RPC</b>	Recommandation pour la pratique clinique
<b>SFD</b>	Société Française de Dermatologie
<b>SE</b>	Sensibilité
<b>TCA</b>	Acide trichloracétique
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

