

## Condylomes de l'enfant: interêt de l'imiquimod local dans la prise en charge thérapeutique: étude retrospective de 24 cas

Mélissa Genix

#### ▶ To cite this version:

Mélissa Genix. Condylomes de l'enfant : interêt de l'imiquimod local dans la prise en charge thérapeutique : étude retrospective de 24 cas. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01310245

#### HAL Id: dumas-01310245 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01310245

Submitted on 20 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.





#### **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

#### **LIENS**

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4 Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm



## UNIVERSITE GRENOBLE ALPES FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016 N°

# Condylomes de l'enfant : interêt de l'imiquimod local dans la prise en charge thérapeutique. Etude retrospective de 24 cas. Topical imiquimod in children anogenital warts. A 24 cases retrospective study.

#### THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT

#### Mélissa GENIX

Née le 07/11/1984 à Chambéry

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble\* le 22/04/2016

Devant le jury composé de :

Président: Pr Thierry DEBILLON

**Directeur:** Dr Alice PHAN

Membres: Pr Olivier EPAULARD

Dr Cécile BOST-BRU

Dr François Vié- le- Sage

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

#### LISTES DES UNIVERSITAIRES

<u>Liste des Professeurs d'université – Praticiens hospitaliers.</u>

ALBALADEJO Pierre Anesthésiologie réanimation

APTEL Florent Ophtalmologie
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Chirurgie générale
BALOSSO Jacques Radiothérapie

BARRET Luc Médecine légale et droit de la santé

BENHAMOU Pierre Yves Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

BERGER François Biologie cellulaire

BETTEGA Georges Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie BONAZ Bruno Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

BOSSON Jean-Luc Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication

BOUGEROL Thierry Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence Médecine interne
BRAMBILLA Christian Pneumologie

BRAMBILLA Elisabeth Anatomie et cytologie pathologiques BRICAULT Ivan Radiologie et imagerie médicale

BRICHON Pierre-Yves Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire

CAHN Jean-Yves Hématologie

CARPENTIER Françoise Thérapeutique, médecine d'urgence CARPENTIER Patrick Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire

CESBRON Jean-Yves Immunologie CHABARDES Stephan Neurochirurgie

CHABRE Olivier Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

CHAFFANJON Philippe Anatomie

CHAVANON Olivier Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire

CHIQUET Christophe Ophtalmologie

CINQUIN Philippe Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication

COUTURIER Pascal Gériatrie et biologie du vieillissement

CRACOWSKI Jean-Luc Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS Régis Médecine et santé au travail

DEBILLON Thierry Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice Addictologie

DEMONGEOT Jacques Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication

DESCOTES Jean-Luc Urologie

EPAULARD Olivier Maladies Infectieuses et Tropicales ESTEVE François Biophysique et médecine nucléaire FAGRET Daniel Biophysique et médecine nucléaire

FAUCHERON Jean-Luc Chirurgie générale

FERRETTI Gilbert Radiologie et imagerie médicale

FEUERSTEIN Claude Physiologie FONTAINE Éric Nutrition

FRANCOIS Patrice Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GARBAN Frédéric Hématologie, transfusion

GAUDIN Philippe Rhumatologie

GAVAZZI Gaétan Gériatrie et biologie du vieillissement

GAY Emmanuel Neurochirurgie

GODFRAIND Catherine Anatomie et cytologie pathologiques

GRIFFET Jacques Chirurgie infantile

HALIMI Serge Nutrition

HENNEBICQ Sylviane Génétique et procréation HOFFMANN Pascale Gynécologie obstétrique

HOMMEL Marc Neurologie

JOUK Pierre-Simon Génétique
JUVIN Robert Rhumatologie
KAHANE Philippe Physiologie
KRACK Paul Neurologie

KRAINIK Alexandre Radiologie et imagerie médicale LABARERE José Epidémiologie ; Eco. de la Santé LANTUEJOUL Sylvie Anatomie et cytologie pathologiques

LECCIA Marie-Thérèse Dermato-vénéréologie

LEROUX Dominique Génétique

LEROY Vincent Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

LETOUBLON Christian chirurgie générale

LEVY Patrick Physiologie MACHECOURT Jacques Cardiologie

MAGNE Jean-Luc Chirurgie vasculaire

MAITRE Anne Médecine et santé au travail MAURIN Max Bactériologie - virologie

MERLOZ Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologie

MORAND Patrice Bactériologie - virologie

MOREAU-GAUDRY Alexandre Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication

MORO Elena Neurologie
MORO-SIBILOT Denis Pneumologie
MOUSSEAU Mireille Cancérologie

MOUTET François Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie

PALOMBI Olivier Anatomie

PARK Sophie Hémato - transfusion

PASSAGGIA Jean-Guy Anatomie

PAYEN DE LA GARANDERIE Anesthésiologie réanimation PELLOUX Hervé Parasitologie et mycologie

PEPIN Jean-Louis Physiologie

PERENNOU Dominique Médecine physique et de réadaptation

PERNOD Gilles Médecine vasculaire
PIOLAT Christian Chirurgie infantile
PISON Christophe Pneumologie
PLANTAZ Dominique Pédiatrie
POLACK Benoît Hématologie

POLOSAN Mircea Psychiatrie d'adultes PONS Jean-Claude Gynécologie obstétrique

RAMBEAUD Jacques Urologie

REYT Émile Oto-rhino-laryngologie RIGHINI Christian Oto-rhino-laryngologie

ROMANET J. Paul Ophtalmologie

SARAGAGLIA Dominique Chirurgie orthopédique et traumatologie

SAUDOU Frédéric Biologie Cellulaire
SCHMERBER Sébastien Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL-CANALI Carole Réanimation médicale

SCOLAN Virginie Médecine légale et droit de la santé STAHL Jean-Paul Maladies infectieuses, maladies tropicales

STANKE Françoise Pharmacologie fondamentale

TAMISIER Renaud Physiologie

TONETTI Jérôme Chirurgie orthopédique et traumatologie

TOUSSAINT Bertrand Biochimie et biologie moléculaire

VANZETTO Gérald Cardiologie

VUILLEZ Jean-Philippe Biophysique et médecine nucléaire

WEIL Georges Epidémiologie, économie de la santé et prévention

ZAOUI Philippe Néphrologie

ZARSKI Jean-Pierre Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Liste des Maitres de Conférences d'Université - Praticiens hospitaliers.

BIDART-COUTTON Marie Biologie cellulaire BOISSET Sandrine Agents infectieux

BONNETERRE Vincent Médecine et santé au travail

BOTTARI Serge Biologie cellulaire BOUZAT Pierre Réanimation

BRENIER-PINCHART Marie Pierre Parasitologie et mycologie

BRIOT Raphaël Thérapeutique, médecine d'urgence

CALLANAN-WILSON Mary Hématologie, transfusion

DECAENS Thomas Gastro-entérologie, Hépatologie

DERANSART Colin Physiologie
DETANTE Olivier Neurologie

DIETERICH Klaus Génétique et procréation

DOUTRELEAU Stéphane Physiologie
DUMESTRE-PERARD Chantal Immunologie

EYSSERIC Hélène Médecine légale et droit de la santé FAURE Julien Biochimie et biologie moléculaire

GILLOIS Pierre Biostatiques, informatique médicale et technologies de

GRAND Sylvie Radiologie et imagerie médicale

GUZUN Rita Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

LAPORTE François

LARDY Bernard

Biochimie et biologie moléculaire

Biochimie et biologie moléculaire

LARRAT Sylvie Bactériologie, virologie

LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Physiologie LONG Jean-Alexandre Urologie

MAIGNAN Maxime Thérapeutique, médecine d'urgence

MALLARET Marie-Reine Epidémiologie, économie de la santé et prévention

MARLU Raphaël Hématologie, transfusion
MAUBON Danièle Parasitologie et mycologie
MCLEER Anne Cytologie et histologie

MOUCHET Patrick Physiologie

PACLET Marie-Hélène Biochimie et biologie moléculaire PAYSANT François Médecine légale et droit de la santé

PELLETIER Laurent Biologie cellulaire

RAY Pierre Génétique

RIALLE Vincent Biostatiques, informatique médicale et technologies de

ROUSTIT Matthieu Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie

ROUX-BUISSON Nathalie Biochimie, toxicologie et pharmacologie

SATRE Véronique Génétique

SEIGNEURIN Arnaud Epidémiologie, économie de la santé et prévention

STASIA Marie-José Biochimie et biologie moléculaire

#### **REMERCIEMENTS**

#### Au président de thèse, Monsieur le Professeur Thierry DEBILLON.

Merci de m'avoir écoutée et aidée lors de mon changement de filière, de m'avoir soutenue pour obtenir mon stage en Inter- CHU, de m'avoir suivie pendant mon internat. Peu de coordonnateurs de DES sont aussi disponibles pour ses internes et les guident pour réaliser leur projet.

#### A Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD.

Je vous remercie de vous être intéressé au sujet de mon travail lors d'une discussion en novembre dernier. Je suis très heureuse que vous ayez accepté de juger ma thèse. J'espère que vous aurez pris plaisir à la lire comme j'ai eu à la rédiger.

#### A Madame le Docteur Cécile BOST-BRU.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Ta gentillesse, ta disponibilité et ta bonne humeur constante sont des qualités que j'admire. J'ai été ravie de réaliser 6 mois de mon internat dans ton service. Tu laisses aux internes la possibilité de s'exprimer et de construire leur personnalité médicale. Je garde un très bon souvenir de ces moments de mon internat.

#### A Monsieur le Docteur VIE-LE-SAGE.

Je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir fait confiance durant mes 6 mois de remplacement dans ton cabinet. Nathalie et toi m'avez fait découvrir la pédiatrie libérale et vous m'avez transmis votre engouement pour cette pratique de la pédiatrie. Ton dévouement, ta passion pour ton travail et tes patients sont un exemple pour moi.

#### Au directeur de thèse, Madame le Docteur Alice PHAN.

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir encadré cette thèse. Merci de m'avoir accueillie à bras ouvert à tes côtés durant mon stage à Lyon. Tu m'as enseigné la dermatologie pédiatrique avec passion. Tu m'as appris à me méfier des lésions minimes qui peuvent révéler des pathologies beaucoup plus importantes. Tes remarques sont toujours justes et pertinentes.

Et plus personnellement,

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue dans mes projets, même si ce n'était pas toujours évident pour vous. Pour m'avoir laissée partir au bout du monde pendant 1 an quand j'avais 17 ans, puis seule avec mon sac à dos au Népal, quelques années plus tard. Pour m'avoir transmis vos valeurs de respect et de tolérance qui ont fait de moi la femme que je suis devenue aujourd'hui. Maman, pour tes conseils toujours justes, ton écoute, ton soutien permanent. Papa pour m'avoir appris à écouter mon cœur.

A mon frère, Julian, pour notre complicité malgré la distance.

A mon mari, Bruno. Ton amour me donne la force d'avancer dans les moments les plus difficiles. Ta tenacité, ta patience et ta générosité me rendent meilleure. Notre rencontre a rendu ces 4 années d'internat merveilleuses, malgré les hauts, les bas, les doutes et les espoirs que nous avons partagés.

A ma famille (Mamie, Marraine, Parrain, Tatie, Tonton Pierre, Lolo et Océ) : pour avoir été là depuis toujours. Tout particulièrement, Marraine, pour avoir fait de ta maison un havre de paix pendant mes nombreuses escapades savoyardes durant les années parisiennes.

A ma belle famille au complet. Pour leur soutien au quotidien. Pour m'avoir accueillie comme leur fille, nièce, sœur, cousine...

A Tif, il semble que notre interview il y a 15 ans par le Dauphine Libéré ait été prémonitoire...Merci pour ton amitié sans faille depuis toutes ces années. A Clem, j'ai l'impression que les jours de révisions pour le bac étaient hier. Les années ont passé et tu as été présente à chaque instant, ton amitié est si précieuse. A lvette, du binôme de garde au binôme tout court. Ton sourire et ton optimiste à toute épreuve sont irremplaçables. Ton amitié n'a pas de prix. A Laurie, ton accent plein de soleil me suffit à me donner le sourire.

A Elisabeth-Marie et Guillaume, pour notre découverte de la médecine ensemble, pour cet externat dans le 93, si dépaysant. A Agnès pour avoir partagé les révisions de l'ECN et les conférences à Luxembourg. A tous les trois, pour notre amitié qui depuis perdure.

A Flo, Zab et Matt...la team gynéco! Le hasard nous a réuni lors de ce premier semestre et a fait naître une véritable amitié. Je suis heureuse de vous avoir prêt de moi. A Marion, pour ce semestre aux urgences péd haut en couleurs et en fous rires.

A Gaëlle et Flavie, mes cointernes, pour les semestres partagés ensemble. Pour les rires, les pleurs, les covoiturages, les discussions sans fin sur la pédiatrie et le reste, pour les tuyaux, pour le soutien psychologique permanent.

A Clemmie et Cécile, mes petites dermato lyonnaises, deux rencontres qui ont rendu mon semestre de dermatologie exceptionnel.

A mes anciens cointernes: **Pauline**, pour le semestre de la mort en gynéco à Chambéry. **Antoine**, en néonat, pause café/ journal et en PP. **Momo**, les pauses cafet et les soirées à Chambé. **Gaëlle S.**, l'acolyte de la réa toujours prête à rendre service, **Charlotte C.**, en néonat et les discussions shopping, **Elise**, **Hélène**, **Julia**, **Thibaut et Julie**, la bonne humeur de ce dernier semestre. Pour avoir grandi en tant que médecin et pédiatre tous ensemble.

**Aux assistantes** : Marie, Cécile, Murielle, Anne, Elodie et Laureline. Pour partager et transmettre la passion de votre métier.

Au Dr Chautemps. Pour ton encadrement et ton soutien pour ton mémoire.

**Aux médecins** que j'ai rencontré durant ces années. Merci d'avoir partagé votre expérience avec moi.

Aux équipes soignantes des urgences pédiatriques, de la pédiatrie polyvalente, de la néonatalogie, de la réanimation néonatale, de la réanimation pédiatrique du CHU de Grenoble, de la réanimation néonatale, de la gynécologie obstétrique de Chambéry et d'Anneçy: pour m'avoir transmis vos qualités humaines et professionnelles. Elles m'ont construites tout au long de cet internat.

Au Dr Lachenal, qui a fait naître en moi l'envie de devenir pédiatre, alors que je n'étais qu'une enfant.

Aux petits patients, pour les leçons de vie.

#### TABLE DES MATIERES

LISTES DES UNIVERSITAIRES	2
REMERCIEMENTS	5
HPV et CONDYLOMES	q
CONNAITRE L'HPV POUR MIEUX TRAITER LES CONDYLOMES	
A. BIOLOGIE DES HPV	
1. La capside	
2. Le génome	
3. Cycle viral	
B. EPIDEMIOLOGIE DE L'HPV	
1. Chez l'adulte	
2. Chez l'enfant	
UN CONDYLOME, QU'EST-CE QUE C'EST ?	
A. CLINIQUE	
B. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	
C. MODE DE TRANSMISSION	
1. La transmission verticale ou périnatale	
2. La transmission horizontale par auto- ou par hétéro-contamination	22
3. La transmission sexuelle	
STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CONDYLOMES DE L'ENFANT	
A. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	
B. LES DIFFERENTES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES	
1. L'abstention thérapeutique	
2. Méthodes destructrices	
Les traitements antimitotiques      Les traitements antiviraux	
5. Les autres possibilités thérapeutiques	
POURQUOI ETUDIER L'IMIQUIMOD ET SES EFFETS SUR LES CONDYLOMES?	
TOPICAL IMIQUIMOD IN CHILDREN ANOGENITAL WARTS. A 24 CASES	
RETROSPECTIVE STUDY	
RESUME	
ABSTRACT	
INTRODUCTION	
PATIENTS AND METHODS	
RESULTS	
DISCUSSION	46
A. Medical litterature and interpretation	
D. Limits of the study	
CONCLUSION	52
POUR CONCLURE	54
REFERENCES ET ANNEXES	57

### **HPV et CONDYLOMES**

#### **CONNAITRE L'HPV POUR MIEUX TRAITER LES CONDYLOMES**

Les papillomavirus ou papillomaviridae constituent une grande famille de petits virus à ADN double brins non enveloppés. Actuellement chez l'homme, plus de 200 génotypes de papillomavirus (HPV) ont été identifiés dont au moins 75 mis en évidence chez l'enfant. <sup>1,3</sup>

Il s'agit de virus ayant une faible capacité codante, ils dépendent donc des enzymes cellulaires pour assurer la réplication de leur génome. Pour exploiter au mieux les enzymes cellulaires, les petits virus à ADN incitent la cellule hôte à être elle-même en voie de division active c'est à dire en prolifération cellulaire constante.

Les virus de la famille des papillomavirus peuvent engendrer des lésions de la simple verrue au cancer, le plus connu étant le cancer du col de l'utérus.

Les virus sont classés en genres, espèces et types en fonction de la séquence de leur génome.

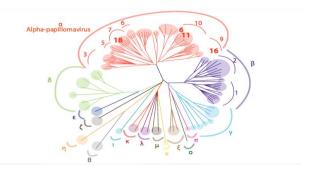


Figure 1. Arbre phylogénétique des papillomavirus. Issus de la collection de l'UCL Louvain

La famille des papillomavirus est divisée en une douzaine de genres désignés par une lettre grecque. Chaque genre est divisé en espèces et au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (exemple: le Papillomavirus humain HPV 16 appartient au type HPV 16 de l'espèce 9 et du genre alpha). On considère que des virus appartiennent à des types distincts si leur génome présente moins de 90% d'identité au niveau de la séquence nucléotidique.<sup>2</sup> En pratique, on distingue schématiquement les papillomavirus cutanés et muqueux et les papillomavirus à « haut risque » et à « bas risque » oncogène.

#### A. BIOLOGIE DES HPV

#### 1. La capside

Les papillomavirus sont des virus non enveloppés, limités pas une capside icosaédrique de 55 nm de diamètre. Deux protéines constituent cette capside : L1 et L2. La protéine L1 forme, à elle seule, l'essentiel de la capside.

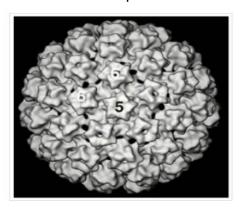


Image 1. Structure de la capside de l'HPV. Image appartenant à l'UCL Louvain.

#### 2. Le génome

Le génome des papillomavirus est une molécule d'ADN circulaire double brin de 8000 paires de bases et qui codent pour 8 à 10 protéines.

Ce génome comprend 2 parties :

- La partie E pour « early » : gênes précoces qui interviennent dans la transcription, la réplication virale et la transformation cellulaire. (E1 à E7)
- La partie L pour « late » : il s'agit des gênes structuraux codants pour les 2 protéines L1 et L2 de la capside.

#### 3. Cycle viral

Les HPV sont spécifiques des épithéliums malpighiens et infectent les cellules de la couche basale de l'épiderme à partir d'une effraction épithéliale.

Le cycle viral est intimement lié au stade de la différenciation de la cellule hôte puisque la réplication virale des protéines de la capside (late protein) ne se fait que dans les kératinocytes bien différenciés des couches granuleuses et épineuses. Les nouvelles particules virales sont libérées lorsque la couche cornée superficielle est éliminée.

Si le virus ne se réplique pas l'ADN viral persiste sous forme d'épisomes dans le noyau cellulaire des couches basales de l'épiderme après internalisation et décapsidation du virus. Seuls les gênes précoces sont donc exprimés. Il s'agit, dans ce cas-là, d'infection latente et asymptomatique.

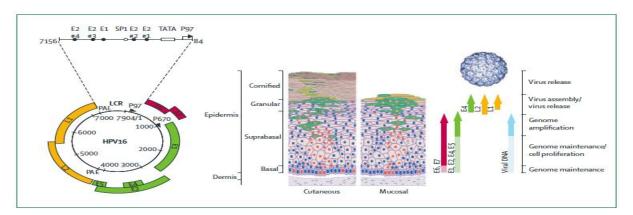


Figure 2. Le génome de l'HPV et son expression dans l'épithélium. Schiffman M, The Lancet.

La majorité des protéines sont exprimées de manière précoce. Parmi elles, les protéines E6 et E7 semblent jouer un rôle prépondérant dans les mécanismes de carcinogenèse des virus. En effet, ces deux protéines interagissent avec des protéines dites « suppresseurs de tumeurs » (p53 et p105b) qui participent au contrôle négatif du cycle cellulaire. L'interaction d'E6 et E7 avec ces 2 régulateurs inhibe la fonction de ces derniers et incite la cellule à proliférer.

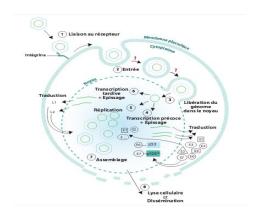


Figure 3. Cycle viral de l'HPV. Image appartenant à l'UCL Louvain.

#### B. EPIDEMIOLOGIE DE L'HPV

#### 1. Chez l'adulte

L'HPV est un virus ubiquitaire, très fréquent et se manifestant par de nombreuses formes cliniques, de la verrue vulgaire au cancer du col de l'utérus. La période d'incubation de l'HPV varie de 1 à 20 mois, mais une période de latence d'au moins 2 ans est suspectée. <sup>4,5</sup>

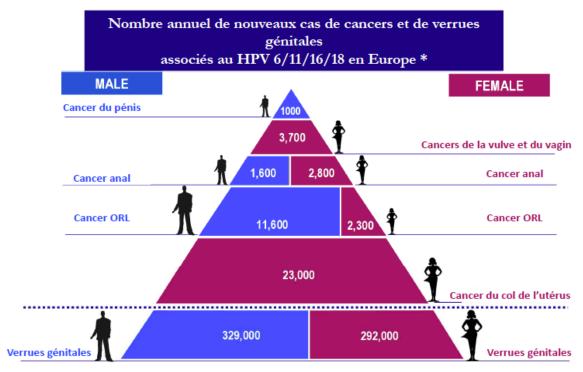
Lésions cutanées/muqueuses	Types de PVH	Localisation
Myrmécie Verrue en mosaïque Verrue vulgaire Verrue digitée, filiforme Verrue des bouchers Verrue plane commune Verrue pidenemédiaire Verrue pigmentée Bowen périunguéal Kyste épidermoïde	1 2 2, 4, 29, 75*, 76*, 77* 2 2, 7 3, 10 10, 26*, 27*, 28, 29 65, 60, 4 2, 16, 34 60, 63, 57	Plantaire, palmaire Plantaire Mains, membres, etc. Face, cou, cuir chevelu Mains Mains, membres, face Membres Plantes, membres Doigts, périunguéale Plantes, paumes
Épidermodysplasie verruciforme bénigne EV cancers	3, 10, <i>5</i> , <i>8</i> , 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 28, 29, 36-38, 46, 47, 49, 50 <i>5</i> , <i>8</i> , 14, 17, 20, 47	Mains, membres, face, tronc Face, membres
Condylome acuminé, tumeur de Buschke-Löwenstein Condylome plan, néoplasie intraépithéliale de bas grade (CIN1, PIN1, VIN1, AIN1) Papulose bowénoïde Néoplasie intraépithéliale de grade élevé, carcinome <i>in situ</i> , maladie de Bowen, carcinome invasif Papillome laryngé, conjonctival, buccal Hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck) Cancer laryngé	6, 11, 44, 53, 54 6, 11, 40, 42, 43, 57, 59, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71 16, 18, 34, 39, 55 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 69 6, 11, 72*, 73* 13, 32 30, 46	Anogénitale Anogénitale Anogénitale Anogénitale Anogénitale Muqueuse laryngée, conjonctivale, orale Muqueuse buccale Larynx

EV : épidermodysplasie verruciforme. \* Détecté principalement chez des patients immunodéprimés. En italique : type de PVH le plus fréquemment détecté.

Figure 4. Lésions cutanéomuqueuses associées aux types de HPV. Saurat, 5ème éd.

Les HPV 16 et 18 sont des types d'HPV à haut risque carcinogène. Ils sont responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus (82% en France, étude EDITH 2008<sup>6)</sup> et de 50 % des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 3 (CIN 3). Les HVP 6 et 11 sont, quant à eux, qualifiés de bas risque carcinogène et sont incriminés dans 90 % des condylomes anogénitaux.

En 2005, environ 500 000 femmes dans le monde sont atteintes d'un cancer cervical et 275 000 décès sont recensés en 2002 (14 638 décès en Europe d'après l'InVs), c'est à dire 10% des décès liés aux cancers chez les femmes.<sup>7</sup> Soixante-dix pour cent des femmes sexuellement actives seront infectées par l'HPV au cours de leur vie.



<sup>\*</sup>Le nombre annuel de nouveaux cas de cancer est calculé à partir des taux d'incidence brute de la base de données d'IARC (1998-2002) et des estimations de population d'Eurostat 2008 ; Estimation de Globocan 2008 pour le cancer du col de l'utérus ; les taux de prévalence publiés du HPV ont été appliqués ici (pour l'Europe, lorsque ces informations étaient disponibles)

Figure 5. Stanley M et al. Nature 2012; Hartwig et al. BMC Cancer 2012

La famille des HPV est donc responsable des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes et 0,6 à 13 % des adultes présentent de condylomes ou des verrues génitales aux USA. De 1966 à 1981, le nombre de consultations pour des condylomes génitaux chez l'adulte dans ce pays a été multiplié par 5 (60 000 en 1966, 200 000 en 2000). On note un parallélisme de l'incidence des condylomes anogénitaux des enfants durant cette même période. <sup>5,8</sup>

#### 2. Chez l'enfant

Les présentations les plus communes d'HPV chez les enfants sont les verrues vulgaires, les condylomes, les papillomes laryngés et les verrues péribuccales. Vingt pour cent des enfants ont des verrues vulgaires, avec un pic d'incidence à l'adolescence. Elles sont dues aux HPV de type 1, 4, 7, 10. Les condylomes de l'enfant sont avant tout associés aux génotypes 6,11 (39 à 90 % des condylomes); plus rarement aux 2, 3, 27 et 57. Les types d'HPV les plus retrouvés sur les verrues

vulgaires sont impliqués dans 25 à 30 % des cas des condylomes. Quelques cas de condylomes à HPV 16 et 18 ont été décrits ce qui alimente les questions sur le risque de cancérisation de ces lésions chez les enfants infectés.

En 1980, seulement 21 cas de condylomes chez les enfants avaient été rapportés, 136 cas avant 1990. Comme dit précédemment, on note une augmentation du nombre de cas chez les enfants, parallèlement à la prévalence des infections à HPV chez l'adulte. 399 cas entre 1990 et 1995 décrits)

L'âge moyen, en fonction des séries de cas, varie de 2,8 à 5,6 ans.  $^{5,\,8\text{--}10}$ 

#### **UN CONDYLOME, QU'EST-CE QUE C'EST?**

#### A. CLINIQUE

Il s'agit de verrues de topographie génitale secondaire à une infection par un papillomavirus et existent aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Il existe plusieurs types de condylomes qui se différencient en fonction de leur aspect clinique, de leur localisation, de leur statut virologique :

Les condylomes acuminés ou crêtes-de-coq: formations pédiculées, roses ou rouges vifs, confluentes en masses charnues et hérissées de petites verrucosités kératosiques. Elles sont en général dues à l'HPV 6 et 11. 3,11



Image 2. Condylomes acuminés. Collection du Dr A. Phan

Les condylomes papuleux : lésions papuleuses, sessiles, multiples, associées ou non aux condylomes acuminés. 3,11



Image 3. Condylomes papuleux. Collection du Dr A. Phan.

- Les condylomes plans: lésions infra-cliniques, isolées ou associées aux condylomes acuminés ou papuleux. Ce sont de macules de couleur rosée siégeant uniquement au niveau des muqueuses et semi muqueuses. Bien souvent invisibles à l'œil nu, c'est en appliquant une solution d'acide acétique à 5%, que les lésions blanchissent et que l'on peut observer leurs contours alors très nets. Elles sont dues à l'HPV 16 et 18. 3,11
- Les condylomes géants de Buschke Loewenstein: débutant comme un condylome acuminé, c'est une lésion qui devient rapidement extensive, infiltrante similaire à un carcinome invasif mais cette tumeur due à l'HPV 6 et 11 est bénigne et ne produit pas de métastase. <sup>12</sup>



Image 4. Condylomes géants de Buschke Loewenstein. Anissa et al.

La papulose bowenoïde: rare chez l'enfant, ce terme a été introduit pour désigner des lésions papuleuses génitales ressemblant aux condylomes acuminés mais avec une histologie de maladie de Bowen (carcinome épidermoïde intra-épithélial peu différencié). Ce sont des lésions polymorphes, multifocales isolées ou confluentes, à surface lisse ou mamelonnée, parfois squameuses ou kératosiques, de couleur rose, violacée ou brunâtre d'évolution spontanément régressive mais récidivante. Associées aux HPV 16, 18 et 33 elles sont à haut risque oncogène. <sup>3, 13</sup>

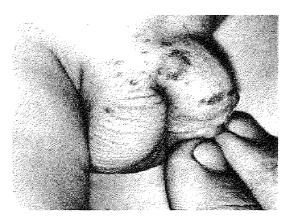


Image 5. Papulose bowenoïde. Breneman et al.

Les trois premiers types de condylomes sont les plus fréquents en pédiatrie.

Les filles sont plus souvent concernées que les garçons (sex-ratio de 0,4). 1

D'après une étude de cohorte de 41 enfants publiée en 1998, il semblerait que la localisation des condylomes, chez l'enfant, est principalement péri-anale (environ 50% des cas), ano-génitale dans 24% des cas et génitale pure dans 18,5 % des cas. <sup>5</sup>

	Perianal	Anogenital	Genital	Inguinal
Boys	5 (50%)	2 (18%)	2 (18%)	1 (9%)
Girls	15 (48%)	9 (29%)	6 (19%)	1 (3%)
Age (y)	2.6	2.0	2.2	5
Average (range)	3.6 (0.1-10)	2.8 (0.5-5.5)	3.2 (0.5-8)	5 (3-7)
(range)	(0.1-10)	(0.5-5.5)	(0.5-6)	(3-7)

Figure 6. Distribution by age and gender. Allen et al.

Le diagnostic des condylomes est clinique et facile dans la plupart des cas. Mais certaines lésions peuvent être trompeuses et il est important d'identifier les diagnostics différentiels des condylomes.

#### B. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- Molluscum contagiosum: il s'agit de petites papules hémisphériques, lisses, fermes, de 1 à 5 mm de diamètre, translucides ou rosées, perlées brillantes. La présence d'une ombilication centrale permet de distinguer un molluscum contagiosum péri-anal d'un condylome. Le virus responsable de cette lésion est le molluscipoxvirus, très fréquent en France. La lésion augmente progressivement de taille en quelques semaines, devient ensuite inflammatoire, croûteuse, puis involue en plusieurs mois voire années.



Image 6. Molluscum contagiosum. Collection du Dr A. Phan

Protrusion pyramidale péri-anale: tuméfaction unique située sur la ligne médiane antérieure de l'anus, translucide ou parfois érythémateuse, de forme grossièrement pyramidale, elle est rencontrée presque exclusivement chez la petite fille. On la découvre de manière fortuite, indépendamment de tout traumatisme. L'évolution est bénigne et souvent régressive spontanément en plusieurs semaines. 1,14



Image 7. Protrusion pyramidale. Collection du Dr A. Phan

#### C. MODE DE TRANSMISSION

Chez l'adulte, les condylomes sont sexuellement transmissibles (IST). Chez l'enfant, il semblerait que d'autres modes de contamination soient possibles:

#### 1. <u>La transmission verticale ou périnatale</u>

Elle peut résulter soit d'une transmission in utero par passage transplacentaire du virus, soit par contact, lors de l'accouchement, du bébé avec la peau et les mugueuses de la filière génitale maternelle (voie hématogène ou ascendante). En 1978, un cas de condylome acuminé congénital est décrit. Il s'agit d'un nouveau-né prématuré (7 mois de grossesse, soit environ 28 semaines d'aménorrhées), après 24h de rupture des membranes et dont la mère présentait un condylome de la grande lèvre non traité pendant la grossesse. 15 Dès lors, la question de la transmission transplacentaire se pose et les auteurs au cours des années suivantes vont tenter de le prouver. En 1993, Armbruster- Moraes publie une étude attestant de la présence par PCR d'ADN d'HPV 16 et 18 dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse, en dehors de toute rupture de membranes, chez 18 des 24 femmes enceintes présentant une dysplasie cervicale et inclues dans l'étude. Il démontre ainsi un passage transplacentaire du virus. 16 D'autres études retrouvent la présence d'HPV dans les membranes fœtales, le sang du cordon ombilical ou encore dans les aspirations nasopharyngées des enfants nés par césarienne ce qui justifie pour leurs auteurs l'existence d'une transmission verticale.17, 18 D'autres se sont également intéressés aux taux de transmission du papillomavirus des mamans à leurs enfants, mais les résultats de leurs études sont très divergents. 16,19-30 En 2005, une méta-analyse de neuf études montrait que la prévalence de l'HPV retrouvé par PCR sur les frottis cervicaux de femmes enceintes asymptomatiques et réalisés entre 20 et 40 semaines d'aménorrhée variait de 5,5 à 65% (avec une moyenne de 24,3%). Cent trente-neuf nouveau-nés avaient une PCR HPV positive, soit un taux de transmission combiné de la mère à l'enfant de 6,5 % (de 1,5 à 46,6 %).20 Smith a publié une étude de grande envergure en 2009. Trois cent trente-trois femmes enceintes ont eu des prélèvements oraux et génitaux pour détecter la présence d'ADN HPV par PCR ainsi qu'une sérologie à la recherche d'anticorps spécifiques à l'HPV (VLP: virus like particles). De même, les prélèvements oraux,

génitaux et sanguins (sur sang de cordon) ont été effectués sur leur 333 enfants à la naissance. De l'ADN HPV a été détecté chez 33% des mamans et 1,5% des nouveauxnés. La concordance du type d'HPV entre les mamans et leur nouveau-né s'élève à 0,9%. Le taux de séropositivité aux VLPs 16, 18, 31, 33 a été retrouvé chez 32% des mamans et 31% des bébés, ce qui atteste du passage fœtal d'anticorps IgG anti-HPV.21 La discordance importante des résultats entre les auteurs concernant la transmission verticale de l'HPV peut s'expliquer par l'existence de plusieurs études ayant un petit échantillon à analyser et par le manque de distinction entre inoculation et contamination. En effet, plusieurs auteurs réalisent des prélèvements par aspiration nasale au moment de la naissance par voix basse avec des résultats positifs mais suggérant la présence d'ADN d'HPV maternel secondaire au contact avec la filière génitale plutôt qu'une véritable contamination. Enfin, on peut évoquer la possibilité d'une contamination des PCR pendant l'extraction d'ADN. En 1995, Cason publie une étude sur la contamination périnatale et la persistance chez les enfants d'HPV de haut grade de malignité (16 et 18). Parmi les 61 femmes présentant de l'ADN positif à HPV 16 ou 18, 73% puis 79 % des enfants étaient positifs au même type d'ADN respectivement à la naissance et à 6 semaines de vie. À l'âge de 6 mois, la persistance de l'HPV 16 s'élevait à 83,3% alors qu'elle atteignait 20% pour l'HPV 18.27 Ces résultats, bien qu'issus de cette seule étude, sont intéressants à relever car la réflexion sur la vaccination des nourrissons contre l'HPV de haut risque est d'actualité.

En se référant à la littérature, le mode de contamination périnatale peut être suspecté devant des condylomes de l'enfant apparaissant jusqu'à l'âge de 12 à 24 mois du fait d'un temps de latence très long pour ce virus. Les lésions apparaissant après l'âge de 24 à 36 mois font suspectées une transmission sexuelle. <sup>31, 32</sup>

#### 2. <u>La transmission horizontale par auto- ou par hétéro-contamination</u>

En 1999, des auteurs ont tenté de déterminer si les personnes présentant des verrues génitales étaient également porteuses d'ADN HPV sur leurs doigts. De l'ADN HPV a été retrouvé chez 3 des 8 femmes inclues dans l'étude ainsi que chez 9 des 13 hommes. Le même type d'HPV sur les échantillons génitaux et des doigts était isolé chez une femme et chez cinq hommes ce qui conforte l'idée d'une possible transmission manuportée de l'HPV.<sup>33</sup> Des types d'HPV 2, 3, 27 et 57 ont été détectés sur des lésions génitales

présentes chez les enfants alors même qu'ils sont admis être impliqués dans le développement de verrues vulgaires (mains, pieds). 19,34 Une étude réalisée sur 25 enfants âgés de 7 mois à 12 ans et demi, présentant des condylomes a montré que l'HPV 2 était retrouvé dans 17,4 % des cas (HVP 6 et 11 dans 74% des cas). Chez tous les enfants dont l'HPV 2 était positif, des verrues cutanées à HVP 2 étaient également présentes. Cela suggère qu'une transmission à partir de verrues vulgaires présentes chez l'enfant peut être possible (auto-inoculation). On peut également pensé que cette transmission peut se faire par le biais d'une personne porteuse de verrues cutanées lors des soins courants fournis à l'enfant (hétéro-inoculation) lors des changes, d'un bain ou même possiblement par le séchage avec du linge contaminé même si cela n'a jamais été démontré. Par ailleurs, dans le cadre des études sur la transmission périnatale, les auteurs ont retrouvé, dans un certain nombre de cas, des types d'HPV différents chez la mère et l'enfant suggérant une acquisition du virus lors des premiers jours de vie par des sources autres que la fillière génitale maternelle. 1,27

#### 3. <u>La transmission sexuelle</u>

Les condylomes périnéaux peuvent être la conséquence de sévices sexuels envers l'enfant. 9, 10, 32, 36-40 Les données de la littérature sont nombreuses concernant ce mode de transmission et les résultats très disparates en fonction de la population étudiée (filles uniquement ou filles et garçons, adolescents, prébubères ou enfant de moins de 12 ans, pays en voie de développement ou pays industrialisés, catégories socio économiques différentes etc.) et du critère étudié (les enfants présentant des condylomes sont- ils victimes d'abus sexuel ou à l'inverse, les enfants victimes d'abus sexuels présentent- ils des condylomes ?). En 1992, la plus grosse étude sur le sujet, en terme de patients inclus, est publiée par Ingram et al. 36 Bien que le critère d'éligibilité soit la suspicion d'abus sexuel, la méthodologie de l'étude ne spécifie pas sur quels critères cette suspicion s'appuie, que ce soit sur l'anamnèse ou sur la clinique. Mille cinq cent trente-huit enfants (85% de filles et 15% de garçons) âgés de 1 à 12 ans ont été examinés. Vingt-huit de ces enfants (1,8%) présentaient des condylomes acuminés anogénitaux. La suspicion initiale d'abus sexuel n'a pas été retenue pour 69 enfants sur les 1538 (4,5%) et a été confirmée chez les 1469 (95,5%) enfants restant. Sur les 28 enfants avec des condylomes, 12 étaient dans le groupe « abus sexuel confirmé ». Ce qui signifie que pour 43% des enfants présentant des condylomes anogénitaux, l'infection à HPV était le résultat d'une transmission sexuelle. Au total, la prévalence des enfants présentant des condylomes et ayant subi un abus sexuel est seulement de 0,8% (12/1538). Bien que l'on trouve rarement des condylomes anogénitaux comme preuve d'un abus sexuel chez les enfants, les auteurs ont été capables d'établir une relation significative entre l'âge des enfants atteints et la probabilité d'une transmission sexuelle. Seize des enfants présentant des condylomes avaient moins de 5 ans. La suspicion d'abus sexuel a été confirmée chez seulement 3 de ces enfants (20%). Sur les 12 enfants âgés de 5 à 12 ans, la transmission sexuelle a été établie pour 9 d'entre eux soit 75%. Pour les 5 enfants âgés de 8 à 12 ans au moment du diagnostic, l'infection par HPV a été causée par un abus sexuel pour chacun d'entre eux. (cf. figure ci-dessous)

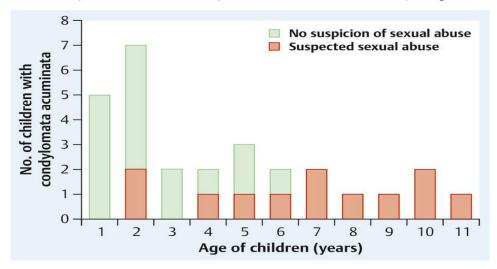


Figure 7. Age distribution of children with anogenital condyloma acuminata in relation to proven sexual abuse. Ingram et al.

Une deuxième grande étude a été publiée par Sinclair *et al.* en 2005. <sup>32</sup> Mille six cents quarante enfants de plus de 13 ans qui consultaient dans centre spécialisé dans le diagnostic de maltraitance à l'enfant, après une suspicion d'abus sexuel, ont été inclus. Chez 74 de ces enfants (4,5%), des condylomes anogénitaux ont été retrouvés. Seulement 55 de ces 74 enfants ont été évalués concernant la possible transmission sexuelle. La suspicion a été confirmée sur 17 de ces 55 enfants. (31%).

En 2006, une équipe canadienne a publié une étude descriptive de la population pédiatrique de moins de 12 ans de l'hôpital Sainte Justine et présentant des condylomes anogénitaux. Parmi les 72 enfants inclus (64% filles, 36% de garçons), 18

cas d'abus sexuel ont été suspectés ou prouvés. Parmi ces 18 cas : 1 enfant avait moins de 2 ans (5,5 %), 10 entre 2 et 6 ans (55,5%) et 8 plus de 6 ans (44,4 %).

En 2007, une étude de Jones *et al.* a évalué le possible mode de transmission (sexuelle ou non) de 131 enfants âgés de 6 mois à 9 ans et présentant des condylomes anogénitaux.<sup>38</sup> La confirmation d'un abus sexuel a été retrouvée chez 3 des 131 enfants (2,3%). Chez deux de ces enfants, aucun antécédent maternel ou la présence de condylomes dans la fratrie n'a été retrouvé.

En 2011, une méta-analyse sur le mode de transmission de l'HPV anogénital a été publiée.<sup>39</sup> Cinq cent soixante-quinze patients (89,9% de filles) âgés de 6 mois à 13 ans, ont été inclus. Cinq cent trente-quatre enfants ont été évalués pour suspicion d'abus sexuel et parmi eux, 14 présentaient des condylomes (2,6 %). Treize étaient des filles, et l'âge moyen était de 7,5 ans.

#### STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CONDYLOMES DE L'ENFANT

Afin de traiter les condylomes des enfants, nous disposons de nombreuses mais insatisfaisantes possibilités thérapeutiques. Malheureusement, ces méthodes sont très souvent douloureuses et donc difficiles à appliquer en pédiatrie. De plus, la plupart de ces traitements ne bénéficient pas de l'autorisation de mise sur le marché à usage pédiatrique pour cette indication.

Il est important lorsque l'on reçoit en consultation un enfant présentant des condylomes, de se rappeler qu'un sévice sexuel, bien que rare, peut être à l'origine des lésions. En l'absence de traumatismes évidents lors de l'examen clinique, il convient de s'appuyer sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques avant de suspecter une transmission secondaire à un abus sexuel. Le typage viral de l'HPV retrouvé sur les condylomes des enfants ne permet pas d'orienter vers le mode de transmission. L'isolement d'un type d'HPV à tropisme muqueux (6, 11, 16, 18) peut induire une transmission vénérienne tout comme une transmission verticale. De même, la découverte d'un type d'HPV généralement en cause dans les verrues vulgaires, peut résulter d'attouchements envers l'enfant et non être la conséquence d'une hétéro inoculation dite innocente II ne faut pas oublier qu'une suspicion non fondée de maltraitance est préjudiciable tant sur l'enfant lui-même que sur sa famille.

#### A. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il n'existe pas de protocole standardisé concernant la prise en charge des condylomes de l'enfant et les indications thérapeutiques ne sont pas clairement définies.

La Société Française de Pédiatrie a proposé un algorithme de prise en charge devant des condylomes acuminés pour orienter le professionnel quant à la démarche à suivre en fonction du contexte et de l'âge de l'enfant.

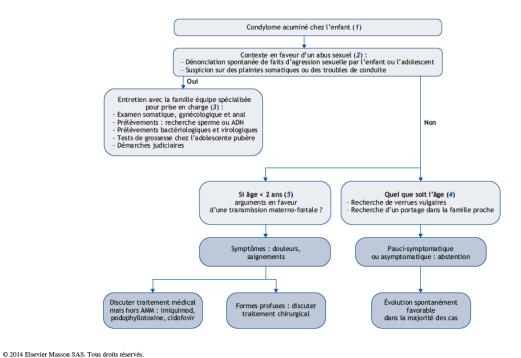


Figure 8. Algorithme de prise en charge des condylomes. SFP

Concernant les condylomes de l'enfant, le choix d'un traitement va dépendre de l'âge de l'enfant, de l'aspect des lésions, de la profusion des lésions, de leur ancienneté, des traitements déjà effectués, de l'expérience du prescripteur et de la demande des parents. Par ailleurs, la compréhension des modalités d'application du traitement par les parents permet également au praticien de s'orienter vers un choix thérapeutique plutôt qu'un autre. Tous les traitements proposés provoquent des effets indésirables, un certain nombre d'entre eux n'ont pas l'AMM et le risque de récidives est fréquent. Il semble, tout de même, plus facile d'utiliser des topiques chez les enfants en bas âge.

Chez le grand enfant et chez l'adolescent, d'autres méthodes peuvent s'envisager.

En France, il existe de grandes disparités sur les prises en charge des condylomes entre les différents centres de dermatologie pédiatrique. Certains hospitalisent tous les enfants présentant des condylomes, quel que soit leur âge, afin de faire un bilan d'IST complet (prélèvements locaux et examen de la sphère génitale sous anesthésie générale) et de faire intervenir l'équipe de pédopsychiatrie. D'autres, au contraire, adoptent une attitude plus laxiste, les enfants étant vus lors de consultations externes

par un dermatologue uniquement, les prélèvements locaux étant réalisés si la situation de l'enfant semble alarmante.

Dans le but d'uniformiser la prise en charge des condylomes anogénitaux de l'enfant dans les centres de dermatologie pédiatrique français, nous avons interrogé les experts en dermatologie pédiatrique sur leur pratique face à ce diagnostic.

Un questionnaire constitué de cas cliniques leur a été adressé avec plusieurs propositions thérapeutiques pour chaque situation. Il leur était possible d'hospitaliser ou non l'enfant, de faire un bilan d'IST, de faire un typage d'HPV, de choisir une abstention thérapeutique ou parmi les traitements utilisés sur les condylomes de l'enfant, de l'homéopathie aux immunosuppresseurs. Malheureusement, les résultats étaient trop divergents pour proposer un algorithme de prise en charge.

#### B. LES DIFFERENTES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

#### 1. L'abstention thérapeutique

Comme pour les verrues vulgaires, les condylomes disparaissent spontanément dans deux tiers des cas en 2 ans et en l'absence de tout traitement. Il est généralement admis qu'un traitement ne doit pas engendrer plus d'inconfort que la pathologie ellemême. C'est pourquoi, l'abstention thérapeutique est une possibilité thérapeutique dans les condylomes de l'enfant sauf en cas de douleur et de gêne fonctionnelle qui justifient une indication de traitement.<sup>41</sup>

#### 2. Méthodes destructrices

Elles sont surtout utilisées pour le traitement des verrues vulgaires et très peu pour les condylomes. Le but de ces traitements est de provoquer une nécrose et d'aboutir à une élimination du site épithélial infecté. Malheureusement, ils présentent un certain nombre d'inconvénients, en particulier d'être douloureux et d'engendrer des cicatrices.

#### a) Les traitements chimiques

 Les kératolytiques: il s'agit de préparations à base d'acide salicylique difficilement applicables sur les condylomes de l'enfant car induisent une irritation locale douloureuse.

#### b) Les traitements physiques

- La cryothérapie: On peut l'appliquer selon deux méthodes: au coton-tige ou au cryac. Ce traitement reste très douloureux car les zones à traiter sont des zones sensibles et traumatisant pour les enfants. Il n'est donc pas indiqué dans les traitements des condylomes.
- Le laser au CO2: le laser au CO2 est une méthode utilisée depuis de nombreuses années sur les verrues vulgaires. Bien qu'efficace, le procédé est responsable de douleurs postopératoires importantes, longues, de délai de cicatrisation prolongée et de cicatrices. 31,41 En 2008, Ferizi et al. a publié un cas clinique de condylome acuminé chez un nourrisson de 13 mois traité efficacement par laser au CO2 sous anesthésie générale. L'arrêt de la réplication virale par la chaleur et la stimulation de la réponse immunitaire semble expliquer le mécanisme d'action. Cette méthode peut sembler intéressante en terme d'efficacité, mais elle reste coûteuse, nécessite un équipement spécialisé, le recours à une anesthésie générale et la possibilité de récidives après traitement est décrite. 31
- Les traitements chirurgicaux : le curetage nécessite une anesthésie locale alors que l'électrocoagulation au bistouri électrique ou l'excision chirurgicale induisent une anesthésie générale. <sup>31</sup>L'autre inconvénient commun à tous ces traitements est l'existence d'un risque de récurrence non négligeable causée par le tissu résiduel après excision et la reprise d'un cycle de réplication par les virus latents des cellules adjacentes à la verrue retirée. <sup>4</sup> Certains praticiens ont recours à ces traitements lorsqu'un bilan lésionnel sous anesthésie générale est envisagé, par exemple dans le cadre de suspicion de sévices sexuels.

#### 3. Les traitements antimitotiques

- La podophyllotoxine : il s'agit d'un traitement topique, dérivé de la podophylline et qui a l'AMM dans le traitement des condylomes de l'adulte. Son action

antimitotique et cytolytique puissante entraîne la nécrose des lésions. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'irritation, la sensation de brûlure, et parfois une ulcération superficielle et douloureuse.<sup>31, 41</sup> Si son utilisation est contestée chez les enfants du fait de son action cytotoxique, les données pharmacologiques suggèrent que l'absorption de la podophyllotoxine reste faible et son taux résiduel décroît rapidement pour des petites quantités appliquées. On préférera tout de même contre-indiquer l'utilisation de la podophyllotoxine sur les lésions ulcérées ou exophytiques pour éviter un passage transcutané. <sup>31</sup>

#### 4. Les traitements antiviraux

L'Imiquimod : ce traitement est le sujet de notre étude. Modificateur de la réponse immunitaire, il n'a pas d'activité antivirale directe. Une des hypothèses suggère que les patients atteints d'HPV ne bénéficient pas d'assez de lymphocytes T mémoires ou lymphocytes spécifiques à l'HPV pour se défendre. Or, il a été montré que l'Imiquimod avait la faculté d'induire la production de nombreuses cytokines qui stimulent à la fois le système immunitaire inné et acquis. L'activation du système immunitaire est effective grâce au Toll Like receptors (TLR) en particulier le TLR 7. L'Imiguimod stimule la réponse immunitaire innée en augmentant l'activité cellulaire des NK (natural killer), en activant les macrophages qui sécréteront des cytokines, en induisant la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Ainsi l'interferon alpha (IFN alpha), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF alpha sont les principales cytokines synthétisées grâce à l'action de l'Imiguimod. On retrouve également les interleukines IL-1 alpha, IL1 receptor antagonist, IL-8 et IL-10. La réponse du système immunitaire acquis dépend, quant à elle, de la présentation d'un antigène reconnu étranger par les complexes d'histocompatibilité I et II. Les molécules d'Imiguimod en fabriquant des cytokines spécifiques stimulent l'immunité à médiation cellulaire (Th1) et inhibent l'immunité à médiation humorale (Th2). 43 Tout ce processus permet l'acquisition d'une mémoire immunitaire (lymphocytes T mémoires) indispensable à une protection future. Il s'agit donc d'un traitement capable d'inhiber la réplication virale de l'HPV. De plus, les effets secondaires rapportés sont modérés à type d'érythème, d'érosions, de sensation de brûlures ou encore d'œdème. L'Imiquimod est facile d'utilisation. Le traitement doit être appliqué 3 fois par semaine et massé jusqu'à pénétration complète. 6 à 10 h après l'application, la zone doit être lavée à l'eau et au savon. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à disparition des lésions visibles et au maximum pendant 16 semaines. Il a l'AMM pour le traitement des condylomes de l'adulte. <sup>31</sup>

#### 5. Les autres possibilités thérapeutiques

Certaines équipes comme celle du département de dermatologie de Madrid utilisent la cimétidine per os dans le traitement des verrues multiples dont les verrues génitales. Les médecines parallèles telles que l'homéopathie ou encore l'hypnothérapie peuvent être proposées aux parents le souhaitant. <sup>41</sup>

#### POURQUOI ETUDIER L'IMIQUIMOD ET SES EFFETS SUR LES CONDYLOMES?

#### - Incidence des condylomes

Bien que cette pathologie reste rare, elle concerne en moyenne 3 cas par an en consultation de dermatologie pédiatrique à Lyon. Cinquante-six pour cent des enfants ont été adressés par un médecin généraliste ou un pédiatre durant la durée de notre étude. Les enfants de tous âges peuvent êtres atteints puisque, comme montré précédemment, un cas néonatal a même été décrit. <sup>15</sup> Tout comme un dermatologue, un pédiatre peut être confronté à cette pathologie pendant sa carrière. Connaître les modes de transmission et les traitements à envisager dans cette situation est donc important pour la pratique clinique.

#### Risque carcinogène

L'abstention thérapeutique est préconisée en première intention du fait d'une résolution spontanée possible, dans le cas de condylomes peu nombreux car ces lésions ne sont pas supposées présenter de risque carcinogène. En effet, la majorité des HPV impliqués dans les condylomes de l'enfant sont à bas risque oncogène (HPV 6 et 11), mais une infection à HPV de haut risque oncogène (HPV 16 et 18) reste possible, surtout dans le cas d'une transmission verticale. Une étude sérologique de 2005 des types d'HPV 16 sur un échantillon national représentatif de 1316 enfants âgés de 6 à 11 ans aux USA a même estimé la prévalence des anticorps anti-HPV 16 à 2,4 %. <sup>44</sup> Aucune étude à ce jour ne décrit de cas de néoplasie à HPV 16 et 18 chez l'enfant et le temps de latence pour cette population reste encore inconnu.

La clinique des condylomes ne nous permet pas de nous orienter de manière formelle vers un type d'HPV plutôt qu'un autre. Bien que le typage de l'HPV soit possible, il n'est pas recommandé actuellement à visée diagnostique ou étiologique. Souvent les laboratoires réalisent des extractions d'ADN pour analyser en PCR les sous-types muqueux (6,11, 16, 18) et non les sous-types cutanés (2, 3, 27,57) pouvant donc rendre un résultat faussement négatif malgré des lésions cliniques franches.

#### - <u>Inconfort des lésions</u>

Les condylomes peuvent être inconfortables pour les enfants et être responsables de prurit exacerbé, de lésions hémorragiques, de douleurs et de constipation. Afin de soulager ces symptômes, il est parfois nécessaire de débuter un traitement. Mais la plupart des possibilités thérapeutiques approuvées en pédiatrie sont douloureuses. L'Imiquimod a obtenu l'AMM pour le traitement des verrues génitales externes de l'adulte en 1998. Il s'agit d'un traitement efficace, peu douloureux et sans effets secondaires majeurs décrits. Il répond donc aux critères attendus pour un traitement à visée pédiatrique.

#### Données de la littérature

Dans la littérature, peu d'études concernant l'Imiquimod et son efficacité sur les condylomes de l'enfant sont recensées. Seulement dix « case- reports » sont disponibles. 45-54

Notre étude est la première à rapporter 24 cas de condylomes anogénitaux traités par Imiquimod.

La publication d'autres études rétrospectives ou prospectives permettra peut-être de pouvoir obtenir un jour l'AMM à usage pédiatrique pour le traitement des condylomes par Imiquimod.

# TOPICAL IMIQUIMOD IN CHILDREN ANOGENITAL WARTS. A 24 CASES RETROSPECTIVE STUDY.

**RESUME** 

Objectif: Les condylomes demeurent une pathologie rare mais néanmoins

problématique en pédiatrie. La plupart des traitements existants sont difficiles à

appliquer à des enfants car douloureux. L'Imiquimod 5% est un traitement

immunomodulateur utilisé depuis de nombreuses années pour traiter les condylomes

des adultes. Il n'a pas l'AMM pour utilisation pédiatrique, mais semble être un traitement

efficace et bien toléré dans cette indication. L'objectif de cette étude est d'identifier les

enfants présentant des condylomes et traités par Imiquimod 5%.

Matériel et Méthodes: Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, multicentrique

et rétrospective réalisée chez les enfants consultant pour des condylomes entre 2010 et

2015. Le traitement par Imiquimod 5% a été appliqué 3 fois par semaine jusqu'à nette

amélioration ou disparition complète des lésions.

Résultats: Vingt-quatre enfants ont présenté des condylomes ano-génitaux pendant la

période étudiée, 11 filles (46%) et 13 garçons (54%). Chez 14 enfants (58%), il

s'agissait de lésions hyperprolifératives et limitées à la marge anale, alors que chez 6

enfants (25%) des papules hyperkératosiques péri-anales étaient retrouvées. Tous ont

été traités par Imiquimod 5%. La durée moyenne de traitement était de 3 mois. Les

condylomes ont totalement disparu chez 18 enfants (75%), et en moins de 3 mois pour

12 (50%) d'entre eux. Seulement trois enfants (13%) n'ont pas répondu au traitement.

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Dix patients (42%) ont présenté un

érythème, 4 (17%) une sensation de brûlure et 2 (8%) des saignements minimes. Aucun

des 18 enfants traités avec succès n'a présenté de récidives.

Conclusion: L'Imiguimod 5% est un traitement local qui semble efficace sur les

condylomes de l'enfant. Il n'est pas douloureux et peu d'effets secondaires sont

rapportés. Nos résultats doivent êtres confirmés par des études ultérieures.

Mots clés: condylomes, enfants, Imiquimod

35

**ABSTRACT** 

**Objective:** Anogenital warts (AGW) is a rare but questioning pathology in pediatric

dermatology. Most of the treatments are aggressive and painful to children. Imiquimod

5% cream is an immunomodulating agent already successfully used for treating

anogenital warts in adults. It is not approved in pediatric population but may be a well-

tolerated and efficient treatment in this indication. The purpose of this study is to report

cases of children with anogenital warts and treated by Imiquimod 5% cream.

Study design: An epidemiologic, descriptive, multicentric and retrospective study was

performed from 2010 to 2015 on children presenting anogenital warts. Imiguimod 5 %

cream was applied locally 3 times a week until real improvement or complete clearing.

Results: Twenty-four children presented AGW during this period. Eleven (46%) were

girls and 13 (54%) were boys. Fourteen children (58 %) had hyperproliferated lesions

limited to the anal margin and 6 children (26%) had hyperkeratotic papules in the

perianal area. All of them were treated by Imiquimod 5% cream. The mean duration of

treatment was 3 months. Complete clearance was achieved in 18 children (75%), and in

less than 3 months for 12 (50%) of them. Only three children (13%) didn't answer to the

treatment. No severe or serious side effects were reported. Ten patients (42%)

presented erythema, 4 (17%) had burning sensation and 2 (8%) minimal bleeding. None

of the 18 successfully treated children had reported recurrence.

Conclusion: Imiguimod 5% cream is a non invasive treatment that seems effective for

anogenital warts in children. It's unpainful and only minimal side effects are reported.

Our results need to be confirmed by further studies.

**Keywords:** Anogenital warts, children, Imiguimod

36

#### INTRODUCTION

Anogenital warts (AGW) in children are rare but remain a therapeutic dilemma. It is one of the numerous clinical lesions due to human papillomavirus (HPV). HPV is a doublestranded DNA virus, measuring around 55 nm that infect keratinocytes of the human skin and mucosa. 4,55 Incidence of AGW in children increased the last 30 years following the adults' incidence trends. 46,52 Around 200 genotypes of HPV have been identified so far and 75 of them were found in children. 1,3 About 90% of children genital warts are involving HPV type 6 or 11 which are at low risk of neoplasia. <sup>4</sup> AGW may have different like acuminata, Buschke presentations condylomas papulous, flat or Loewenstein condylomas and bowenoid papulosis.

There are 3 hypothetic modes of contamination during childhood: vertical transmission (in utero or perinatal transmission), horizontal transmission (by autoinoculation or hetero inoculation) and sexual contact. <sup>1,4,31,56,61</sup> Children may contaminate themselves from their own digital warts or be contaminated from another person' digital warts during day care. <sup>51</sup> Sexual abuse is an important issue of AGW diagnosis that has to be kept in mind while dealing with that pathology and knowing the HPV epidemiology may decrease the number of false allegiance of child abuse.

In adults, classical treatments of anogenital warts are numerous: cryotherapy, laser treatment, curettage and surgical treatment, antiproliferative and antimitotics. Nevertheless, these treatments are painful and difficult to apply to children indeed. 42,61 Imiquimod is an immunodulating agent recommended to treat external genital and AGW in adults. It simulates the innate immune response by inducing production of cytokines like, IL-6, IL 8, IL-1, TNF- alpha an IFN- alpha. 4,43 Its modes of action and facility of application represent a good alternative for children AGW'S treatment although it's not approved. Only a few case-reports showed the efficacy of Imiquimod in this indication. 45-

No case study has been published in order to show that Imiquimod is an efficient treatment of genital warts in children yet.

# **PATIENTS AND METHODS**

#### - Hypothesis

Imiquimod 5% cream is an efficient treatment for AGW in the pediatric population.

## - Objectives:

The aim of the study was to identify children presenting AGW treated with Imiquimod 5% cream, to describe AGW clinical presentation among the children and to evaluate the efficacy and the safety of Imiquimod in a pediatric population.

#### - Study design

It's an epidemiologic, descriptive, pluri-center and retrospective study from 2010 to 2015. All medical records of children who attended a pediatric dermatology unit for AGW were reviewed retrospectively from 2010 to 2015.

#### - <u>Population</u>

All children under 16 years old and consulting for genital warts between 2010 and 2015 were included in the study. AGW have different presentations. All types of AGW were concerned by our study.

#### Data collected

For each patient, the following clinical data were collected: gender, mode of delivery, personal and familial medical history, mother's cervical dysplasia history, age at the diagnosis, duration of the lesions before the diagnosis, precise localization of the anogenital warts, presence of distant localization of warts, presence of persistant warts on the relatives, treatment used. Among these patients, data about Imiquimod treatment were retrieved: duration of treatment, adverse side effects, efficacy, and recurrence after treatment. In case of incomplete or unavailable information, telephone interviews of the patients were systematically used.

# - Statistical analysis

Clinical data were analyzed with IBM SPSS Statistics 22. Values were considered significant at p<0,05.

Qualitatives variables are expressed using their valid frequencies and percentages.

Quantitatives variables are expressed using mean, median, maximum and minimum.

#### **RESULTS**

#### Clinical presentation

Twenty-four patients were identified from medical records. There were 11 girls (46%) and 13 boys (54%). The median and the mean age at the diagnosis were 3 years and 5 months and 4 years and 2 months years old respectively (range from 4 months to 14 years old). Most of the children (79%) were born by vaginal delivery. For 17 patients (71%), the time between AGW appears and the diagnosis of AGW was less than 3 months. No significant personal or familial medical history was noted. AGW presented as hyperproliferated lesions limited to the anal margin in 14 cases (58 %), as hyperkeratotic papules in the perianal area in 6 cases (25 %) with involvement of the labia in 2 girls (8%). Only 4 children (16 %) presented a distant concomitant localization of warts (hands, fingers, toes, knee and face). In 9 cases (38 %), a concomitant history of warts in parents was found. Six of them (67 %) were common warts and 3 (33%) were AGW. Only one mothers (4%) reported a medical history of cervical dysplasia.

No suspected sexual abuse was confirmed.

# - Imiquimod treatment

Patients' characteristics and clinical data of the children treated by Imiquimod are presented in Table 1 and 2.

All of them were treated by Imiquimod 5 % cream, which was initially applied overnight 3 times weekly. Diverse treatments (cryotherapy, keratolytic preparation, homeopathy, podophyllotoxin, curetage) were previously tried in 7 patients (29 %) and one child had already received Imiquimod one year before. The mean and median duration of treatment was 3 months and 2 months, respectively (22 days-12 months). In all cases, the treatment was easy to apply by the parents. No adverse events occurred in 12 (50 %) cases. Table 3 shows the distribution of side effects. Ten (42%) patients presented minim or moderate erythema, with no modification of the applied treatment for 6 of them (25%). Erythema with burning sensation resulted in spacing the applications in 4 patients (17 %). Two patients (8 %) also reported minimal bleeding. The treatment was prematurely stopped because of the local side effects for one child (4%). Complete clearance was achieved in 18 children (75 %), and in less than 3 months for 12 of them

(50 %). Three children (13%) presented remaining lesions at the end of the treatment. Among them, two children (8%) reported recurrence after 1 month and 11 months, respectively. There was no improvement in 3 children (12,5 %). None of the 18 successfully treated children had reported recurrence, after a mean follow-up time of 9 months (median 5 months, range 0- 44 months). Table 4 shows the distribution of AGW localization and answer to the treatment.

Patients charateristics	N= 24 patients (%)
Sex	
M	13 (46%)
F	11 (54%)
Age at diagnosis	
Min	4 months
max	14 years 2 months
Median	3 years 5 months
mean	4 years 3 months
Delivery	
Vaginal birth	19 (79%)
Cesarien	3 (13%)
Not specified	2 (8%)
Time between symptoms and diagnosis	
consultation	
< 3 months	17 (71%)
3-6 months	4 (17%)
> 6 months	2 (8%)
Not specified	1 (13%)
Localisation	
Anal margin	14 (58%)
Cutaneous :	8 (33%)
Perianal	3 (13%)
Vulva	2 (8%)
Perianal + vulva	3 (13%)
Not specified	2 (8%)
Distance warts	
No	20 (83%)
Yes	4 (16%)
Family warts	
No	14 (58%)
Yes, common warts	6 (25%)
Yes, anogenital warts	3 (13%)
Not specified	1 (4%)
History of mother cervical dysplasia	
No	21 (88%)
Yes	1 (4%)
Not specified	2 (8%)

Table 1. Patients characteristics

Patient	Sex	Age	Duration of wart history	Location of warts	Previous treatment	Treatment time	Treatment results	Side effects	Reccurences
1	М	2 yrs 7 months	<3 months	Anal margin and testicles	Dermocorticoids	26 days	Clear	None	None after 44 months
2	М	5 yrs 11 months	3-6 months	Anal margin	None	22 days	Clear	None	None after 25 months
3	М	2 yrs 4 months	<3 months	Anal margin	None	1 month	Clear	Erythema	None after 23 months
4	F	2 yrs 7 months	Unknown	Labia	None	4months 20 days	Improvement	None	None after 16 months
5	М	1 yr 3 months	<3 months	Anal margin	None	28 days	Clear	Erythema	None after 19 months
6	М	11 yrs 7 months	<3 months	Perianal	None	1 month 26 days	Improvement	Erythema, minimal bleeding	None after 11 months
7	М	3 yrs 3 months	<3 months	Anal margin	None	5 months 3 days	Clear	Redness	None after 12 months
8	М	3 yrs 7 months	<3 months	Anal margin	None	1 month 24 days	Clear	None	None after 6 months
9	М	4 yrs 11 months	<3 months	Anal margin	Imiquimod	12 months 6 days	Clear	redness, burning and minimal bleeding	None fater 3 months
10	F	6 yrs 5 months	Unknown	Perianal	Cryotherapy	1 month 14 days	Clear	Redness and burning	None after 5 months
11	М	3 yrs 8 months	<3 months	Anal margin	None	9 monhts 17 days	Clear	Erythema	None after 1 months
12	F	1 yr	<3 months	Vulva	Salicylic acid and homeopathy	3 months 21 days	Failure	None	Not concerned

Patient	Sex	Age	Duration of wart history	Location of warts	Previous treatment	Treatment time	Treatment results at 3 months	Side effects	Reccurences
13	М	2 yrs	3-6 months	Unknown	Cryotherapy and podophyllotoxin	3 months 14 days	Improvement	Redness and burning	Missing data
14	F	11 months	3-6 months	Anal margin	Curetage	6 months	Clear	Redness	None after 6 months
15	F	8 yrs 11 months	<3 months	Perianal	None	2 months 26 days	Clear	Erythema and burning	None
16	М	5 yrs 7 months	> 6 months	Perianal	Podophyllotoxin	1 month 18 days	Failure	None	Not concerned
17	F	3 yrs 3 months	3-6 months	Unknown	None	1 month	Clear	None	None
18	F	3 yrs 11 months	<3 months	Unknown	Homeopathy	1 month	Clear	None	None
19	F	14 yrs	<3 months	Vulva	None	2 months	Clear	Erythema and burning	None
20	F	2 yrs 3 months	<3 months	Anal margin	None	7 weeks	Clear	None	None
21	F	4 yrs 4 months	<3 months	perianal	None	16 weeks	Clear	None	None
22	М	4 months	<3 months	Perianal and vulva	None	3 months	Clear	None	Yes
23	F	1 yr 9 months	> 6 months	Perianal and vulva	Yes	8 weeks	Clear	None	None
24	М	4 yrs 11 months	<3 months	Anal margin	None	2 monhts	Failure	None	Not concerned

Table 2. Children's clinical data

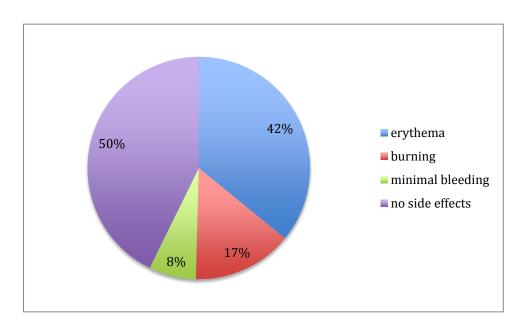


Table 3. Distribution of side effects with Imiquimod 5% cream

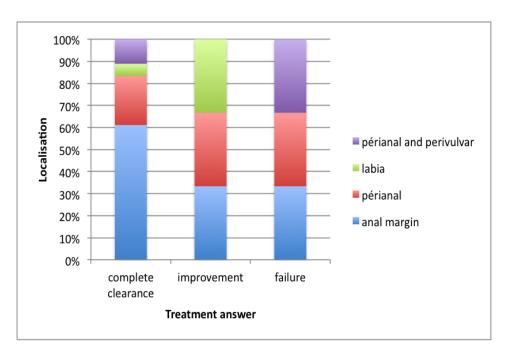


Table 4. Distribution of AGW's localisation and answer to Imiquimod 5% cream

# **DISCUSSION**

#### A. Medical litterature and interpretation

# Epidemiology

AGW are rare among children. Before 1990, only 136 cases of AGW warts during childhood have been reported.<sup>32</sup> During the last decades, the number of lesions causing by HPV in children has increased, following the adults HPV infection trend. HPV is a latent virus that can lay dormant months even years in skin and mucous membranes before causing warts.<sup>10</sup> The incubation period of HPV infection is thought to range from several weeks to several years. Concerning perinatal transmission no unanimous agreement can be found in specialized literature.<sup>10,54</sup> The upper limit age acceptance for perinatal transmission is 12 to 24 months old <sup>32</sup> Experts admit that most of untreated condyloma might resolve within a 2-year period or less.<sup>5</sup> This is why, a therapeutic abstention may be recommended to parents consulting with their child for AGW.<sup>5,19,41,57-59</sup> Our study is the first retrospective study that reports twenty-four cases of AGW warts treated with Imiquimod 5% cream.

Nine case reports on children anogenital warts treated by Imiquimod 5% and one study comparing Podophylox to Imiquimod 5 % have been published in the medical litterature. (see annex 1)<sup>45-54</sup>

#### - Clinical presentation

In our study, children having concomitant common warts don't seem more likely to present a type of condyloma than another (hyperproliferated lesions limited to the anal margin or hyperkeratotic papules in the perianal area). Because of the small number of included patients, we didn't find any significantly correlation between the local clinical presentation and patient characteristics. No HPV typing was made in this study as it's not a routine exam in AGW diagnosis. We didn't find any study showing a correlation between the clinical type of AGW and an HPV type.

# - Imiquimod and efficacy

Condylomas acuminata and AGW may be uncomfortable for children. It might lead to exacerbing pruritus, bleeding lesions, pain and stool retention. Releasing these symptoms is a reason to introduce a treatment rather than waiting for a spontaneous resolution. But most of the approved treatments in children lead to pain.

Chemical or physical classic treatments of AGW are based on the destruction of the infected keratinocytes and do not directly inhibit the infection or the viral replication. 50 They are associated with a high recurrence rate because HPV's infected cells persist around visible lesions.<sup>51</sup> Imiguimod is a topical immunomdulator that induces production of cytokines to inhibit the viral replication. 49 It's an hydrophobic molecule so a good epidermis penetration may be expected.<sup>51</sup> Imiguimod is used to treat with success condyloma and AGW in adults and produces a lower recurrence rate than the standard therapy. <sup>47</sup> The studies showed that clearance rates in the adult population range from 72% to 84%. 46,50,53 In the pediatric population Campaner et al. that found an incomplete remission after 12 weeks of Imiguimod application and a complete remission after surgery. 49 Beside this exception, all the authors concluded that their patients were clear off lesions after few weeks of treatment. In our study, complete clearance was achieved in 75 % of the children. Annex 2 shows AGW at the diagnosis and their evolution one month after the treatment was introduced. It seems that children with remaining lesion or not answering to the treatment were those presenting hyperkeratotic papules in the perianal area. The children with hyperproliferated lesions limited to the anal margin were more likely to answer to the treatment. As one explanation, we supposed that a different type of HPV causes perianal lesions and anal margin lesions. A further study comparing clinical presentation of AGW and HPV typing may help to confirm this and suggest that the answer to the treatment by Imiquimod may depend of the HPV type.

### Side effects

Systemic absorption of Imiquimod is <1%, so no systemic side effects should occur. Although topical use of Imiquimod 5% is well tolerated among adults it's admitted that common local adverse reactions include erythema, burning, itching, erosion, and tenderness. In our study, no severe side effects were noticed. Redness, burning and minimal bleeding were observed. Only one child presenting redness and burning had to

stop definitely his treatment fifteen days before the end of the prescription. Two patients presented condyloma's minimal bleeding, but it appears it was the consequence of an inappropriate daily application of the topical treatment. The bleeding stopped immediately after spacing the application to 3 days a week. Ten children presented redness after a few days application. But except for two children who stopped the treatment for a few days before applying it again, this side effect was well tolerated. The children were released using emollient and/or by spacing the time between two applications. These results concerning side effects are similar to every other studies or case reports were only minor events were noticed. 45-54

#### - Recurrences

No recurrences were reported in the case reports on AGW in children treated by Imiquimod 5%. In our study, two recurrences was reported, a few months after stopping the treatment by Imiquimod. One of them was not treated until complete remission and some small lesions remain after two months of treatment by Imiquimod. This suggest that treating condylomas by Imiquimod until complete remission might prevent HPV recurrence.

# Suspicion of child abuse

In our study, no suspected child abuse was confirmed. Sexual abuse is known to be one mode of transmission, so a meticulous exam of the child and its parents is important when consulting for AGW. In the medical literature, sexual abuse rate varies from 0,8 % to 31% in children presenting AGW. These results are too heterogeneous to be referred to. The NICE guidance can be an helping tool when a patrician suspects a child abuse. A reference to child protective institution has to be done if there are any suspicious symptoms added to AGW. Most of the time, beside AGW, there is no other clinical evidence of abuse during the examination. We assume that treating children systematically in first intention with Imiquimod 5% cream with a one-month treatment visit could be a way to follow up children and strengthen a child abuse suspicion. Reporting a case has to be introduced with precaution because false allegiance could be a real trauma for both children and parents or relatives. 9-10, 60-61

# D. Limits of the study

We can discuss few limits of our study.

#### - Study design

This study was a retrospective and descriptive study with a small scientific value (grade C ANAES 2000). This study design was chosen because of pediatric AGW's little incidence excluding the possibility of a randomized and comparative study. There is no control group in this study as the objective was to describe AGW and to report children treated by Imiquimod.

#### - Selection limits

Patients were included consecutively from 2010 to 2015. In Lyon, the medical charts were selected from a dermatologic photography database, typing the key words "condylomas" and "anogenital warts". In order to identify more children with AGW treated by Imiquimod 5%, we asked to the other dermatological pediatric centers in France to search for cases in their medical charts. We were able to include patients from 6 more centers (Nice Marseille, Toulouse, Argenteuil, Niort, Tours). We can't assure that all the children responding to the criteria were included. For most of the patients, thanks to telephone interviews, missing data were recovered. But we had to exclude some charts because of missing data amount.

Beyond all that selection limits, this study is the first one included as much children treated by Imiquimod 5% cream for AGW and brings an highlight on dermatological literature.

#### - Confusing limits

The first limit is that the children included in this study were seen by pediatrician dermatologist. Usually, general practitioners, pediatrician or dermatologist addressed the children for a second advice to them. This suggests that non-persistent and non-hyperproliferative AGW were not seen in these centers and that the incidence in the pediatric population might be higher that it seems. But in our study, the diagnosis of AGW was made in less than 3 months after the beginning of the symptoms for 71% of

the children and only 33% had a previous treatment before Imiquimod 5%. This shows that dealing with this pathology is an issue for a certain number of practitioners and that they prefer to address their patients to specialist before initiating a treatment.

Other limits of our study can be suspected. In fact, Imiquimod was used in first intention because the investigators were already convinced of its efficacy. This is not a blind study, so the efficacy of Imiquimod could be overestimated. There was no limitation of treatment duration and some children were treated for few months before total clearance. As we already explained, AGW due to HPV might resolve spontaneously within two years. In those cases, we are not able to conclude whether the complete clearance was a consequence of Imiquimod application or of the natural epidemiology history of HPV. But seeing the pictures in annex 2, we can't deny a real improvement thanks to the treatment one month after its introduction.

# - Research Perspectives

In our study, some types of AGW seems more likely to answer to the treatment. HPV 6 and 11 are mucous type, responsible of 90% of condylomas.

Some investigators showed that cutaneous types like 2, 3, 57 can also be involved. <sup>5,8,10</sup> We did not performed an HPV typing as it's not recommended for condylomas diagnosis. Studying the relation between AGW clinical presentation, HPV typing and answer to the treatment might be interesting to build recommendation for this pathology.

There is no professional agreement about how treating AGW in children. During our study, we ask to ten pediatric dermatologic experts to answer a questionnaire about their own experience dealing with AGW. Our aim was to build a protocol to treat children AGW with the less intrusive treatment without fending off the possibility of child abuse that could lead to anogenital warts. Unfortunately, answers were too heterogeneous to conclude and show that dealing with AGW in children stays a dilemma for patricians. A therapeutic protocol could help the medical staff to highlight alarming situation and to bring protective measure to children showing signs of negletude.

Since around 15 years in France, girls are vaccinated against HPV types 6,11, 16 and 18. Soon the first girls vaccinated will hit the maternity age. It would be interesting to start a cohort study and see if the perinatal transmission will decreased for the vaccinated girls' babies.

Imiquimod 5% cream seems to be an efficient treatment for AGW in children.

In regards of small incidence of this pathology in the pediatric population and in order to approve this treatment in the pediatric population, an international, prospective, randomized, multicentric study versus placebo would be necessary.

THESE SOUTENUE PAR: Mélissa GENIX

TITRE : Condylomes de l'enfant : interêt de l'imiquimod local dans la prise en charge thérapeutique. Etude retrospective de 24 cas. Topical imiquimod in children anogenital warts. A 24 cases retrospective study.

#### CONCLUSION

We performed a retrospective review of the use of topical Imiquimod for treatment of anogenital warts in 24 children from 2010 to 2015. It's the largest case study about anogenital warts in children treated by Imiquimod.

By its mode of action on HPV, Imiquimod 5% is an interesting way to treat anogenital warts. As for adults, Imiquimod appears to be an efficient and well-tolerated treatment of anogenital warts in children. Complete clearance was achieved in 75 % of the children and real improvement in 13% of them. The response to treatement seems better for hyperproliferative lesions of the anal margin than for hyperkaratotic papules of the perianal area, but the small number of patient didn't permit us to show a significant difference. A further study on clinical presentation, HPV typing and treatment by Imiquimod could help confirming this statement. No severe side effects were reported in our study. Redness, burning and minimal bleeding were observed. This side effects are similar to those noticed in adults population or in pediatrics case reports already published.

There are 3 hypothetic modes of contamination during childhood: vertical transmission horizontal transmission and sexual contact. It's important not denying a possible child abuse and doing a meticulous examination may help sustaining the suspicion.

There is no professional agreement about how treating anogenital warts in children. A therapeutic protocol could help the medical staff to introduce a treatement and to bring protective measure to children showing signs of negletude.

Imiquimod appears to be an efficient treatment of anogenital warts in children. Spontaneous resolution can occur within 2 years. Prospective studies would help choosing children who will benefit from an early treatment by Imiquimod for anogenital warts instead of therapeutic abstention.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Grenoble, le 04/04/16

LE DOYEN

et par délégation

Le Doyen de Médeciao Pr. Jean-Paul HUMANIET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR France

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

Service de Médecine Néonatale & Réanimation Infantile

Pr Th. DEBILLON Chef de Service

# **POUR CONCLURE**

Les condylomes de l'enfant restent des lésions dont le traitement n'est pas codifié en dermatologie pédiatrique bien que de nombreuses études se soient intéressées à cette pathologie. L'abstention thérapeutique demeure un traitement de première intention en cas de lésions peu nombreuses.

Les condylomes acuminés sont bien souvent responsables de constipation, de douleur ou de saignement lors de l'émission de selles ou lors des soins prodigués à l'enfant. Ils nécessitent donc un traitement efficace et indolore. L'Imiquimod, grâce à son mécanisme d'action semble être un traitement adapté à l'enfant. Bien évidemment, des études prospectives et randomisées permettraient de répondre aux exigences du règlement européen relatif aux médicaments pédiatriques afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'Imiquimod pour le traitement des condylomes de l'enfant mais sont difficilement réalisable devant la faible prévalence de cette pathologie.

Cette thèse soulève également la question d'un traitement systématique pour tous types de condylomes du fait de l'infection possible par des HPV à haut risque néoplasique. On peut également se demander si une vaccination étendue, des deux sexes confondus, dès le bas âge contre les HPV oncogènes (6, 11, 16,18) doit être envisagée. Le temps de latence entre une infection par un HPV à haut risque néoplasique et la survenue d'une néoplasie est de plusieurs années. Pour le moment, aucun cas de cancer liés à l'HPV chez l'enfant n'a été décrit.

La Haute Autorité de Santé recommande actuellement de vacciner les filles à partir de l'âge de 11 ans par le vaccin bivalent ou quadrivalent contre l'HPV, c'est-à-dire avant une exposition potentielle à l'HPV lors de contact sexuel. Plusieurs pays ont élargi leurs recommandations de vaccination contre l'HPV aux garçons en âge prébubère comme les USA, l'Australie, le Canada, l'Allemagne, l'Autriche depuis 2011 et la Suisse depuis 2015. Aux USA, le débat pour la vaccination des enfants avant 11 ans (âge recommandé actuellement) est toujours effectif. En effet, The Administration of Children, Youth and Families a rapporté 772 000 cas de maltraitance envers les enfants en 2008 dont 9 % (soit 70 000) impliquant un abus sexuel et donc un contact avec des HPV

oncogènes avant l'âge recommandé pour la vaccination. La vaccination des garçons n'a pas encore été validée à ce jour en France.

# **REFERENCES ET ANNEXES**

#### **REFERENCES**

- 1. Boralevi F. Condylomes de l'enfant. Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie. 2004;131:913-9.
- 2. Papillomavirus [Internet]. [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: <a href="http://www.afd-ld.org/~fdp\_viro/content.php?page=papillomavirus">http://www.afd-ld.org/~fdp\_viro/content.php?page=papillomavirus</a>
- 3. Jean-Hilaire S, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, Phan A. Viroses à expression cutanée- papillomes viraux. In: Dermatologie et Infection sexuellement transmissibles. 5° edition. Masson; p. 100-8.
- 4. Irvine AD, Hoegar PH, Yan AC. Human Papillomavirus Infection Chapter 47. In: Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, 3rd Edition. Blackwell Publishing LtD. 2011. p. 47.1-47.11.
- 5. Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. J Am Acad Dermatol. déc 1998;39(6):951-5.
- Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. Int J Cancer. 15 janv 2008;122(2):424-7.
- 7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 8 sept 2007;370(9590):890-907.
- 8. Sinal SH, Woods CR. Human Papillomavirus Infections of the Genital and Respiratory Tracts in Young Children. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. oct 2005;16(4):306-16.
- 9. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. Pediatr Dermatol. juin 2006;23(3):199-207.
- 10. Hornor G. Ano-Genital Warts in children; Sexual abuse or not? J Pediatr Health Care. 2004;18:165-70
- 11. Miquel J. Dermatoses virales de l'enfant, DIU de dermatologie pédiatrique, cours 10.
- 12. Anissa Z, Houda H-G, Wafa K, Olfa M, Rym B-M, Achraf D, et al. Successful treatment with topical imiquimod of anal Buschke-Löwenstein tumor in a child. Dermatol Ther. 14 juill 2015;
- 13. Breneman DL, Lucky AW, Ostrow RS, Faras AJ, Volger C, Jenski LJ. Bowenoid papulosis of the genitalia associated with human papillomavirus DNA type 16 in an infant with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. juill 1985;2(4):297-301.

- 14. Bekkali N, El Benaye J. [Perianal pyramidal protrusion]. Pan Afr Med J. 2014;18:224.
- 15. Tang CK, Shermeta DW, Wood C. Congenital condylomata acuminata. Am J Obstet Gynecol. 15 août 1978;131(8):912-3.
- 16. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Presence of Human Papillomavirus DNA in Amniotic Fluids of Pregnant Women with Cervical Lesions. Gynecologic Oncology. 1 août 1994;54(2):152-8.
- 17. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papilomavirus DNA. Virol J. 2009;6:83.
- 18. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. Am J Obstet Gynecol. févr 1996;174(2):694-9.
- 19. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? Arch Dis Child. août 2006;91(8):696-700.
- 20. Medeiros LR, Ethur AB de M, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. Cad Saude Publica. août 2005;21(4):1006-15.
- 21. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. Infect Dis Obstet Gynecol. 2010;2010:326369.
- 22. Rintala MAM, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. Clin Infect Dis. 15 déc 2005;41(12):1728-33.
- 23. Rintala MAM, Grénman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. J Clin Microbiol. janv 2005;43(1):376-81.
- 24. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MAM, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(11):1181-8.
- 25. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. févr 1998;178(2):365-73.

- 26. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A, et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. Am J Obstet Gynecol. juill 1989;161(1):55-9.
- 27. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B, et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. J Med Virol. nov 1995;47(3):209-18.
- 28. Smith EM, Johnson SR, Cripe T, Perlman S, McGuinness G, Jiang D, et al. Perinatal transmission and maternal risks of human papillomavirus infection. Cancer Detect Prev. 1995;19(2):196-205.
- 29. Cason J, Rice P, Best JM. Transmission of cervical cancer-associated human papilloma viruses from mother to child. Intervirology. 1998;41(4-5):213-8.
- 30. Fredericks BD, Balkin A, Daniel HW, Schonrock J, Ward B, Frazer IH. Transmission of human papillomaviruses from mother to child. Aust N Z J Obstet Gynaecol. févr 1993;33(1):30-2.
- 31. Dommergues C, Quinet B. Traitement des verrues génitales de l'enfant en pratique clinique. Archives de pédiatrie. 2008;15:469-72.
- 32. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. Pediatrics. oct 2005;116(4):815-25.
- 33. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. Sex Transm Infect. oct 1999;75(5):317-9.
- 34. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, et al. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. Pediatr Dermatol. oct 1997;14(5):339-43.
- 35. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, Orth G. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. Pediatr Dermatol. juin 1993;10(2):101-6.
- 36. Ingram DL, Everett VD, Lyna PR, White ST, Rockwell LA. Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse. Pediatr Infect Dis J. nov 1992;11(11):945-50.
- 37. Bussen S, Sütterlin M, Schmidt U, Bussen D. Anogenital Warts in Childhood Always a Marker for Sexual Abuse? Geburtshilfe und Frauenheilkunde. janv 2012;72(01):43-8.
- 38. Jones V, Smith SJ, Omar HA. Nonsexual transmission of anogenital warts in children: a retrospective analysis. ScientificWorldJournal. 2007;7:1896-9.

- 39. Unger ER, Fajman NN, Maloney EM, Onyekwuluje J, Swan DC, Howard L, et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. Pediatrics. sept 2011;128(3):e658-65.
- 40. Adams JA, Kaplan RA, Starling SP, Mehta NH, Finkel MA, Botash AS, et al. Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. J Pediatr Adolesc Gynecol. juin 2007;20(3):163-72.
- 41. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. Pediatr Dermatol. juin 2002;19(3):191-9.
- 42. Ferizi M, Gercari A, Pajaziti L, Blyta Y, Kocinaj A, Dobruna S. Condyloma acuminata in child end laser therapy: a case report. Cases J. 2009;2(1):123.
- 43. Sauder D n. Imiquimod: modes of action. British Journal of Dermatology. 1 nov 2003;149:5-8.
- 44. Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, Stone KM, Unger ER, Reeves WC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. J Infect Dis. 1 juin 2005;191(11):1817-9.
- 45. Gruber PC, Wilkinson J. Successful treatment of perianal warts in a child with 5% imiquimod cream. J Dermatolog Treat. déc 2001;12(4):215-7.
- 46. Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. Pediatr Dermatol. oct 2001;18(5):448-50; discussion 452.
- 47. Schaen L, Mercurio MG. Treatment of human papilloma virus in a 6-month-old infant with imiquimod 5% cream. Pediatr Dermatol. oct 2001;18(5):450-2.
- 48. Majewski S, Pniewski T, Malejczyk M, Jablonska S. Imiquimod is highly effective for extensive, hyperproliferative condyloma in children. Pediatr Dermatol. oct 2003;20(5):440-2.
- 49. Campaner AB, Santos RE, Galvão MAL, Beznos GW, Aoki T. Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of extensive anogenital warts in a seven-year-old child. Pediatr Infect Dis J. mars 2007;26(3):265-6.
- 50.Brandt HRC, Fernandes JD, Patriota RCR, Criado PR, Belda Junior W. Treatment of human papillomavirus in childhood with imiquimod 5% cream. An Bras Dermatol. août 2010;85(4):549-53.
- 51. Skowron C, Raoulx M, Skowron F. [Topical imiquimod for the treatment of anogenital warts in an infant]. Ann Dermatol Venereol. oct 2010;137(10):622-5.
- 52. Masuko T, Fuchigami T, Inadomi T, Inamo Y, Hashimoto K. Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of perianal warts in a 28-month-old child. Pediatr Int. oct 2011;53(5):764-6.

- 53. Leclair E, Black A, Fleming N. Imiquimod 5% cream treatment for rapidly progressive genital condyloma in a 3-year-old girl. J Pediatr Adolesc Gynecol. déc 2012;25(6):e119-21.
- 54. Sikanić Dugić N, Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Hiršl Hećej V. Treatment of anogenital warts in an 18-month-old girl with 5% imiquimod cream. Acta Dermatovenerol Croat. avr 2014;22(1):40-3.
- 55. Mammas JN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review). Oncology Letters. 4 juin 2014;8:502-6.
- 56. Lacour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. J Pediatr Adolesc Gynecol. avr 2012;25(2):93-7.
- 57. Culton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. Pediatr Ann. juill 2009;38(7):368-72.
- 58. Stefanaki C, Barkas G, Valari M, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Vosynioti V, et al. Condylomata acuminata in children. Pediatr Infect Dis J. avr 2012;31(4):422-4.
- 59. Varma S, Lathrop E, Haddad LB. Pediatric condyloma acuminata. J Pediatr Adolesc Gynecol. déc 2013;26(6):e121-2.
- 60. Saperia J, Lakhanpaul M, Kemp A, Glaser D. When to suspect child maltreatment: summary of NICE guidance. BMJ [Internet]. 22 juill 2009 [cité 10 juin 2015];339. Disponible sur: <a href="http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2689">http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2689</a>
- 61. Rodrigues E Rodrigues L, Rodrigues LRE, Portugal V, Rodrigues N, Nápoles S, Casanova C. Anogenital warts in children: the importance of a multidisciplinary approach. Acta Med Port. 30 avr 2011;24(2):367-70.

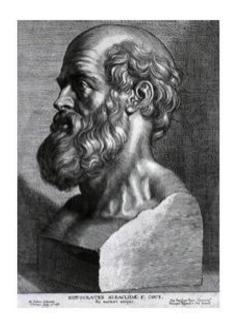
AUTHORS	PUBLICATION	CASE NUMBER	CHILD GENDER	CHILD AGE	PREVIOUS TTT	POSOLOGY	TOTAL DURATION OF TREATMENT	TREATMENT RESULTS	SIDE EFFECTS	RECURRENCE
2001, Gruber et al.	Successful treatment of perianal warts in a child with 5% imiquimod cream	1	М	2 years old	Podophyllin	One application 3 times a week of imiquimod 5%	5 weeks	Clear after 5 weeks	Pruritus	None after 15 months
2001, J.M. Moresi <i>et al.</i>	Treatment of anogenital warts in children with topical 0,05% podofilox gel and 5% imiquimod Cream	17 Podofilox, 8 Imiquimod	Podofilox: 12 F and 5 M Imiquimod: 4 F and 4 M	Podofilox: 11 < 5 years old Imiquimod : 6< 5 years old	None	Podofilox: once a week to twice a day during 3 days, stop during 4 days, repeat the protocol, Imiquimod: 3 times a week.	Podofilox: from <1 week to 4 months, Imiquimod: from 2 to 4 months	Podofilox: no answer for one case, stop treatment for side effects for another case Imiquimod: clear	Podofilox: 11 burning, 4 pain, 2 redness, erosion, oedema, Imiquimod: 1 itching, 1 redness, 2 irritation	Podofilox : none between 4 months and 2 years. Imiquimod : none between 6 months and 1 year
2001, L. Schaen <i>et al.</i>	Treatment of human papillomavirus in a 6 month old infant with imiquimod 5% cream	1	F	6 months old	None	One application 3 times a week of imiquimod 5%	3 weeks	Clear	Unknown	Unknown
2003, S.Majewski et al.	Imiquimod is highly effective for extensive hyperproliferative condyloma in children	1	F	19 months old	None	One application 3 times a week of imiquimod 5%	5 weeks	Clear after 8 weeks	Moderate redness	None at 6 months
2007, A. Bittencourt <i>et</i> <i>al.</i>	Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of extensive anogenital warts in a seven year old child	1	F	7 years old	None	One application 3 times a week of imiquimod 5%	12 weeks	Partial answer at 12 weeks, complete after surgery	Itching, burning, moderate redness	None at 6 months

AUTHORS	PUBLICATION	CASE NUMBER	CHILD GENDER	CHILD AGE	PREVIOUS TTT	POSOLOGY	TOTAL DURATION OF TREATMENT	TREATMENT RESULTS	SIDE EFFECTS	RECURRENCE
2009, H. Brandt et al.	Treatment of human papillomavirus in childhood with imiquimod 5% cream	4	2 F and 2 M	Case 1: 2 years old, case 2: 1 year old, case 3: 2 years old, case 4: 18 months old	Case 1: trichloro acétic acid case 2: podophylline case 3 and 4: none	One application 3 times a week of imiquimod 5% for the 4 cases.	6 weeks for the 4 cases	Clear answer after 3 weeks (case 1 and 3) and at 4 weeks (case 2 et 4)	Moderate redness (case 1) none for the others	None at 6 months
2010, C. Skowron <i>et al.</i>	Topical imiquimod for the treatment of anogenital warts in an infant	1	М	10 months old	Cryotherapy then podophyllotoxin	2 Aldara single dose application a day	1 month	Clear	Redness and inguinal ulcerations	None at 6 months
2011, Masuko et al.	Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of perianal warts in a 28 months old child	1	F	28 months old	None	One application 3 times a week of imiquimod 5%	7 weeks	clear	Moderate inflammatory reaction	None at 4 weeks
2012, E.Leclair et al.	Imiquimod 5% cream treatment for rapidly progressive genital condyloma in a 3 year old girl	1	F	3 years old	None	One application 3 times a week of imiquimod 5%	6 weeks	Clear after 6 weeks	Minor redness	None at 24 months
2013, Sikanic Dugic <i>et al.</i>	Treatment of anogenital warts in an 18- month- old girl with 5 % imiquimod cream	1	F	18 months old	5-fluorouacil cream, fluorouacil and salicylic acid solution, 50% and 80% trichloracetic acid, cryotherapy	One application 3 times a week of imiquimod 5%	11 weeks	Clear after 11 weeks	One day burning	None after 18 months

Annexe 1. Tableau récapitulatif des études "case reports" publiées sur l'Imiquimod et le traitement des condylomes de l'enfant.



Annexe 2. Condylomes acuminés avant le traitement par Imiquimod et 1 mois après le début du traitement.



# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je doππerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à tavoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.