Mises au point interactives

HPV et muqueuse génitale féminine

→ F. AUBIN, D. RIETHMÜLLER
Université de Franche-Comté, EA3181
et Centre hospitalier universitaire,
Service de Dermatologie, BESANÇON.

Le lien direct entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par un papillomavirus humain (HPV) a été établi pour la première fois par Harald zur Hausen en 1975. Depuis la fin des années 1990,on sait que la totalité des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales sont dues à des HPV. En 2008, le prix Nobel de Médecine est attribué au Pr Harald zur Hausen.

Épidémiologie

Plus de 200 types de papillomavirus humains ont été identifiés, parmi lesquels une quarantaine d'HPV muqueux infectent spécifiquement la région ano-génitale dont une quinzaine sont impliqués dans le cancer du col de l'utérus. On distingue les HPV à haut risque de cancer (HPV16 et HPV18) et les HPV à bas risque (HPV6 et HPV11) responsables des verrues génitales (condylomes).
L'infection à HPV est parmi les infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans le monde. L'homme et la femme sont les deux maillons de la chaîne de transmission des HPV. L'un et l'autre peuvent être à la fois porteurs asymptomatiques de HPV, contaminateurs et peuvent aussi présenter des lésions génitales.

Le risque de faire un jour une infection génitale à HPV est de 80 % à 85 % chez les personnes sexuellement actives. L'infection aiguë est fréquente juste après le début de la vie sexuelle. La fréquence de l'infection à HPV évolue à l'inverse de l'âge des femmes. Elle est plus grande chez les individus jeunes sexuellement actifs. Chez la femme, le pic de prévalence se situe dans le groupe 20-24 ans, autour de 50 %. Le groupe 15-19 ans vient juste après. La prévalence décroît ensuite avec l'âge, baissant nettement après 30 ans pour atteindre une moyenne de 7,5 % chez les femmes de plus de 50 ans. Cette baisse est probablement due au moins grand nombre de partenaires et à une moindre vulnérabilité des muqueuses génitales.

Contamination

La forte contagiosité des HPV explique la présence importante des infections ano-génitales à HPV dans le monde entier. L'HPV infecte l'épithélium génital et se dissémine par le contact de muqueuse à muqueuse. La plupart du temps, l'infection à HPV est asymptomatique, ce qui fait que les personnes infectées ne savent pas qu'elles sont porteuses et transmettent le virus sans le savoir.

La contamination par HPV de la région ano-génitale se fait le plus souvent par voie sexuelle, lors de rapports avec pénétration, mais aussi au cours de simples jeux érotiques, dans une moindre proportion. En fait, toutes les pratiques sexuelles peuvent être contaminantes, à des degrés différents. Cette contamination serait favorisée, en particulier, par la multiplicité des partenaires sexuels, la précocité des rapports et l'existence d'une autre infection sexuellement transmise.

La contamination indirecte par les mains, un linge de toilette ou une surface souillée est également possible. L'infection serait susceptible aussi de se propager à partir d'une lésion par auto-inoculation à un autre site anatomique.

Facteurs de risque de l'infection génitale à HPV

Le facteur de risque est le rapport sexuel, et ce risque augmente avec la multiplication des partenaires sexuels rencontrés. D'autres facteurs de risque ont été identifiés : un antécédent d'IST, l'usage d'alcool et de drogues en rapport avec certains comportements sexuels et le nombre de partenaires sexuels du partenaire.

Quel est le risque après un contact sexuel contaminant ?

Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de 60 à 70 %, avec un risque plus important de la femme vers l'homme (50 à 90 %) que dans le sens inverse (50 %). La durée d'incubation des HPV avant le développement de verrues génitales est d'environ 3 mois. Des lésions cliniques génitales sont observées chez environ un tiers des partenaires de femmes pré-

Mises au point interactives

sentant des condylomes acuminés. Si la présence de lésions péniennes et/ou de portage de HPV apparaît élevée chez les hommes partenaires de femmes ayant des lésions à HPV génitales, les génotypes de HPV détectés au niveau du pénis et du col utérin ne sont pas toujours identiques.

Évolution spontanée d'une infection à HPV

La plupart des infections génitales à HPV vont rester asymptomatiques, sans manifestation clinique et disparaître spontanément grâce à une réponse immunitaire efficace. L'élimination virale naturelle spontanée s'effectue en quelques mois et dans plus de 90 % des cas dans les 24 mois. Elle est plus rapide chez les adolescentes, tandis que l'infection des femmes plus âgées a tendance à persister. Les mécanismes en cause ne sont pas bien connus. Le génotype HPV16 possède une capacité de persistance plus importante que les autres génotypes, observation cohérente avec le fait que ce type d'HPV présenterait un avantage sélectif expliquant sa forte prévalence dans le monde entier.

Manifestations cliniques

Au niveau des muqueuses, les HPV à bas risque (6 et 11) sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les HPV à haut risque (16, 18) sont responsables de lésions dysplasiques (vulvaires, péniennes, vaginales, cervicales ou anales) de grade et de sévérité croissants puis de cancers.

Une petite proportion de ces infections HPV se manifestera sous forme de verrues génitales ou condylomes, qui sont des lésions très contagieuses. Environ 5 % de la population présentera ce type de lésions au cours de la vie et le plus souvent avant 25 ans.

Une autre proportion de ces infections se manifestera sous la forme de dysplasie du col de l'utérus, et d'autres cas moins fréquents évolueront vers des cancers du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est le second cancer le plus fréquent après le cancer du sein chez la jeune femme (15-44 ans).

Les HPV provoquent également des lésions précancéreuses de la vulve, du vagin et de l'anus chez la femme. Chez l'homme, les types d'HPV à haut risque causent des lésions précancéreuses et cancéreuses du pénis et de l'anus ; chez l'homme et la femme, ils sont également associés à environ 30 % des cancers oropharyngés et 10 % des cancers de la cavité orale et du larynx.

Cancer du col et infection génitale à HPV

Une relation de cause à effet entre infection à HPV et cancer du col utérin a été établie, et l'HPV est détecté dans presque 100 % des cancers du col dans le monde. Cette relation est la plus grande jamais constatée entre une cause spécifique et un cancer humain.

La persistance du virus dans l'épithélium cervical, en particulier chez les femmes âgées de plus de 30 ans, est le plus important facteur de risque de développement des lésions dysplasiques et du cancer du col. Parmi les femmes adultes, 10 % présenteront une infection génitale à HPV à haut risque oncogène, et parmi ces femmes 10 % vont présenter une infection persistante qui, dans 1 % des cas, entraînera un cancer cervical invasif.

Les facteurs influençant la persistance de l'infection virale sont liés à l'hôte (statut immunitaire, haplotype du CMH), au virus (génotype, variant, charge virale) et à l'environnement (autres infections sexuellement transmissibles, parité, prise de contraceptifs oraux, tabagisme). Les études chez les couples montrent clairement l'importance de l'homme dans la carcinogenèse cervicale. Le risque pour une femme d'être infectée et de développer un cancer du col utérin dépend non seulement de son comportement sexuel mais aussi du comportement sexuel de son partenaire. Ainsi, le risque de cancer du col de l'utérus est significativement augmenté chez les femmes partenaires d'homme ayant ou ayant eu de nombreuses partenaires sexuelles.

La période de latence entre l'exposition initiale à l'HPV et le cancer du col est estimée en moyenne à 15 ans. Malgré la corrélation entre HPV à haut risque et cancer du col, 80 % des infections sont asymptomatiques et guérissent sans traitement. Dans ce cas, les lésions intra-épithéliales régressent spontanément, et l'HPV n'est plus détectable dans le col. La régression spontanée des lésions cervicales en rapport avec l'HPV survient généralement si les anomalies précancéreuses n'ont pas dépassé le stade histologique du bas grade.

La durée moyenne de l'infection localement détectable varie de 6 à 14 mois. Dans les 2 à 4 ans, seulement 15 % à 25 % des lésions cervicales épithéliales de bas grade évoluent vers le haut grade.

Condylomes et grossesse

La grossesse favorise le développement des verrues ano-génitales. Lorsque la mère est porteuse d'HPV génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit *in utero* à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. La transmission d'HPV muqueux à haut risque ne s'accompagne pas de risque ou d'affection particulière chez le nourrisson. En revanche, la transmission d'HPV muqueux à bas risque, de type 6 ou 11, peut favoriser le développement de lésions ano-génitales précoces et de papillomatose laryngée juvénile, qui reste exceptionnelle.

Le traitement des condylomes est possible pendant la grossesse, en évitant la podophylline, la podophyllotoxine et l'imiquimod. Les traitements destructeurs physiques, voire chirurgicaux, seront privilégiés mais uniquement à partir de la 32e semaine d'aménorrhée en raison du risque de déclenchement d'accouchement. La césarienne sera rarement indiquée étant donné la faible incidence de papillomatose laryngée juvénile (1/400) et devra toujours faire l'objet d'une discussion entre le chirurgien et la mère. Elle pourra être préconisée lors de la présence de volumineuses lésions génitales faisant obstacle à l'accouchement et risquant d'entraîner des déchirures périnéo-vaginales sévères.

Méthodes de détection des lésions et des HPV

Le diagnostic des lésions génitales à HPV est clinique. En l'absence de lésion clinique, l'examen à l'acide acétique à 5 % permet de révéler des lésions infracliniques (péniscopie, colposcopie). Sur l'examen histologique, la présence de koïlocytes, dus à un effet cytopathogène caractéristique des HPV, constitue un signe évident d'infection par ces virus.

Les méthodes de détection des HPV reposent essentiellement sur des techniques d'hybridation moléculaire à l'aide de sondes et/ou amorces spécifiques (hybridation *in situ*, hybridation liquide, PCR) qui permettent une détection qualitative, voire quantitative, des génomes viraux et plus récemment de leurs transcrits. L'avènement et l'évolution de ces techniques au cours des deux dernières décennies, en particulier le développement et la mise à disposition de trousses de dépistage des HPV utilisables en routine, a permis de faire des progrès considérables en épidémiologie du cancer du col utérin, et le dépistage moléculaire des HPV pourrait amener à modifier, au moins en partie, la stratégie de dépistage de ce cancer basée jusqu'alors sur le frottis cervico-utérin. En effet, l'utilisation d'un test de détection d'un HPV à haut risque permet d'obtenir une excellente sensibilité clinique pour la détection des lésions de haut grade par rapport au frottis. Par ailleurs, la combinaison frottis et test HPV permet d'obtenir une valeur prédictive négative de l'ordre de 100 %.

Ainsi, en France, la recherche des HPV à haut risque est recommandée par l'ANAES et est remboursée par la CNAM lorsque les résultats d'un frottis cervico-utérin sont en faveur d'une atypie cellulaire de signification indéterminée (ASCUS dans le système de classification de Bethesda). Cette prise en charge pourrait être envisagée dans le cadre d'un suivi thérapeutique et présenter un intérêt en dépistage primaire (recommandé dans plusieurs pays).

Des anticorps sériques spécifiques de la capside virale peuvent être mis en évidence par des méthodes immunoenzymatiques. Cependant, il n'existe pas de lien net entre la détection d'ADN viral et la présence d'anticorps. La séroconversion est souvent retardée voire absente chez plus de 33 % des femmes porteuses d'ADN d'HPV. Enfin, la présence d'anticorps ne protège pas d'une infection persistante à HPV.

Traitement

Le traitement des verrues génitales repose sur des méthodes destructrices chimiques (acide trichloracétique), physiques (électrocoagulation, laser, cryothérapie, électrorésection à l'anse diathermique), ou immunologiques (imiquimod). Le taux de récidive est identique quelle que soit la méthode (environ 30 %) étant donné la possibilité d'infection virale asymptomatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse. Chez les patients immunodéprimés, les lésions cutanées et les lésions muqueuses à HPV doivent être éradiquées en raison du risque de transformation néoplasique, lié à la persistance virale et à la fréquence des co-infections par différents types de HPV dont des hauts risques. Une diminution du traitement immunosuppresseur doit être envisagée dans certaines situations.

Prévention

L'expérience acquise dans la prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (*Abstinence, Be faithful, use Condoms*). Si l'efficacité des deux premières recommandations semble indiscutable, l'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à HPV est discutée. Le préservatif n'entraîne qu'une prévention partielle car la pénétration sexuelle n'est pas indispensable pour transmettre le virus, et parce que les HPV génitaux sont présents sur la peau non recouverte par le préservatif (le périnée, les testicules…) ainsi que dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Les préservatifs diminuent mais n'annulent pas le risque de transmission, et l'infection peut survenir après des contacts génitaux sans rapports sexuels. Enfin, l'intérêt préventif de la circoncision reste débattu mais semble toutefois réel tout comme pour le VIH.

En présence de dysplasie cervicale ou de cancer du col, qui sont des lésions faiblement contagieuses du fait de l'intégration génomique et de la faible production virale, il est inutile de proposer un dépistage systématique du ou des partenaires en l'absence de lésion clinique ni le port de préservatif.

Les vaccins

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et de leur bonne réponse immunitaire, les adolescentes avant le début de leur activité sexuelle

Mises au point interactives

sont la cible privilégiée de la vaccination anti-HPV.

Les HPV16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables de plus 70 % des cancers du col dans les pays occidentaux. Deux vaccins sont sur le marché depuis 2006. Le quadrivalent Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) est dirigé contre les HPV16 et 18 ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège donc à la fois du cancer du col de l'utérus et des condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix (GlaxoSmithKline) est dirigé uniquement contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte trois injections intramusculaires. Pour les deux vaccins, l'efficacité vaccinale est proche de 100 %.

Les vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour mais semble peu probable.

Enfin, un vaccin nonavalent (avec 9 valences oncogéniques) va être prochainement commercialisé et pourra diminuer le risque de cancer de plus de 90 % et le risque de lésion précancéreuse de près de 80 %.

Le calendrier vaccinal 2013

Le ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, recommande depuis 2013 la vaccination des jeunes filles entre les âges de 11 et 14 ans et que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B) ou pour compléter un schéma vaccinal incomplet, notamment pour administrer la troisième dose de vaccin.

Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants. Cependant, ces deux vaccins ne sont pas interchangeables, et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Impact de la vaccination anti-HPV

L'efficacité vaccinale des deux vaccins (Cervarix et Gardasil) est proche de 100 % pour la prévention des dysplasies et des condylomes (Gardasil). Plus de 110 pays recommandent cette vaccination. En Australie, la campagne de vaccination contre les HPV a débuté en avril 2007 et propose gratuitement le vaccin aux jeunes filles et femmes âgées de 12 à 26 ans. La couverture vaccinale atteint 70 %. Plusieurs études observationnelles ont montré une quasi-disparition des verrues génitales chez les jeunes femmes vaccinées, 4 ans après le début de la vaccination tétravalente. Une diminution quasi complète des condylomes était également constatée chez les hommes hétérosexuels de moins de 21 ans non vaccinés, témoignant d'une diminution du réservoir viral chez leurs partenaires. Si l'impact réel de la vaccination sur le cancer du col utérin n'est pas encore connu, une étude récente a déjà montré une forte diminution de 38 % de la prévalence des dysplasies cervicales de haut grade chez les jeunes femmes vaccinées.

Malheureusement, en France, la couverture vaccinale atteint à peine 30 % de la population cible, ce qui est très insuffisant pour espérer un impact en termes de santé publique. Au cours des derniers mois, la progression de la vaccination anti-HPV a fortement ralenti en raison d'une controverse médiatique alimentée par les craintes sur les effets secondaires. Or, il n'existe pas plus d'effets secondaires associés à cette vaccination que dans la population générale. La couverture vaccinale en France doit donc être améliorée si l'on veut espérer une prévention des lésions génitales induites par les HPV.

Pour en savoir plus

1. Aubin F, Prétet JL, Mougin C *et al.* Human Papillomavirus Infection. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:94-99.
2. Aubin F. Vaccination contre le papillomavirus humain : état des lieux. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012:139:339-343.

Les auteurs ont déclaré recevoir des honoraires de Sanofi Pasteur MSD pour des activités de consultants et de recherche clinique.