

# HPV : tout ce que le dermatologue doit savoir sur la prise en charge gynécologique

**RÉSUMÉ :** Le gynécologue peut se trouver confronté aux HPV devant différentes situations cliniques : devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales, devant une cytologie atypique, voire devant un test virologique HPV positif ou, au contraire, devant des symptômes cliniques.

En présence de lésions vulvaires, il est souhaitable d'envisager un bilan gynécologique, dont la colposcopie est la pierre angulaire.

Le dépistage cytologique connaît des limites. Il est en effet possible, notamment chez les femmes de moins de 40 ans, de voir se développer des cancers invasifs, alors même qu'elles sont soumises à un dépistage cytologique régulier. Le test HPV, proposé dans certains pays européens en dépistage primaire seul, est beaucoup moins opérateur-dépendant et donc plus facile à réaliser par des opérateurs moins entraînés. Il est également possible de proposer des autotests réalisés par les patientes elles-mêmes.

Enfin, il convient d'insister sur la place de la vaccination HPV, qui pourra demain réduire de façon considérable l'ensemble des affections causées par les virus HPV.



→ J.-L. MERGUI

Centre IGO  
(Iéna-Gynécologie-Obstétrique), PARIS.  
Hôpital Tenon, PARIS.  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

La prise en charge des infections par les HPV dépend de la nature des circonstances de leur découverte. En effet, on sait désormais que le type de HPV en cause influence la nature des lésions. Ainsi, les HPV à bas risque, comme les HPV 6 et 11, responsables principalement des lésions exophytiques vulvopérinéales, ont une durée d'incubation plus courte (de l'ordre de 6 mois). Il en va tout autrement des lésions liées aux HPV dits à haut risque (HPV HR), dont la période de latence clinique, cytologique ou même virologique, est beaucoup plus longue, pouvant aller jusqu'à 10 ou 15 ans.

Ces virus HPV, dits à haut risque, sont responsables, une fois la cellule basale infectée, de deux types de lésions :

– **des lésions productrices de virus** (schématiquement, les lésions dites de

bas grade ou CIN 1) dont le potentiel évolutif (vers une lésion néoplasique) est faible (mais non nul), et qui sont responsables de la production de particules virales par les cellules qui desquament et donc de leur transmission. Ces lésions peuvent parfois évoluer, avec le temps, vers des lésions de haut grade, mais leur régression spontanée, du fait de l'immunité cellulaire, est le chemin le plus fréquent, surtout chez la femme jeune ;

– **des lésions transformantes** (schématiquement, les lésions dites de haut grade ou CIN 2 ou CIN 3) où le virus, au lieu d'utiliser la machinerie cellulaire uniquement pour se reproduire, augmente la division cellulaire. Il y a dès lors transformation de la cellule qui perd ses mécanismes de régulation. Le potentiel évolutif de ces lésions (vers une lésion néoplasique) est beaucoup plus élevé, mais leur régression est également toujours possible.

## LE DOSSIER HPV

Ainsi, le médecin peut se trouver confronté aux HPV devant différentes situations cliniques : soit devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales, soit devant une cytologie atypique, voire devant un test virologique HPV positif, soit encore devant des symptômes cliniques pouvant évoquer la survenue d'une lésion invasive cervicale, vaginale ou vulvaire, voire anale.

### Devant la découverte de lésions cliniques vulvopérinéales

#### 1. Les condylomes exophytiques

Ils sont parfois révélés par un prurit, une gêne ou la sensation de végétations cutanéomuqueuses bien connus des dermatologues. Le clinicien ne doit pas se contenter du seul examen clinique de la région vulvaire, mais poursuivre par une exploration colposcopique de la filière génitale haute (vaginale et cervicale) afin de vérifier l'absence de lésions associées qui pourraient échapper au seul traitement local vulvaire.

Il est ainsi possible de découvrir l'existence d'autres lésions exophytiques vaginales ou cervicales, mais également de lésions planes (en général, dites de bas grade) soit liées aux mêmes virus dits à bas risque (HPV 6 et 11), soit liées à d'autres virus HPV (en cas de co-infections multiples), avec possibilité d'infection associée par des virus dits à haut risque dont les potentialités sont plus péjoratives. C'est dire l'intérêt, devant la présence de lésions vaginales, d'envisager un bilan gynécologique dont la colposcopie est la pierre angulaire, sans oublier la pratique d'une cytologie cervico-utérine de sécurité. Par ailleurs, devant la présence de lésions péri-anales, une anoscopie peut se révéler utile à la détection de lésions intracanales, sources de récurrences lorsqu'elles sont négligées.

**Le cas particuliers de la grossesse :** le risque de transmission à l'enfant des HPV à bas risque lors de l'accouchement par les voies naturelles, bien que faible, n'est pas nul (risque de papillomatose laryngée le plus souvent d'apparition retardée) et justifie la mise en route de solutions thérapeutiques après un bilan "cartographique" complet des lésions par colposcopie. Rappelons que **l'application de Condylone et d'Efudix sont strictement contre-indiquées pendant la grossesse**. L'utilisation d'Aldara, bien que possible, n'a pas de véritable recommandation dans cette situation clinique (cf. conseils du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, CRAT). Il reste donc à notre disposition les méthodes de destruction thermique (cryothérapie ou électrocoagulation, ou mieux encore, vaporisation laser, méthode plus sélective avec une cicatrisation probablement de meilleure qualité en raison de l'absence de dénaturation thermique en profondeur) ou chimique (application(s) d'acide trichloracétique). Ces traitements peuvent (ou doivent) parfois être répétés en raison du risque de récurrence au cours des quelques mois de la grossesse. Certains proposent de ne traiter ces lésions qu'au cours du dernier mois de la grossesse, en raison de la possibilité de régressions spontanées ; d'autres, au contraire, préféreront traiter ces lésions dès leur apparition, en raison du risque d'extension (plus difficile à traiter), quitte à répéter les traitements si nécessaire. Rappelons que les indications de césarienne (extraction par voie haute avant rupture de la poche des eaux) ne se justifient que pour les lésions extensives, au-delà des ressources thérapeutiques habituelles et sources d'éventuels délabrements périnéaux difficiles à réparer en *per-partum*.

#### 2. Les lésions planes (ou maculopapuleuses)

Qu'il s'agisse de lésions pigmentées ou non, de lésions extensives plus volontiers retrouvées chez la femme jeune

(ex. : papulose bowénoïde) ou de lésions paucifocales plus volontiers observées chez la femme plus âgée, ces lésions justifient, en raison des virus HPV en cause (le plus souvent HPV à haut risque ou HR, notamment HPV 16 et 18), la **réalisation d'un bilan cytologique et colposcopique afin de rechercher la présence de lésions cervicales et/ou vaginales** possiblement induites par ces mêmes HPV. Chez les patientes immunodéprimées, ce bilan colposcopique de toute la filière génitale, dont la région anale, doit être systématique et répété à intervalles réguliers, en général tous les 6 mois.

### Devant la découverte d'un test de dépistage anormal

Depuis plus de 20 ans, les associations de gynécologues réclament l'organisation d'un dépistage du cancer du col. Le dernier Plan cancer, présenté en février 2014 par le président de la République, semble vouloir "enfin" le mettre en œuvre. Il s'agit de **généraliser un test de dépistage à l'ensemble de la population féminine âgée de 25 à 65 ans**.

Jusqu'à présent, ce test de dépistage était réalisé sous la forme d'un frottis cytologique – réalisé tous les 3 ans (après 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle) chez toutes les patientes âgées de 25 à 65 ans – au niveau de la zone de l'orifice du col utérin, les cellules ainsi prélevées (détachées) de l'orifice cervical étant ensuite déposées soit dans un milieu liquide (frottis dit en milieu liquide), soit sur une lame de verre puis "fixées" (frottis dit conventionnel). La sensibilité de ces deux méthodes pour dépister les anomalies des cellules pouvant évoquer l'existence d'un précurseur du cancer du col (que l'on appelle encore dysplasies ou surtout CIN, acronyme pour *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) est identique. Il n'y a donc pas de supériorité de l'une sur l'autre ; néanmoins, l'utilisation du frottis en milieu liquide (qui est une suspension cellulaire) permet d'utiliser

le liquide afin de pouvoir faire d'autres types de recherches, comme la pratique d'un test HPV ou la réalisation de test d'immunocytochimie (double marquage par la p16 INKa et le Ki-67), ce que ne permet pas le frottis conventionnel. Ce frottis, dit conventionnel, sera donc moins "pratique" puisque, pour réaliser ces tests complémentaires (souvent utilisés en triage pour décider d'un éventuel bilan colposcopique), il faudra reconvoquer la patiente, ce qui peut être source d'angoisse, de défaut de présentation (ou perdue de vue), mais également de surcoût (nouvelle consultation, nouveaux prélèvements...), d'où l'intérêt prospectif des frottis faits en milieu liquidien !

### 1. Le dépistage cytologique : le classique "frottis"

**Le frottis de dépistage cytologique doit être prélevé par un médecin ou une sage-femme**, précisément au niveau de l'orifice externe du col, car c'est à cet endroit que "naissent" les précurseurs du cancer du col. En effet, les HPV, qui sont le "moteur" ou la cause de ces lésions préneoplasiques, ne peuvent infecter précisément que les cellules des couches basales de l'épithélium malpighien, or celles-ci sont facilement "accessibles" au virus au niveau de l'orifice externe du col, jonction entre les épithéliums malpighiens et glandulaires (c'est la fameuse jonction squamo-cylindrique). **D'où la nécessité d'une certaine expertise dans la réalisation du frottis**, qui requiert une bonne visualisation du col utérin, et donc l'utilisation d'un spéculum adapté à la taille du vagin et du col, et une bonne source de lumière... **ce qui ne sera pas le cas du dépistage virologique** (cf. chapitre suivant). Les résultats des frottis cytologiques sont classés aujourd'hui selon le système dit de Bethesda.

Schématiquement :

**>>> 95 % des frottis seront généralement dits normaux** et devront être contrôlés

tous les 3 ans, entre 25 et 65 ans, après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle.

### >>> 5 % environ des frottis pourront être porteurs d'anomalies :

– **2 à 3 % de frottis dits ASC-US** (acronyme pour *Atypical squamous cells of undetermined significance*), ce qui signifie qu'il existe des anomalies des cellules malpighiennes, mais "mineures", pouvant être en rapport soit avec une anomalie de bas grade, soit avec rien de significatif. Mais, 7 à 10 % de ces patientes sont en réalité porteuses de lésions dites de haut grade (CIN 2 ou CIN 3) et doivent donc être prises en charge.

Afin de trier les patientes "à risque" des autres, on propose de **réaliser un test HPV dit "reflex"** (c'est-à-dire que le liquide de suspension qui a servi à réaliser la lecture cytologique sera utilisé pour pratiquer une recherche d'ADN du virus HPV, voire parfois, en association avec un génotypage partiel, pour rechercher les génotypes HPV 16 et 18 à plus haut risque de développer une lésion de haut grade). Plus récemment, on a également proposé de réaliser (en alternative au test HPV) un double marquage immunocytologique (marquages de la protéine p16 et du Ki-67 qui sont des témoins intracellulaires de la transformation de la cellule) afin de sélectionner les patientes plus à risque de développer ou porteuses de lésions de haut grade : **celles qui sont HPV HR positives ou celles qui seront p16 Ki-67 positives seront adressées en colposcopie** afin de visualiser les éventuelles lésions sur le col et de les biopsier ; celles qui seront négatives pour ces marqueurs de risque seront, elles, au contraire, simplement surveillées cytologiquement, afin de ne pas encombrer les consultations de colposcopie par des patientes à très bas risque d'avoir une lésion évolutive ;

– **environ 1 à 2 % de frottis dits de bas grade**, ce qui signifie que le cytologiste voit sur la lame des cellules portant des stigmates d'une possible infection à HPV (koilocytes, binucléation...) sans anoma-

lie nucléaire majeure. Mais, 15 à 20 % de ces patientes sont néanmoins porteuses de lésions de haut grade (CIN 2+). Par ailleurs, cette anomalie cytologique peut témoigner d'un risque plus élevé d'évoluer un jour vers la présence de lésions de haut grade. Devant cette situation, plusieurs possibilités sont offertes au gynécologue : adresser la patiente en colposcopie, qui identifiera histologiquement la lésion ; ou prévoir un contrôle cytologique à 6 mois et, en cas de persistance, envisager un examen colposcopique ; ou encore, chez la patiente de plus de 30 ans, envisager un triage virologique ou immunocytologique ;

– **environ 1 % d'anomalies plus sévères** se partageant entre des anomalies dites ASC-H (acronyme pour *Atypical squamous cells cannot exclude high-grade lesion*) et des frottis évocateurs de lésions de haut grade. Dans cette situation, la prévalence des lésions de CIN 2+ est beaucoup plus élevée (entre 50 et 95 %) et justifie la réalisation rapide d'une colposcopie ;

– **il reste encore la possibilité, beaucoup plus rare (< 0,1%), d'avoir des anomalies des cellules glandulaires**, dites AGC (adénocarcinomes *in situ*...) qui peuvent être également (au niveau de l'endocol) infectées par les HPV à haut risque. Ceux ci sont, également à ce niveau, possiblement "transformants". Mais la cytologie cervicale est peu sensible à la détection des anomalies de l'endocol, dont la prévention par le frottis cytologique reste décevante. En leur présence cependant, un bilan colposcopique avec curetage de l'endocol est réclamé avec bilan utéro-annexiel en complément.

### 2. Le dépistage virologique

Plus récemment, les études ont montré que, même si le dépistage cytologique a montré son efficacité au cours des 40 dernières années – faisant chuter l'incidence du cancer du col dans la plupart des pays développés où le dépistage (opportunisme ou organisé) s'est mis en place – il

## LE DOSSIER HPV

**est possible (dans plus de 40 % des cas), et notamment chez la femme jeune de moins de 40 ans, de voir se développer des cancers invasifs alors même que les femmes se sont soumises à un dépistage cytologique régulier.** Cela montre bien les limites de ce type de dépistage.

Le développement de techniques de biologie moléculaire, permettant désormais de rechercher “facilement” la présence des virus HPV par des méthodes d’hybridation d’ADN, a révolutionné les possibilités de ce dépistage primaire. Il est désormais possible, grâce à de nombreuses trousse (correspondant à différentes méthodes de recherche virale avec ou sans PCR, recherche d’ARN messager, génotypage partiel...), d’appliquer la recherche des HPV dans la pratique clinique.

Au tout début proposé en association avec le frottis cytologique (*co-testing*), notamment aux États-Unis, ce test HPV est désormais proposé dans certains pays européens en dépistage primaire seul :

- les femmes HPV négatives, ayant un risque très faible de développer un précurseur du cancer du col au cours des 5 années qui suivent, pourront se voir proposer un espacement du dépistage ;
- les femmes HPV positives pour les virus à haut risque (HPV HR) verront se concentrer tous les efforts de diagnostic.

**Le problème posé par ce type de dépistage dit virologique est celui de sa très haute sensibilité** (qui est très utile sur le plan individuel, laissant “passer” très peu de lésions donc, à terme, de cancers) mais aussi de **sa mauvaise spécificité** : entre 10 et 25 % des femmes seront positives pour les HPV HR (les HPV HR sont positifs chez près de 25 % des jeunes femmes entre 25 et 30 ans, puis ces chiffres baissent avec l’âge), ce qui peut entraîner une cascade d’examen diagnostiques et parfois de surtraitements pour des infections qui sont, pour la plupart, passagères, d’où la nécessité d’un triage secondaire.

Ainsi, certains ont proposé un triage secondaire des femmes HPV HR positives par une cytologie “*reflex*” (c’est-à-dire réalisée sur la même suspension cellulaire) avec, en cas d’anomalie cytologique supérieure à ASC-US, une demande d’examen colposcopique ; d’autres ont proposé un triage “génotypique”, avec recherche des HPV 16 ou 18, et un bilan colposcopique en cas de positivité. Dans tous les cas, une surveillance virologique à 1 an serait préconisée en cas de négativité soit de la cytologie “*reflex*”, soit du génotypage 16-18.

**Ce type de dépistage**, qui peut sélectionner jusqu’à 25 % d’une tranche de la population, **nécessite un contrôle de qualité** à tous les niveaux de la chaîne et une **surveillance de l’organisation** afin de limiter les surévaluations et/ou surtraitements générés en raison de la possible inquiétude déclenchée par un test positif, tant au niveau de la patiente elle-même que du corps médical dont la connaissance de la physiopathologie des infections à HPV n’est pas toujours optimale.

Ce type de dépistage présente par ailleurs 2 autres avantages :

- la **réalisation du test est beaucoup moins opérateur-dépendante** (il n’est plus aussi nécessaire de prélever avec précision les cellules de l’orifice externe du col) et pourrait donc être plus facile à réaliser par des opérateurs moins entraînés ;
- il est **possible de proposer des autotests** (réalisés par les femmes elles-mêmes à domicile), notamment pour celles qui sont réticentes à consulter et, par définition, échappent au dépistage traditionnel (même dans le cadre d’une organisation), **sans baisse significative de la sensibilité**.

Il est, par ailleurs, probable que les femmes ayant bénéficié d’une vaccination HPV (et qui auront de ce fait une plus faible prévalence de lésions de haut

grade) seront plus aisément dépistées par un test virologique que cytologique, dont la spécificité serait par conséquent beaucoup plus basse.

### Devant la survenue de symptômes cliniques

La survenue de métrorragies provoquées (ou même spontanées) doit faire craindre la présence d’une lésion cervicale et imposer un bilan cervical avec, au minimum, un examen du col au spéculum, ou mieux, un bilan colposcopique (même si un frottis cytologique récent est normal car la sensibilité de la cytologie n’est pas suffisante).

La présence de lésions vulvaires, anales ou périanales doit faire rechercher l’absence de lésion vaginale ou cervicale associée.

Parfois, l’examen “à l’œil nu” du col au spéculum montrant une zone rouge suspecte, fragile ou saignant facilement au contact, peut en imposer pour une lésion suspecte et nécessiter un bilan colposcopique.

### À part la situation des sujets immunodéprimés

Qu’il s’agisse de patientes séropositives pour le VIH, de femmes greffées, de patientes lupiques ou souffrant d’une affection nécessitant la mise sous traitement immunosuppresseur, toutes présentent, du fait de l’immunodépression, une **susceptibilité à développer une infection persistante par les HPV** qui demandera à être bilatée de façon exhaustive au niveau de toute la filière génitale : col, vagin, vulve et anus. Seules les lésions de haut grade, quels qu’en soient le niveau et le siège, devront mériter une prise en charge thérapeutique, en raison du caractère volontiers récidivant des lésions et du risque éventuel d’invasion sous-jacent.

## Conclusion

Le gynécologue se trouve fréquemment confronté aux infections par les HPV, qu'il s'agisse de la découverte d'un frottis positif, de lésions exophytiques vulvopérinéales ou, plus rarement (heureusement), devant une lésion invasive de la filière génitale, dont le col est la localisation la plus fréquente. Demain, lorsque le dépistage virologique aura (peut-être) remplacé le classique frottis, ou après-demain, lorsque les autotests HPV auront peut-être supplanté les acteurs de santé dans la chaîne de dépistage, le gynécologue ou le médecin traitant se trouveront confrontés à la présence d'un HPV découvert sur un test biologique.

**Il importera, dès lors, pour ceux-ci de bien connaître la valeur "pathologique" de ce seul test HPV HR positif** qui ne permet qu'une seule chose en réalité : **séparer deux groupes de femmes, à savoir celles à risque** (HPV positives), qui mériteront d'être particulièrement suivies et prises en charge, **et celles à très faible risque** (HPV négatives), qui pourront espacer la surveillance. La présence d'un HPV même à haut risque n'est pas synonyme de lésion, ni *a fortiori* de traitement ! D'où la nécessité, aujourd'hui, de développer des tests biologiques complémentaires (marquages des ARN messagers, des protéines issues des fragments génomiques E6-E7, double immunomarquage cytotologique p16 INKa/Ki-67) capables peut-être de pré-

dire l'évolutivité de l'infection en place, mais également **d'insister sur la place de la vaccination HPV**. Celle-ci pourra réduire demain, de façon considérable, l'ensemble des affections causées par les virus HPV, tant au niveau génital qu'au niveau des voies aérodigestives supérieures ou pharyngées.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.