

Que faire devant une infection liée à un HPV à bas risques ?

J. RIMAILHO
(Toulouse)

Résumé

Les infections à papillomavirus non oncogènes sont très fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune, avec une prévalence plus élevée chez la femme. Très contagieuses, leur pronostic est toutefois très favorable. Les persistance et les récurrences surviennent souvent sur des terrains particuliers.

Plusieurs moyens thérapeutiques peuvent être utilisés, dont les indications doivent être soigneusement mesurées, particulièrement chez la femme enceinte et l'immuno-déprimé. L'efficacité de la vaccination préventive sur l'incidence des verrues génitales a été démontrée au Danemark.

Mots clés : HPV, verrues génitales, condylome, vaccin, immunomodulation

CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil - Service de chirurgie générale et gynécologique - 1 avenue Jean Poulhès - TSA 50032 - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : rimailho.j@chu-toulouse.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Jacques Rimailho, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Les papillomavirus sont des virus nus (non enveloppés), mais entourés d'une capsidie à double brin, appartenant à la famille des *Papillomaviridae* parmi lesquels on distingue les virus à tropisme cutané (bêta-papillomavirus) de ceux qui ont un tropisme muqueux (alpha-papillomavirus), responsables de l'apparition des lésions génitales. Le dénombrement de ces virus est en constante augmentation, 118 génotypes caractérisés et séquencés en 2004 [1], 120 en 2007, plus de 150 aujourd'hui.

Les HPV dits « à bas risque oncogène » sont les HPV muqueux, principalement représentés par les types 6 et 11, qui sont responsables de 90 % des lésions cliniques observées (verrues génitales et périnéales, colpites), mais également les types 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 74, 81. Ces virus ne sont pas oncogènes, car ils ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte, à l'exception de la tumeur de Buschke-Lowenstein.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE

I.1. Incidence et prévalence

Les études de prévalence montrent que l'infection à HPV à bas risque est moins fréquente, moins durable et moins souvent corrélée au comportement sexuel que l'infection à haut risque [2]. La prévalence des verrues génitales est inférieure à 1/1 000 de la population entre 15 et 49 ans [3, 4]. Le pic de prévalence pour l'infection à HPV se situe autour de 24 ans, alors qu'il est de 25 ans pour celui des condylomes

acuminés. Dans une étude menée sur une large population pré-vaccinale en Caroline du Nord [5], l'incidence des verrues génitales est de 6,3/1 000 chez les femmes de moins de 25 ans contre 2,9/1 000 chez les hommes du même âge, avec une prépondérance des localisations vulvaires (63,4 %) sur les localisations cervicales (21,1 %) et un taux de guérison sans récurrence de 87,2 %.

Dans une autre étude récente [6], HPV6 serait impliqué dans plus de 50 % des verrues génitales que ce soit chez l'homme (56 %) ou la femme (62 %), suivi par HPV11 (20 %), les co-infections HPV6 et 11 survenant respectivement chez 7 % des femmes et 12 % des hommes.

I.2. Transmission

Les HPV sont des virus strictement humains qui sont transmis d'individu à individu, par contact cutané ou muqueux. Il faut savoir que ce sont des virus non enveloppés qui conservent leur pouvoir infectieux dans le milieu extérieur. De ce fait, une contamination indirecte par l'intermédiaire d'objets souillés est possible.

La transmission non sexuelle est plus fréquente pour l'HPV à bas risque que pour l'HPV à haut risque, avec un délai moyen d'apparition des lésions variant de 2 à 8 mois. La transmissibilité virale est forte avec un risque lésionnel après contact de 50 % dans un délai inférieur à 8 mois [7].

I.3. Facteurs de risque

Les infections génitales à HPV surviennent généralement dans les toutes premières années suivant l'entrée dans la vie sexuelle. On peut considérer que la majorité des femmes sexuellement actives ont été infectées par au moins un type d'HPV au cours de leur vie. L'incidence des lésions est favorisée par la multipartenarité, le tabagisme, l'immuno-dépression.

L'utilisation systématique du préservatif diminue le risque sans l'abolir [8], car les HPV muqueux à bas risque ne sont pas transmis uniquement lors du coït et que les différentes pratiques sexuelles peuvent transmettre le virus par l'intermédiaire des mains ou d'objets souillés, particulièrement pour les HPV à bas risque. Par contre l'usage systématique du préservatif est un facteur d'amélioration de la clairance des HPV à bas risque, alors qu'il n'influence pas celle des virus à haut risque [9].

I.4. Évolution spontanée

Les condylomes génitaux du périnée et du vagin peuvent disparaître spontanément dans 35 % des cas en 6 mois, 53 % en un an et 67 % en deux ans.

II. LES TABLEAUX CLINIQUES

II.1. L'infection latente

L'expression clinique polymorphe des infections à HPV à bas risque est le reflet de l'état immunitaire qui s'établit entre le virus et l'hôte. En effet, ces infections virales à HPV à bas risque sont le plus souvent totalement latentes sans aucun signe ou symptôme d'infection. Huit femmes sur dix élimineront ce virus en 24 mois sans le savoir, la durée moyenne d'obtention de l'élimination (également appelée clairance), qui correspond à l'état où le virus n'est plus détectable, sans que l'on sache s'il a été vraiment éliminé ou s'il est contenu à un état de latence intracellulaire par de meilleures défenses immunitaires. Les formes infracliniques ne se manifestent que par une cytologie de type ASCUS ou de bas grade.

II.2. L'infection patente

Lorsque l'infection est plus affirmée, on peut évoquer le diagnostic devant une colpite diffuse, une CIN1, une VIN1, ou des condylomes génitaux exophytiques, internes ou externes, qui constituent la plus fréquente, mais également la plus facile à identifier, de leur expression clinique.

Les verrues de la sphère génitale sont volontiers multifocales et peuvent s'observer sur le col et le vagin ainsi que sur tout le périnée de la vulve à l'anus.

II.3. Les formes particulières

La papillomatose laryngée du nouveau-né et la tumeur de Buschke-Lowenstein sont des formes particulières beaucoup plus rares.

- La papillomatose laryngée du nouveau-né est la conséquence d'une contamination d'origine maternelle, lors de l'accouchement par voie basse, au travers d'une condylomatose floride. Cette affection récidivante, causée par HPV6 et 11 est responsable de lésions bénignes pouvant toucher tout l'axe respiratoire et digestif, dont les traitements itératifs sont générateurs de séquelles fonctionnelles.
- La tumeur de Buschke-Lowenstein appartient au groupe des carcinomes verruqueux. Plus fréquente chez les hommes et les immunodéprimés, elle se développe au niveau génital ou périanal, réalisant une volumineuse lésion bourgeonnante parfois ulcérée ou fistulisée aux organes voisins. L'histologie est proche de celle d'un condylome acuminé, avec cependant une prolifération plus marquée et une pénétration profonde dans les tissus adjacents, mais sans rupture de la membrane basale. Une exérèse chirurgicale adaptée à la taille et à la localisation de la tumeur, éventuellement associée à un geste de plastie reconstructive, est suffisante pour assurer la radicalité dans la plupart des cas.

III. FAUT-IL EXAMINER LE PARTENAIRE ?

L'extrême contagiosité des condylomes acuminés, le risque élevé (> 50 %) de voir se développer une lésion après un rapport contaminant plaident pour une prise en charge globale du couple dans la mesure du possible. Toutefois, l'index de corrélation entre les infections des partenaires est faible et l'examen du partenaire ne permet pas d'améliorer significativement les possibilités thérapeutiques [10].

IV. L'IMMUNITÉ DES INFECTIONS À HPV À BAS RISQUE

IV.1. L'immunité humorale : les anticorps anti-protéine de capsid L1

La réaction immunitaire à l'infection à HPV se déroule principalement au sein même de l'épithélium infecté. La réponse immunitaire à l'infection virale a été étudiée sur des prélèvements

sériques, sans pouvoir établir de corrélation entre le niveau de l'immunité relevé sur ces prélèvements sériques et l'intensité et la qualité de la réponse immunitaire locale, qu'elle soit humorale ou cellulaire. La base de la prévention vaccinale repose sur le rôle de l'immunité humorale pour empêcher le virus de pénétrer dans la cellule épithéliale, par stimulation de la production d'anticorps neutralisants actifs contre la protéine de capsid L1. Dans l'infection naturelle, la séroconversion peut être retardée de plusieurs mois voire de plusieurs années car la virémie est quasi inexistante [11]. Il y a un gradient de 100 à 1 000 entre le taux d'anticorps constatés au cours de la maladie naturelle et ceux induits par la vaccination [12].

IV.2. L'immunité cellulaire : les T lymphocytes CD4 et CD8

Mais une fois que le virus a réussi à pénétrer dans la cellule de l'épithélium de l'hôte, c'est l'immunité cellulaire qui joue le rôle le plus important dans la défense naturelle contre les HPV, que ce soit contre les virus oncogènes ou non oncogènes. De nombreuses études d'immunologie comparée ont montré la réaction des lymphocytes T à l'infection virale, par immunomarquage, que ce soit pour les T CD8 ou les T CD4. La réponse lymphocytaire T CD4 dans le sérum semble être davantage présente au cours des infections asymptomatiques et des lésions de bas grade qu'au cours des CIN3, et disparaît dans les cancers invasifs [13].

L'immunodépression acquise par un traitement immunosuppresseur ou par une infection par le virus HIV favorise le portage d'HPV au long cours, avec une prépondérance de lésions de bas grade à évolution chronique. Pour les patientes séropositives au VIH, il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le taux de CD4 et le nombre et l'extension des lésions muqueuses à HPV.

V. LES MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

V.1. Le traitement préventif : le vaccin quadrivalent

La vaccin quadrivalent (Gardasil®) est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN2/3),

dus à HPV16 et 18, prévient aussi des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues aux HPV de types 6, 11. La vaccination des filles contre l'HPV est désormais recommandée en France par la HAS (Haute Autorité de santé) entre 11 et 14 ans. Par ailleurs, le rattrapage vaccinal est désormais recommandé jusqu'à l'âge de 20 ans (19 ans révolus), la vaccination étant d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par l'HPV. Deux études nationales, australienne et danoise, viennent de montrer que l'incidence des verrues génitales a fortement diminué sous l'influence de la vaccination chez les jeunes filles ayant reçu au moins une dose de vaccin, comparée à celle observée chez les jeunes filles n'ayant pas été vaccinées [14, 15].

V.2. Le traitement curatif

Plusieurs méthodes thérapeutiques peuvent être utilisées, dont certaines sont contre-indiquées pendant la grossesse (podophyllotoxine à 0,5 %, imiquimod, 5-FU) :

- les topiques locaux (podophyllotoxine, acide trichloracétique à 50 %, 5-FU, imiquimod, acide 5-amino-lévulinique) ;
- les destructions thermiques (laser, électrochirurgie, cryothérapie) ;
- la photothérapie ;
- l'exérèse chirurgicale.

VI. LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

VI.1. En dehors de la grossesse

Les indications thérapeutiques sont fonction des caractéristiques de la lésion, de sa topographie et de son étendue et du contexte immunitaire. Chaque fois que possible, il est souhaitable de rétablir d'abord les conditions générales favorables à la guérison, en particulier immunitaires, mais également suppression des facteurs de risque (tabac, contagé). Il est illusoire de vouloir traiter physiquement des lésions infracliniques ou diffuses comme les colpites, dont l'évolution dépend directement du contexte immunitaire.

Les indications thérapeutiques des lésions cliniques patentées sont fonction du nombre de condylomes, de leur localisation et du degré de

gêne occasionné. Il est légitime de traiter les condylomes qui persistent ou qui sont responsables d'une gêne localisée. Les formes limitées localisées peu extensives peuvent bénéficier, dans un premier temps, d'un traitement par des topiques locaux, soit par destruction chimique (podophylotoxine, acide trichloracétique), soit par immunomodulation (imiquimod). Le laser peut également être utilisé pour détruire des lésions rebelles ou extensives.

VI.2. Pendant la grossesse

Les indications pendant la grossesse doivent être mesurées, car la podophylotoxine et le 5-FU sont formellement contre-indiqués et l'imiquimod déconseillé en l'absence de données suffisantes sur son innocuité, même si des essais ponctuels ont été publiés [16, 17]. L'acide trichloracétique est le seul topique local utilisable pour des lésions peu extensives.

En cas de lésions étendues, un traitement par laser peut être effectué (sous anesthésie générale) dans le mois précédent l'accouchement pour éviter la transmission verticale au nouveau-né, diminuer le risque de papillomatose laryngée postnatale, et éviter une césarienne. Quelques cas de traitements par photothérapie dynamique ont également été rapportés, associée à l'acide aminolévulinique [19, 20].

VI.3. La tumeur de Buschke-Lowenstein

La tumeur de Buschke-Lowenstein est une indication particulière car son aspect particulièrement bourgeonnant peut en imposer pour un carcinome infiltrant. L'exérèse chirurgicale est alors le meilleur traitement, lorsqu'elle est possible, pour s'assurer du diagnostic sans risquer de méconnaître un véritable cancer, avec un faible risque de récurrence [21, 22].

VI.4. Résultats

Le taux de récurrences après traitement des verrues génitales est très variable selon les séries, les techniques utilisées [23], le terrain immunitaire, l'étendue des lésions, et dépend de la durée d'observation du suivi, souvent limitée à quelques semaines, ou au mieux quelques mois dans la plupart des séries. Une étude contrôlée argumente pour

une supériorité du laser sur la cryothérapie [24], les résultats du laser semblant pouvoir être améliorés par l'association avec la photothérapie [25]. Pour les topiques locaux, une méta-analyse a montré que l'imiquimod avait la même efficacité que la podophyllotoxine, avec moins d'effets secondaires indésirables [26].

CONCLUSIONS

La vaccination est probablement le meilleur traitement préventif des lésions à HPV à bas risque. Devant des lésions constituées, l'examen du partenaire est utile en raison de la grande contagiosité et du risque lésionnel post-contact élevé, sans améliorer nettement l'efficacité thérapeutique. L'usage des préservatifs diminue fortement le risque d'une nouvelle contamination, sans l'exclure complètement, et devrait être conseillé tant que des lésions exophytiques sont présentes chez l'un des partenaires du couple.

Le bon pronostic spontané de ces lésions, qui pourrait argumenter pour une abstention thérapeutique, ne doit pas faire oublier leur contagiosité, leur pouvoir pathogène et leur faible capacité immunogène. Le traitement des lésions peu étendues privilégie l'utilisation des topiques locaux, alors que celui des formes étendues fera appel aux vaporisations lasers plus ou moins relayées par des applications d'imiquimod, sans oublier de prendre en compte le contexte général immunitaire.

Bibliographie

- [1] De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 Jun 20;324(1):17-27.
- [2] Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, Locatelli A, Alessi E. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004 Jan;15(1):17-20.
- [3] Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician* 2013 Jul;59(7):731-6.
- [4] Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013 Jan 25;13:39.
- [5] Camenga DR, Dunne EF, Desai MM, Gee J, Markowitz LE, Desiliva A, Klein NP. Incidence of genital warts in adolescents and young adults in an integrated health care delivery system in the United States before human papillomavirus vaccine recommendations. *Sex Transm Dis* 2013 Jul;40(7):534-8.
- [6] Hernandez-Suarez G, Pineros M, Vargas JC, Orjuela L, Hernandez F, Peroza C, Torres D, Escobar A, Perez G. Human papillomavirus genotypes in genital warts in Latin America: a cross-sectional study in Bogota, Colombia. *Int J STD AIDS* 2013 Jul;24(7):567-72.
- [7] Monsonego J. Épidémiologie et histoire naturelle In « *Traité des infections génitales à papillomavirus* » Springer 2007 sept:11-30.
- [8] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
- [9] Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 May;14(5):1149-56.
- [10] Mercer L, Harry TC. Outcome of partner notification in patients diagnosed with genital warts attending a provincial clinic in East Anglia, England. *Int J STD AIDS* 2012 Jul;23(7):518-9.
- [11] Fleury MJ, Touzé A, Alvarez E, Carpentier G, Clavel C, Vautherot JF, Coursaget P. Identification of type-specific and cross-reactive neutralizing conformational epitopes on the major capsid protein of human papillomavirus type 31. *Arch Virol* 2006 Aug;151(8):1511-23. Epub 2006 Mar 3.
- [12] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.
- [13] Hildesheim A, Schiffman MH, Tsukui T, Swanson CA, Lucci J 3rd, Scott DR, Glass AG, Rush BB, Lorincz AT, Corrigan A, Burk RD, Helgesen K, Houghten RA, Sherman ME, Kurman RJ, Berzofsky JA, Kramer TR. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association between plasma soluble interleukin 2 receptor levels and disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 Oct;6(10):807-13.
- [14] Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 Dec;87(7):544-7.
- [15] Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013 Oct;57(7):929-34.
- [16] Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series. *Reprod Toxicol* 2006 Jan;21(1):1-2.
- [17] Audisio T, Roca FC, Piatti C. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Mar;100(3):275-6.

- [17] Wang HW, Zhang LL, Miao F, Lv T, Wang XL, Huang Z. Treatment of HPV infection-associated cervical condylomata acuminata with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2012 May-Jun;88(3):565-9.
- [18] Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *Br J Dermatol* 2011 Feb;164(2):448-51.
- [19] Yang YG, Zou XB, Zhao H, Zhang YJ, Li HJ. Photodynamic therapy of condyloma acuminata in pregnant women. *Chin Med J* 2012 Aug;125(16):2925-8.
- [20] Rozmus-Warcholi_ska W, Loch T, Czuba B, Mazurek U, Mucha J, Dworak D, Sadowski K. Genital warts associated with HPV infection during II and III trimesters of pregnancy - A case report and analysis of treatment options. *Ginekol Pol* 2007 Nov;78(11):888-91.
- [21] Pinto AR, Guedes-Martins L, Marques C, Cabral JM. Buschke-Lowenstein tumor. *Acta Med Port* 2012 Sep-Oct;25(5):345-7.
- [22] Tripoli M, Cordova A, Maggì F, Moschella F. Giant condylomata (Buschke-Lowenstein tumours): our case load in surgical treatment and review of the current therapies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 Jun;16(6):747-51.
- [23] Azizjalali M, Ghaffarpour G, Mousavifard B. CO2 laser therapy *versus* cryotherapy in treatment of genital warts; a randomized controlled trial (RCT). *Iran J Microbiol* 2012 Dec;4(4):187-90.
- [24] Li XC, Zhu L, Gu Y, Jin HM, Wang CY, Xu T, Lang JH. Outcome prediction of single-period CO2 laser therapy for vulvar condylomata acuminata. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012 Jul 3;92(25):1759-62.
- [25] Zhu X, Chen H, Cai L, Yu Z, Cai L. Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO2 laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology* 2012;225(4):364-70.
- [26] Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology* 2006;213(3):218-23.

