

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Transmission materno-fœtale des papillomavirus humains (HPV)

D. RIETHMULLER, C. MOUGIN *
(Besançon)

INTRODUCTION

Les HPV sont des virus ubiquitaires avec plus de 120 génotypes identifiés à ce jour dans l'espèce humaine, et ils ont été classés en 2 groupes : les HPV cutanés et les HPV muqueux. L'infection génitale à HPV est la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (IST), bien qu'étant dans la majorité des cas asymptomatique et transitoire. La principale voie de contamination des HPV muqueux qui intéressent la sphère ano-génitale est donc la voie sexuelle. Cette IST touche en grande partie les jeunes gens en période d'activité sexuelle, et par conséquent le lien avec la gestation peut être fréquent. Comme pour toute virose maternelle au cours de la grossesse et de l'accouchement, se pose le problème d'une éventuelle transmission fœtale au cours de la grossesse (transmission verticale) ou néonatale (transmission verticale périnatale ou horizontale postnatale) et de ses conséquences.

* Service de Gynécologie Obstétrique - Hôpital Saint Jacques - Pavillon la Mère et l'Enfant - 25030 Besançon cedex

La transmission non sexuelle des HPV a été suggérée pour la première fois en 1956 [1], chez un enfant né d'une mère porteuse de condylomes acuminés et qui a développé dans les 6 mois après la naissance une papillomatose laryngée et des verrues péniennes.

Nous allons traiter dans ce chapitre des connaissances actuelles concernant la transmission des HPV responsables des pathologies cervicales et des HPV en cause dans les condylomes acuminés.

CARACTÉRISTIQUES DES PAPILOMAVIRUS

Les papillomavirus sont responsables chez l'homme d'une grande variété de lésions cutanées et muqueuses. Des lésions analogues induites par des virus apparentés sont aussi connues dans le règne animal : chez les rats/souris, lapins, moutons, bœufs, chevaux, cerfs, daims, chiens, singes, mais aussi chez les oiseaux et les tortues.

Au cours de ces 20 dernières années, plus de 120 génotypes de papillomavirus humains ont été identifiés. Les génotypes sont classés en fonction de leur tropisme (peau, muqueuses) et de leur potentiel oncogène. Deux grandes classes sont répertoriées :

1. les HPV préférentiellement associés aux lésions cutanées. Les HPV de type 1 et 4 par exemple sont fréquemment retrouvés dans les verrues, alors que les HPV de type 5 et 8 sont incriminés dans l'épidermodysplasie verruciforme ;
2. les HPV infectant les muqueuses ano-génitales (col utérin, vulve, vagin, pénis et anus) et oropharyngées. Parmi la quarantaine de virus ayant ce tropisme, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène : c'est le cas des HPV 6 et 11 communément retrouvés dans les condylomes génitaux, alors que d'autres sont dits à haut risque : c'est le cas en particulier des HPV 16 et 18 impliqués dans la carcinogenèse du col utérin.

La diversité des types d'HPV résulte probablement de leur évolution dans les différents épithéliums humains. Le taux de mutations est estimé à $3,5 \cdot 10^6$ substitutions par site et par an, ce qui correspond à un taux 25 fois plus élevé que le taux de mutations observées pour le gène de la β -globine [pour revue, voir 2].

Les HPV appartiennent à la grande famille des papillomavirus et sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés,

composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ. L'analyse comparée des séquences nucléotidiques des papillomavirus dans les différentes espèces a révélé une organisation génétique commune. Une dizaine de phases ouvertes de lecture (POL ou ORF : Open Reading Frame des anglo-saxons) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en une région E (Early) codant des protéines non structurales et une région L (Late) codant les protéines de capsid. La région non codante (NCR) comprenant 400 à 1 000 nucléotides et située entre les séquences POL L1 et POL E6/E7 est très variable. Elle contient un site *ori* (site d'origine de la réplication virale), les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. Ces séquences sont des sites reconnus par des facteurs d'origine cellulaire ou virale. Certains facteurs cellulaires (i.e. récepteurs aux stéroïdes) activent la transcription des gènes viraux, tandis que d'autres (i.e. récepteurs à l'acide rétinolique) l'inhibent. La protéine virale E2 intervient à la fois dans la réplication et la modulation de la transcription du génome des HPV. La réplication virale est étroitement contrôlée par la protéine E1, couplée à la protéine E2. L'hétérodimère E1-E2 se lie à la séquence *ori* qui possède un site de liaison pour E1 (E1BS : E1 Binding Site), flanqué lui-même de plusieurs sites de liaison pour E2 (E2BS). Une mutation dans le site E1BS ou des mutations des protéines E1 et/ou E2 s'accompagnent d'une diminution, voire d'un arrêt de la réplication virale.

La protéine E2 sous forme d'homodimère module la transcription des gènes E6/E7 ; elle bloque l'expression de ces gènes. Quant à la protéine E4, elle est différemment exprimée dans les lésions cutanées et les lésions muqueuses. Dans les verrues palmaires et plantaires liées à HPV 1, elle est synthétisée en grande quantité. Elle est présente en quantité beaucoup plus faible dans les lésions muqueuses. Elle permet la production de particules virales, en facilitant l'encapsidation du génome et en favorisant la diffusion et la libération des virions par destruction du réseau de filaments de cytokératine. Les protéines E5, E6 et E7 sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaires. La protéine L1 est la protéine majeure de capsid. Capables de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP, ces protéines L1 possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native, et sont hautement immunogènes. Elles sont une source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins. La

protéine L2, protéine mineure de capsid, est capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capsid. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid [pour revue, voir 2].

À l'exception de quelques fibropapillomes animaux, les papillomavirus n'ont été mis en évidence jusqu'à présent que dans des kératinocytes et ne présentent pas de virémie. Après avoir pénétré dans un kératinocyte basal, les HPV se répliquent sous forme libre (épisomique), ou s'intègrent dans l'ADN cellulaire. Selon le type de virus, l'immunité du sujet, le type de cellule infectée, les interactions ADN viral/ADN de l'hôte, etc., un HPV restera latent ou provoquera une prolifération cellulaire bénigne avec réplication virale (verru), ou une immortalisation d'un clone cellulaire (dysplasie) ou même un cancer invasif. Les HPV sont peu résistants à la chaleur et à divers agents physiques, et dès lors transmissibles par contacts directs (HPV génitaux et cutanés) ou semi-directs (HPV cutanés, ORL et génitaux).

PÉNÉTRATION DES HPV

Les HPV pénètrent dans les cellules basales de l'épithélium, vraisemblablement au niveau de la zone de jonction exo-endocol qui est particulièrement vulnérable à toutes sortes d'agressions. Certains travaux suggèrent que les récepteurs des papillomavirus appartiendraient à la famille des intégrines ($\alpha 6\beta 1$ et $\alpha 6\beta 4$). Les expériences de McMillan et al. [3] ont montré que la sous-unité $\alpha 6$ et les VLP étaient colocalisées à la surface des cellules basales de l'épithélium et que le ligand naturel d' $\alpha 6$ qu'est la laminine bloque l'attachement des VLP. Les cellules qui n'expriment pas $\alpha 6$ sont incapables de lier les VLP. Après pénétration dans la cellule hôte, la production virale varie selon la nature de l'épithélium infecté. Elle est très importante dans les verrues plantaires et variable dans les lésions du col utérin, selon que l'infection est clinique, subclinique ou latente.

DÉTECTION DES HPV

Les HPV n'ont pu être cultivés que récemment, dans des systèmes complexes d'épidermes reconstitués *in vitro*. Leur mise en évidence repose essentiellement sur la biologie moléculaire. Les techniques les plus couramment utilisées reposent sur l'hybridation moléculaire des acides nucléiques [pour revue, voir 4]. Parmi celles-ci, on peut citer :

- le Southern blot qui permet, après digestion de l'ADN, de différencier différents types d'HPV et de déterminer l'état de l'ADN viral au sein de l'échantillon (intégré ou épisomal) ;
- la technique d'amplification génique communément dénommée PCR, qui est d'une extrême sensibilité permettant de déceler des infections subcliniques ou latentes ;
- l'hybridation *in situ* qui, réalisée sur cellules de frottis et coupes tissulaires, permet de localiser spécifiquement les cellules infectées et d'établir des corrélations avec l'histopathologie ;
- l'hybridation en phase liquide.

Une méthode de réalisation simple, rapide, reproductible et applicable en routine à de grandes séries a été commercialisée par la firme Digene aux USA (Hybrid Capture™ System), elle est de plus en plus utilisée comme complément de la cytologie, en particulier aux USA, au Canada, en Angleterre, dans les pays nordiques, au Costa Rica... Elle repose sur la détection en microplaque d'ADN viral dans des cellules de frottis cervico-vaginal en général, grâce à des sondes ARN capables de reconnaître d'une part les HPV à bas risque type 6, 11, 42, 43, 44, et d'autre part les HPV à haut risque et à risque intermédiaire type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 et 68. La sensibilité de cette technique est équivalente à la PCR, en particulier pour détecter les lésions de haut grade [5].

Il est primordial, dans l'analyse de la littérature, de bien connaître les différentes techniques et leurs sensibilités respectives afin de pouvoir comparer ce qui est comparable.

PRÉVALENCE

La prévalence du portage en HPV est très élevée chez les jeunes individus des 2 sexes entre 15 et 25 ans, cette population représente

également celle à très bonne fertilité. Cette prévalence décroît avec l'âge tout comme la fertilité.

Pour exemple, la prévalence des condylomes externes est estimée à 1 %, celle des anomalies cytologiques et/ou coloscopiques à 4 %, alors que les infections subcliniques concerneraient jusqu'à 10 % de la population. Soit au total environ 15 % d'infections cliniques ou subcliniques en cours. À cela s'ajoutent 60 % d'individus PCR négative, mais porteurs d'anticorps anti-HPV à tropisme génital [6].

Les prévalences les plus élevées de portage en HPV se situent chez les femmes de moins de 25 ans, et chez celles dont le nombre de partenaires sexuels est le plus élevé.

Les HPV pris dans leur ensemble constituent donc l'IST la plus fréquente et c'est une minorité de 25 % d'adultes sexuellement actifs qui n'a jamais eu d'infection par un HPV génital [6].

Pour certains auteurs, la prévalence de l'infection HPV est plus élevée chez les femmes enceintes [7-11], alors que pour d'autres cette prévalence ne serait pas modifiée [12-15]. La prévalence ne semble pas augmenter au cours de la grossesse pour Meisels [16], tandis que pour Roda Husman [13] il existe une augmentation. Cette dernière est apparemment liée spécifiquement aux HPV oncogéniques [10]. La séroprévalence en anticorps anti-HPV n'est pas modifiée pendant la grossesse [17, 18], même si certains auteurs ont trouvé une légère augmentation non significative [19, 20].

Même si la littérature est contradictoire, on peut tout de même conclure que la prévalence de l'HPV ne diminue pas pendant la grossesse, et qu'il soit possible qu'elle augmente. Ceci pourrait être expliqué par un effet stimulant de la progestérone sur la réplication virale, par la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les cellules infectées, ou encore par la diminution de l'immunité cellulaire chez la femme enceinte. Toutefois, il est à noter que la prévalence diminue avec l'augmentation de l'âge maternel [21] et cette notion d'âge existe également en population générale. Une étude plus récente de 2002 [22] comparant un groupe de patientes enceintes à un groupe de femmes non gravides concluait à l'absence d'influence de la grossesse sur la prévalence de l'infection HPV. La majorité des femmes enceintes porteuses d'HPV le sont de façon asymptomatique et ont une cytologie cervico-utérine normale [22].

TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

Malgré la preuve irréfutable du caractère sexuel de la transmission des HPV, d'autres voies de contamination ont été évoquées, même s'il est actuellement établi qu'elles ont une part très faible dans les lésions génitales dues à HPV (Tableau I). Parmi ces voies, la contamination directe au cours de l'accouchement semble bien être un des modes de transmission de la mère à l'enfant. La transmission non sexuelle des HPV a été suggérée pour la première fois en 1956, chez un enfant né d'une mère atteinte de condylomes acuminés et qui a développé une papillomatose laryngée quelques mois après sa naissance [1]. Toutefois, cette transmission materno-fœtale tout comme les autres voies non sexuelles est très débattue et sujette à controverse.

Tableau I : Modes de transmission potentiels des HPV : évidence et impact sur la contamination par HPV

Voies de transmission potentielles	Évidence	Impact sur la contamination par HPV
Transmission sexuelle		
- génitale-génitale : muqueuses	++++	++++
sperme	++	+/-
spermatozoïdes infectés	-	-
- oro-génitale	+++	+
Transmission verticale		
- infection ascendante	+	+/-
- pendant l'accouchement	+++	+
Transmission non sexuelle horizontale		
- bain avec l'enfant	+	+/-
- mains contaminées	+	+/-
- objet contaminé	+	+/-
Lait maternel	-	-
Salive	-	-
Sang	-	-
++++ = très forte ; +++ = forte ; ++ = modérée ; + = faible ; - = absente		

TRANSMISSION VERTICALE

Des publications non confirmées suggéraient un passage transplacentaire ou transmembranaire des HPV génitaux. Leur présence a été trouvée dans la caduque provenant d'avortements spontanés précoces [23, 24], où ils seraient trois fois plus fréquents que dans le matériel provenant d'IVG (15/25 contre 3/15). Ces virus ont également été retrouvés dans le syncytiotrophoblaste de produits d'avortements spontanés précoces [25]. De l'ADN d'HPV aurait même été trouvé dans le sang périphérique de femmes enceintes et de leurs nouveau-nés [26] et dans 24/37 liquides amniotiques prélevés par amniocentèse à divers stades de la grossesse [27]. Ces résultats très surprenants émanent tous de publications des années 90, et doivent être confirmés par d'autres équipes avant d'être pris en considération. En effet, la technique de la PCR est particulièrement sensible aux contaminations. L'équipe de Pao [28] avait même montré en 1995 la présence d'ADN d'HPV 18 dans 2/11 môles hydatiformes, et 4/8 choriocarcinomes, alors qu'il n'était pas retrouvé dans les placentas normaux. Ces travaux pouvaient laisser croire en la possibilité d'une transmission verticale in utero. Une étude récente basée sur des prélèvements réalisés au décours de césariennes programmées à membranes intactes a montré l'absence de contamination du liquide amniotique alors que la prévalence du portage HPV dans la population de femmes de cette série était de 36,6 % [21]. Une recherche d'ADN HPV sur le prépuce ou au niveau du col d'enfants mort-nés n'a pas retrouvé de positivité [29]. Il est retenu qu'à ce jour, rien ne démontre la possibilité de cette transmission verticale au cours de la grossesse et que si elle existe, elle est probablement extrêmement rare. Une situation rare à type de prédisposition génétique comme l'épidermodysplasie verruciforme pourrait aboutir à ce type de transmission [30], mais cela reste à démontrer clairement.

TRANSMISSION PÉRINATALE AU COURS DE L'ACCOUCHEMENT

Initialement, le problème de la transmission périnatale des HPV a été soulevé à propos de la papillomatose laryngée juvénile. Cette affection de l'enfant débute principalement entre 2 et 5 ans, et consiste en une prolifération de papillomes laryngés pouvant conduire à une

obstruction des voies aériennes nécessitant une trachéotomie. Son traitement est difficile et se fait par ablation chirurgicale, interféron, etc. La récurrence est très fréquente et nécessite souvent des traitements multiples. Il existe également une forme adulte de la même maladie, dont la prévalence est à peu près similaire à celle de l'enfant. La papillomatose laryngée de l'adulte peut se transformer en un cancer laryngé.

Les HPV mis en évidence dans les lésions de l'enfant sont des types 6 et 11 [31], c'est-à-dire des génotypes non oncogéniques et que l'on trouve le plus souvent dans les condylomes exophytiques anogénitaux. Un travail très récent de notre équipe démontre que ces 2 génotypes sont responsables à eux seuls de 83 % des condylomes acuminés [32].

Alors que la prévalence des condylomes vulvaires à l'accouchement est d'environ 1 %, Quick [33] notait déjà en 1980 que de l'ordre de 50 % des enfants atteints ont une histoire maternelle de condylomes acuminés. Le rôle relativement protecteur de la césarienne fut relaté par Shah en 1986 [34]. À la suite de ces travaux, il fut considéré comme établi que la papillomatose laryngée juvénile résultait de l'inhalation par le futur nouveau-né de particules virales provenant des tissus maternels infectés, pendant l'accouchement par voie basse. Dès lors certains auteurs ont été jusqu'à préconiser une césarienne prophylactique en cas de condylomatose vulvo-vaginale [35].

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis ultérieurement de mieux cerner l'épidémiologie des HPV, et la césarienne systématique pour condylome fut condamnée par la génération suivante d'auteurs.

Plusieurs questions essentielles concernant l'origine de la papillomatose laryngée juvénile restent cependant un suspens, et donnent matière à réflexion sur l'ensemble des maladies génitales à HPV. L'incidence de la papillomatose juvénile est estimée à 150-300 nouveaux cas par an aux USA [36], soit 4 à 8 cas pour 100 000 accouchements. Une prévalence de 2/100 000 enfants de moins de 14 ans fut mesurée au Danemark en 1984 [37], ce qui correspond à une incidence de 5,6 cas/100 000 accouchements si l'on estime la durée moyenne de la maladie à 5 ans avant l'âge de 14 ans [31]. Une étude prospective, réalisée en 1972 sur 44 000 nouveau-nés, suivie pendant 7 ans, ne montra aucun cas de papillomatose laryngée [38].

Devant l'absence d'enregistrement systématique de cette affection de toute évidence rare, et devant l'absence de publication décrivant un très net accroissement du nombre de diagnostics de papillomatose laryngée, alors que parmi les femmes en âge de procréer la prévalence du portage d'HPV est mesurée actuellement à 15 % et plus [6], on ne

peut que rester circonspect quant à la fréquence réelle de la transmission.

Si l'on admet une prévalence des condylomes vulvo-vaginaux de l'ordre de 1 % à l'accouchement et un portage d'HPV de 15 %, et le fait que tous les cas de papillomatose laryngée juvénile soient liés à une transmission périnatale avec une incidence se situant autour de 1/20 000 naissances, alors le risque maximal de transmission lié à l'accouchement se situerait à 1/3 000 porteuses d'HPV, et à 1/200 accouchements avec condylomes vulvo-vaginaux...

De plus, environ 50 % des enfants atteints de papillomatose laryngée sont nés de mères sans signes, ni anamnèse de condylomes, ce qui soulève le problème du portage asymptomatique, et de la contamination postnatale que rien actuellement ne permet d'exclure (mamelons, mains et bouche des proches et de la mère). Aucun travail n'a étudié le portage à ce niveau.

Certains admettent un lien à court terme entre le rôle de la charge virale maternelle et le risque du nouveau-né [39]. Le seul argument pour le long terme est l'anamnèse des enfants atteints de papillomatose laryngée. Il n'y a pas d'explication au long délai d'apparition des lésions laryngées de l'enfant (plus de 2 ans), alors que le délai contact-lésions est d'environ 6 semaines pour les condylomes vulvaires de l'adulte.

Il est établi par plusieurs auteurs que la césarienne à membranes intactes n'empêche pas de retrouver par PCR de l'HPV semblable à celui que l'on trouve dans le col de la mère, dans la bouche ou sur les organes génitaux des nouveau-nés, quelques instants ou quelques heures après l'accouchement [40]. Mais il faut également souligner que dans plus de 30 % des cas de nouveau-nés positifs en HPV, soit la mère n'est pas porteuse, soit le type d'HPV n'est pas le même chez la mère et l'enfant [40]. Cela permet de penser qu'il peut y avoir des erreurs dans les techniques de prélèvements ou de mise en évidence des HPV.

La « stérilité » de la césarienne n'empêche pas toujours un contact indirect entre la voie génitale et le nouveau-né. Le passage transmembranaire ou transplacentaire des HPV des voies génitales maternelles jusqu'à l'épiderme du fœtus, avancé par plusieurs auteurs [26, 40] sur la base d'observations discutables, est controversé. Par contre, il y a rapidement colonisation du nouveau-né par les HPV de l'environnement.

Des publications nombreuses mais contradictoires tentent actuellement d'établir l'histoire naturelle de la transmission mère-enfant. D'une manière générale, on estime actuellement la prévalence du portage

HPV à l'accouchement, ou en fin de grossesse à un niveau élevé mais variable selon les populations étudiées allant de 12 % [41] à 41 % [42].

La recherche des HPV au niveau de la bouche ou des organes génitaux du nouveau-né s'avère positive dans des proportions variables. Si elle est effectuée immédiatement après l'accouchement, on retrouve de 4 à 72 % des nouveau-nés positifs si la mère est HPV positive, et de 0,6 à 20 % si la mère est négative [42-44]. Après un délai de 1-3 jours, cette positivité des nouveau-nés est de 1 % globalement ; avec 0 % si les mères sont négatives [45] et si elles sont porteuses, la positivité est de 39,7 % [46] dont 51,4 % en cas d'accouchement normal et 27,3 % en cas d'accouchement par césarienne. À 6 semaines, cette positivité est de 26 % globalement [47], et pour Kaye, de 40 % lorsque les mères sont positives [39]. Ce dernier auteur retrouve par contre une négatification à 6 mois. À 2 ans, elle est évaluée à un maximum de 2,8 % des nouveau-nés pour Watts [42], et ceci sans relation entre le portage maternel et le risque de l'enfant d'être porteur. Pour d'autres par contre, cette positivité est évaluée à 69 % des enfants de mères positives [48].

Une étude sérologique sud-africaine publiée en 1997 [49] montre une prévalence de 44 % d'anticorps anti-HPV 16 chez des enfants de 1 à 13 ans, avec un maximum entre 1 et 3 ans, suivie par une décroissance entre 3 et 12 ans.

Des chiffres contradictoires qui précèdent, on ne peut conclure quant au risque réel de contamination périnatale, minime pour les uns, très élevé pour d'autres. Si les preuves de l'exposition du fœtus in utero aux HPV ne sont pas irréfutables quoique peu probables, il est par contre évident que le nouveau-né est mis rapidement en contact avec les HPV de son environnement. L'enfant est contaminé dès la naissance par des HPV maternels (70 %) mais aussi non maternels (30 %). L'enfant ne développe que rarement des lésions qui se situent au niveau du pharynx, des conjonctives, des organes génitaux. Pour la majorité des auteurs, l'enfant semble se débarrasser du virus après quelques jours ou semaines ou mois, ou années selon les auteurs ou les techniques. La charge virale pourrait jouer un rôle dans le risque de contamination à court terme du nouveau-né, et dans le risque de lésion laryngée. Ceci pourrait justifier le traitement des lésions génitales exophytiques au troisième trimestre de la grossesse pour diminuer la surface lésionnelle.

L'incidence faible des lésions laryngées et autres de l'enfant ne justifie pas une césarienne pour toute femme atteinte de condylome ; la césarienne ne protège d'ailleurs pas entièrement contre la papillomatose. Elle peut toutefois se justifier en cas de condylomatose vulvo-vaginale massive, représentant pour le nouveau-né un contact avec

une charge virale très importante et un risque périnéal maternel. Il n'est pas établi que l'aspiration nasopharyngée du nouveau-né diminue ou aggrave le risque de lésion laryngée ultérieure.

TRANSMISSION DES HPV PAR LE SANG MATERNEL ET LE LAIT MATERNEL

La transmission des HPV par le sang est très improbable car les infections HPV n'ont pas de phase virémique, et de surcroît il n'existe aucune publication démontrant cette possibilité.

Une positivité en HPV au niveau du sein a été retrouvée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein (en particulier en cas d'association à un CIN) ou d'une tumeur bénigne du mamelon [50, 51]. Ces résultats restent discutés et dans certains cas, il existe une association à des condylomes cutanés péri-aréolaires [52]. La transmission par l'allaitement maternel semble très improbable.

TRAITEMENT DES CONDYLOMES ACUMINÉS PENDANT LA GROSSESSE

Le diagnostic de condylomes acuminés doit impérativement faire pratiquer un bilan préthérapeutique associant tout d'abord un parfait interrogatoire à la recherche du mode de contamination et un examen clinique pour définir le nombre de sites atteints. Un frottis cervico-utérin à la recherche d'une lésion intra-épithéliale du col doit être systématique car les polyinfestations associant des HPV oncogènes sont très fréquentes et peuvent donc induire des dysplasies. De plus, n'oublions pas que nous avons affaire à une IST et donc la recherche d'autres IST est judicieuse, et l'examen du ou des partenaires doit être pratiqué. Enfin, une colposcopie de tous les sites intéressés complètera le bilan avec examen du canal anal lorsque la surface lésionnelle est supérieure à 20 cm² (Tableau II).

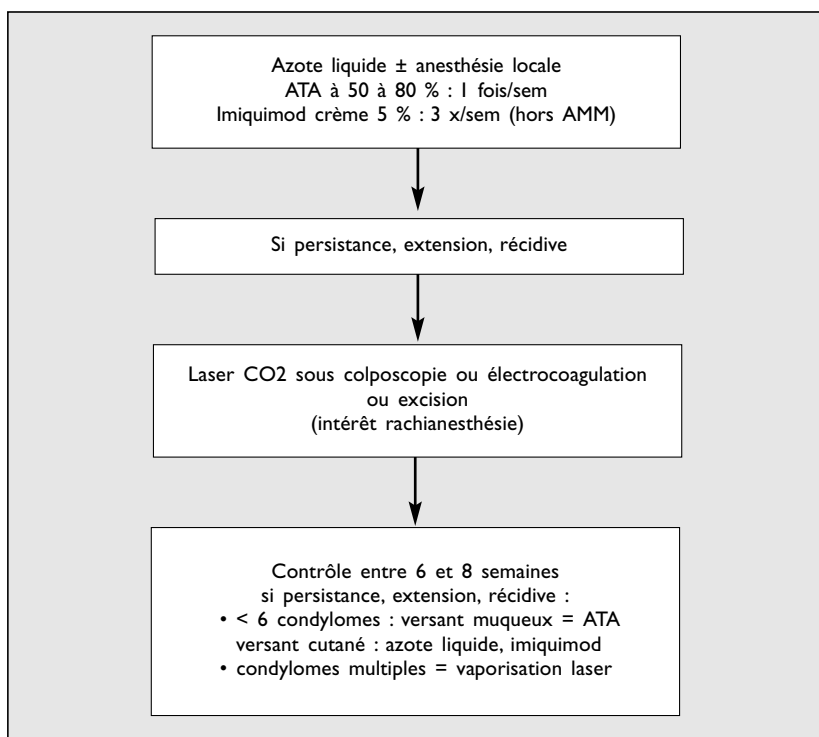
La littérature est unanime pour recommander les traitements physiques (laser, cryothérapie, etc.), et l'acide trichloracétique (ATA) pour la prise en charge thérapeutique des condylomes vulvo-vaginaux [53]. Lorsque les condylomes acuminés sont dits isolés (ne concernant qu'un

seul site), le traitement de première intention est représenté par l'azote liquide pour le versant cutané et l'ATA pour le versant muqueux. En seconde intention, en cas d'échec, de persistance ou de récurrence, on utilisera la vaporisation laser idéalement sous rachianesthésie (Figure 1). En cas de condylomatose ano-génitale floride, le traitement

Tableau II : Conduite à tenir avant traitement d'une condylomatose au cours de la grossesse

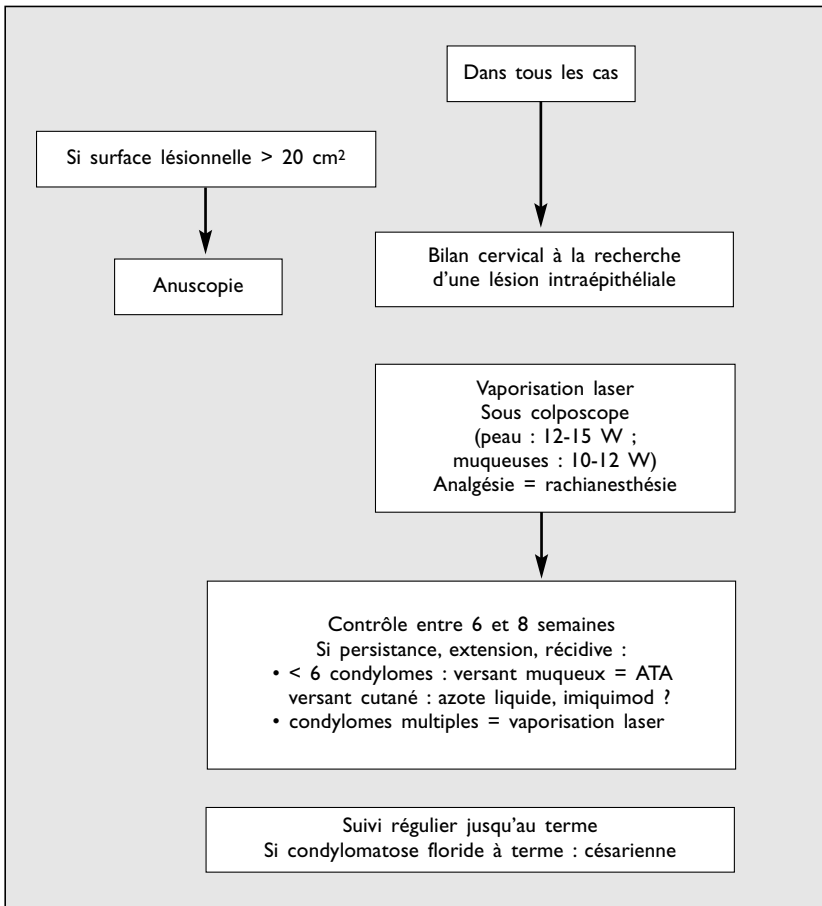
Bilan préthérapeutique
Interrogatoire : mode de transmission
Examen systématique du ou des partenaires
Bilan complet : examen clinique, frottis cervico-vaginal, recherche autres MST
Colposcopie : de tous les sites, y compris canal anal si la surface lésionnelle > 20 cm ²

Figure 1 : Traitement des condylomes isolés acuminés génitaux externes au cours de la grossesse (podophylotoxine et 5FU sont contre-indiqués)



au laser sous colposcopie doit être privilégié en préservant les lésions cervicales (Figure 2). Le taux de récides est opérateur-dépendant, mais ne semble pas supérieur dans notre expérience à celui de la population générale. Le moment optimal est indéterminé ; il semble approprié d'effectuer le traitement en dehors de la période de naissance prématurée : une surinfection des surfaces lésées peut engendrer une infection ascendante avec pour conséquence des contractions prématurées ou une rupture de la poche amniotique. La podophylline est contre-indiquée en raison du risque d'absorption pouvant donner lieu

Figure 2 : Traitement d'une condylomatose ano-génitale floride au cours de la grossesse



à une toxicité neurologique maternelle [54] et à des accidents fœtaux. Le 5 Fluorouracile est également contre-indiqué, encore que son application accidentelle pendant le 1^{er} trimestre n'ait pas donné lieu à des conséquences fœtales dans une petite série de 5 cas [55]. L'utilisation des traitements auto-appliqués tels les immunomodulateurs, avec en particulier l'imiquimod commence à montrer son efficacité. Bien que n'ayant pas l'AMM dans cette indication, il a été prudemment utilisé par certaines équipes en dehors du 1^{er} trimestre de la grossesse.

CONCLUSION

Le risque principal de l'infection à HPV au cours de la grossesse est lié à la condylomatose ano-génitale floride où le risque de transmission au cours de l'accouchement, en raison d'une charge virale énorme, semble réel, avec pour conséquence potentielle mais rare, une papillomatose laryngée juvénile de traitement difficile. Cette transmission ayant lieu principalement au moment de l'accouchement par voie basse, une césarienne peut être justifiée dans ce contexte, d'autant plus que le risque de déchirure sévère du tractus génital maternel de réparation, souvent délicate, est lui aussi non négligeable.

Le diagnostic de condylomes acuminés au cours de la grossesse doit aboutir à une prise en charge active destinée à diminuer notablement la surface lésionnelle, et donc la charge virale avant le terme afin de permettre l'accouchement par voie basse. En cas de surface lésionnelle importante, la référence reste sans conteste le laser CO².

La problématique de la transmission materno-fœtale concernant presque exclusivement les HVP non oncogènes (génotypes 6 et 11), la pathologie intra-épithéliale du col liée quant à elle très majoritairement aux HPV oncogènes, ne semble pas entraîner de pathologie fœtale. Ceci est également compréhensible par le fait d'une part que ces lésions cervicales excrètent en général peu de particules virales, et d'autre part par le faible ratio entre pathologies HPV du nourrisson et portage HPV maternel asymptomatique. Le diagnostic de CIN au cours de la grossesse ne modifie nullement les décisions obstétricales, mais implique un bilan adéquat et une surveillance pendant la gestation, puis une prise en charge quelques mois après l'accouchement.

Résumé

L'infection génitale à HPV est extrêmement fréquente, en particulier chez les jeunes gens qui sont en âge de procréer. L'association grossesse-infection à HPV est donc une situation commune à laquelle tout obstétricien peut être confronté et qui pose différentes questions sur la transmission de ce virus de la mère à son enfant. La littérature sur le sujet prête fortement à discussion quant aux génotypes à haut risque et sur la transmission verticale anténatale ; par contre il existe des arguments concernant les condylomes acuminés maternels et l'éventuelle apparition secondaire d'une papillomatose laryngée juvénile. Cette transmission per-partum de génotypes à bas risques que sont les 6 et 11 dépendrait de la charge virale et de la surface lésionnelle, ce qui justifierait le traitement de ces lésions au cours de la grossesse. Seules les condylomatoses florides à terme peuvent justifier une naissance planifiée par césarienne, car au-delà de la transmission, le risque de déchirure périnéale sévère et de suture difficile existe.

Mots clés : papillomavirus humains, transmission materno-fœtale, condylome, papillomatose laryngée

Bibliographie

- [1] Hajek E. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol* 1956;70:166-8.
- [2] Mougín C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Ann Biol Clin* 1997;55: 555-63.
- [3] McMillan NA, Payne E, Frazer IH, Evander M. Expression of the alpha6 integrin confers papillomavirus binding upon receptor-negative B-cells. *Virology* 1999;261:271-9.
- [4] Mougín C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. II. Leur rôle dans la carcinogénèse du col utérin. *Ann Biol Clin* 1998;56:21-8.
- [5] Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, Lassabe C, Arveux P, Seilles E, Mougín C. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999;8:157-64.
- [6] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- [7] Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987;40:198-201.
- [8] Czeglédy J, Gergely L, Endrödi I. Detection of human papillomavirus. Deoxyribonucleic acid by filter in situ. Hybridization during pregnancy. *J Med Virol* 1989; 28:250-4.
- [9] Morrison EAB, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomavirus. *Int J Gynecol Obstet* 1996;54:125-30.
- [10] Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1487-93.
- [11] Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:50-5.
- [12] Kemp EA, Hakenewerth A, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:649-56.
- [13] De Roda Husman AM, Walboomers JMM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TMJ, Rozendaal L, Voorhost FJ, Meijer CJLM. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol* 1995;46:97-102.
- [14] Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedittis M, Vesentini N, Marchitelli G, Silini E, Carnevali L. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *J Infect Dis* 1997;176:277-80.
- [15] Soares VR, Nieminen P, Aho M, Vesterinen E, Vaheri A, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in unselected pregnant and non-pregnant women. *Int J STD AIDS* 1990;1:276-78.
- [16] Meisels A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus: influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol* 1992;36:480-2.
- [17] Jochmus-Kudielka I, Bouwes Bavinck JN, Claas FHJ, Schneider A, Van Der Woude F, Grissman L. Seroreactivity against HPV 16 E4 and E7 proteins in renal transplant. Recipients and pregnant women. *J Invest Dermatol* 1992;98:389-90.
- [18] Sethi S, Müller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, Wahrendorf J, Gissmann L, Chang-Claude J. Serologic response to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:360-4.
- [19] Heim K, Christensen ND, Hoepfl R, Wartusch B, Pinzger G, Zeimet A, Baumgartner P, Kreider JW, Dapunt O. Serum IgG, IgM and IgA reactivity to human papillomavirus type 11 and 6. Virus-like particles in different gynecologic patient groups. *J Infect Dis* 1995;172:395-402.
- [20] Carter JJ, Wipf GC, Hagensee ME, McKnight B, Habel LA, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Daling JR, Koutsky LA, Watts DH,

- Holmes KK, Galloway DA. Use of human papillomavirus type 6 capsids to detect antibodies in people with genital warts. *J Infect Dis* 1995;172:11-8.
- [21] Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, Eppel W. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:440-4.
- [22] Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol* 2002; 67:583-8.
- [23] Rabreau M, Saurel J. Présence du virus du papillome humain au niveau de la caduque dans les produits d'avortements précoces. *La Presse Médicale* 1997;26:n°36.
- [24] Hermnat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, Rechtin TM. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously Aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes* 1997;14:13-7.
- [25] Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Hum Pathol* 1998;29:170-4.
- [26] Tseng CJ, Lin CY, Wang RL. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:35-40.
- [27] Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol* 1994;54:152-8.
- [28] Pao CC, Hor JJ, Wu CH, Shi YF, Xie X, Lu SM. Human papillomavirus type 18 DNA in gestational trophoblastic tissues and chorioncarcinomas. *Int J Cancer* 1995;63:505-9.
- [29] Chen S, Slavin J, Fairley CK, Tabrizi SN, Borg AJ, Billson V, Garland SM. The absence of HPV DNA in genital specimens from infants. *Genitourin Med* 1993;69:270-2.
- [30] Favre M, Majewski S, De Jesus N, Malejczyk M, Orth G, Jablonska S. A possible verticale transmission of human papillomavirus genotypes associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998;111:333-6.
- [31] Steinberg BM. Papillomavirus. Effects upon mother and child. *Annals NY Academy of sciences*.
- [32] Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D. EDiTH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008;47:610-5.
- [33] Quick CA, Kryzyzek RA, Watts SL et al. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:467.
- [34] Shah K, Kashima H, Polk BF et al. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986;68:795.
- [35] Lynch PJ. Condylomata acuminata (anogenital warts). *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28:142.
- [36] Patsner B, Baker DA, Orr JW. Human papillomavirus genital tract infections during pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol* 1990; 33:258-67.
- [37] Christiansen PL, Jorgensen K, Grontved A. Juvenile papillomatosis of the larynx. *Acta Otolarygol* 1984;412 (suppl):37.
- [38] Department of Health, Education and Welfare. The women and their pregnancies: the Collaborative Perinatal Study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. DHEW publication number (NIH) 73-379,1972.
- [39] Kaye JN, Cason J, Pakarian FB, Jewers RJ, Kell B, Bible J, Raju KS, Best JM. Viral Load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol* 1994;44:415-21.
- [40] Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1039-45.
- [41] Mazzatenta C, Fimiani M, Rubegni P, Andreassi L, Buffi P, Messina C. Vertical transmission of human papillomavirus in cytologically normal women. *Genitourin Med* 1996; 72:445-6.
- [42] Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, Galloway DA. Low risk of perinatal transmission of

human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:365-73.

[43] Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A, Rando RF. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:55-9.

[44] Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B and al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol* 1995;47:209-18.

[45] Smith EM, Johnson SR, Cripe T, Perlman S, Mc Guinness G, Jiang D, Cripe L, Turek LP. Perinatal transmission and maternal risks of human papillomavirus infection. *Cancer Detect Prev* 1995;19:196-205.

[46] Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:92-6.

[47] Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, Raju KS, Best JM. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Brit J Obstet Gynaecol* 1994;101:514-7.

[48] Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM, Cason J. Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. *J Gen Virol* 1996;77:1139-43.

[49] Maris D, Rose RC, Williamson AL. Age distribution of antibodies to human papillomavirus in children, women with cervical intraepithelial neoplasia and blood donors from South Africa. *J Med Virol* 1997;51:126-31.

[50] Yu Y, morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T, Irie Y, Takahashi E, Tanigami A, Izumi K. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer* 2000;7:33-6.

[51] Liu Y, Klimberg VS, Andrews NR, Hicks CR, Pe.g H, Chiriva-Internati M, Henry-Tillman R, Hermonat PL. Human papillomavirus DNA is present in a subset of unselected breast cancers. *J Hum Virol* 2001;4:329-34.

[52] Manavi M, Baghestanian M, Kucera E, Berger A, Schatten C, Pischinger K, Czerwenka K. Papillomavirus and c-erbB-2 expression in diseases of the mammary nipple. *Anticancer Res* 2001;21:797-801.

[53] Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;158:1407-16.

[54] Filley CM, Graff-Richard NR, Lacy JR, Heitner MA, Earnest MP. Neurologic manifestations of podophyllin toxicity. *Neurology* 1982;32:308-11.

[55] Van Le L, Pizzuti DJ, Greenberg M, Reid R. Accidental use of low-dose 5-Fluorouracil in pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:872-4.

Pour en savoir plus : Papillomavirus Humain - Biologie et pathologie tumorale. Aubin F, Prétet J-L, Mougin C eds. Editions Médicales Internationales 2003, 759 pages.