

## La chronique de la gynéco : *Human papillomavirus* et assistance médicale à la procréation : « Liaisons dangereuses »<sup>1</sup> ou flirts sans lendemain ?

The chronicle of the gyneco: Human papillomavirus and assisted reproductive technologies: “Dangerous Liaisons” or quick fling?

C. Sez nec

Reçu le 27 février 2011 ; accepté le 17 juin 2011  
© SALF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Au début de ce XXI<sup>e</sup> siècle, il est nécessaire de s’interroger sur la coexistence des *Human papillomavirus* (HPV), virus quasi ubiquitaires, et des techniques d’assistance médicale à la procréation (AMP) non pas sous l’angle des résultats de l’AMP mais du risque potentiel encouru par les femmes de développer des lésions épithéliales du tractus génital suite à une transmission de certains de ces virus oncogènes lors des techniques d’AMP intraconjugale ou par tiers donneur. **Pour citer cette revue : *Andrologie* 21 (2011).**

**Mots clés** Infection à HPV · Infertilité · Assistance Médicale à la Procréation · Dysplasies du col utérin · Cancer oropharyngé · Vaccin préventif contre les HPV

**Abstract** At the beginning of this 21st century, it is necessary to consider the coexistence of human papillomavirus (HPV), almost ubiquitous, and the techniques of assisted reproductive technologies (ART), not in terms of results of ART but the potential risk of women developing epithelial lesions of the genital tract following a transmission of some of these oncogenic viruses during intra-marital or third donor MAP techniques. **To cite this journal: *Andrologie* 21 (2011).**

**Keywords** HPV infection · Infertility · Assisted reproductive technologies · Cervical dysplasias · Oropharyngeal cancer · Preventive vaccine against HPV

### Argumentation

Des principes légaux en France régissent, entre autres, les conditions de sécurité sanitaire, visant à éviter la transmission d’affections bactériennes et virales listées par décrets pour tout couple pris en charge en assistance médicale à la procréation (AMP), dans le cadre d’AMP intraconjugale et dans le cadre d’AMP avec tiers donneur pour les couples donneurs et pour les couples receveurs : nous nous reportons donc au guide de bonnes pratiques en AMP du 3 août 2010 édicté par l’agence de biomédecine pour les rappeler.

En AMP intraconjugale, autoconservation de gamètes et de tissus germinaux, la recherche porte sur les marqueurs biologiques d’infection (outre la rubéole et la toxoplasmose, dont les sérologies ne sont réalisées que chez la femme), sur les virus de l’immunodéficience humaine (VIH), de l’hépatite B, de l’hépatite C et de l’agent de la syphilis chez les deux membres du couple dans les six mois précédant la tentative d’AMP, s’il s’agit d’une première détermination, et ultérieurement chaque fois que le délai entre la tentative et la dernière détermination est supérieur à 12 mois. Je ne détaillerai pas ici les recommandations en cas de positivité d’une sérologie. Des examens complémentaires sont éventuellement réalisés comme la recherche d’anticorps anti-HTLV1 (*human T-cell lymphoma virus*), si la personne habite ou est originaire d’une région à forte incidence ou a un partenaire originaire de ces régions. En cas d’autoconservation en urgence, et si possible, les sérologies sont faites avant la préparation, sinon au moment de celle-ci.

Dans le cadre d’AMP avec tiers donneur : les mêmes sérologies sont prescrites y compris la sérologie du cytomégalovirus (afin d’exclure une infection récente et de permettre le don dès que le dosage des IGM est négatif) et s’il s’agit de sperme, d’en faire pratiquer un examen microbiologique (avec recherche du gonocoque, du chlamydiae, du mycoplasme *ureaplasma urealyticum*), car l’éjaculat peut transporter de nombreux micro-organismes dont les

---

C. Sez nec (✉)  
26, avenue de Lattre-de-Tassigny,  
F-41200 Romorantin-Lanthenay, France  
e-mail : sez nec.claudine@wanadoo.fr

<sup>1</sup> Fait allusion au roman de Choderlos de Laclos : « Les Liaisons dangereuses », publié en 1782 et qui se trouve facilement en librairie.

*Human papillomavirus* (HPV) qui ne seront pas tués par la cryoconservation. Si une ou plusieurs analyses sont positives, les donneurs ne sont pas retenus ; également, s'il existe un risque potentiel de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces recherches sont effectuées deux fois : pour le don de sperme six mois après le don, ou le dernier recueil si les dons sont effectués à plusieurs dates ; et le sperme ne peut être cédé pendant ce délai. En cas de don d'ovocytes, la seconde recherche est faite le jour du début du traitement de la stimulation ovarienne préalable au don. En cas de don d'embryon, les mêmes sérologies sont prescrites au couple donneur et au moins six mois après la date de congélation de l'embryon susceptible de faire l'objet d'un accueil. Si des analyses s'avèrent positives, les gamètes ne sont pas cédés ou l'embryon non transféré ; de même, s'il existe un risque potentiel de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles, l'embryon ne peut être cédé.

Le guide des bonnes pratiques indique que dans tout dossier doivent figurer les antécédents personnels et familiaux : sans plus de précisions concernant, entre autres, les infections à HPV, c'est-à-dire des antécédents de condylomes chez les hommes ou chez les femmes, ou de frottis cervicovaginaux anormaux. Il est simplement admis des frottis cervicaux normaux pour la donneuse et pour la receveuse, avec avis gynécologique en cas d'anomalies.

Ainsi, les mesures qui concernent le dépistage d'une infection à HPV se résument, en France et de façon très indirecte, au dépistage des infections concomitantes (les autres infections sexuellement transmissibles [IST]), car le fait de dépister une IST déclenche le bilan des autres IST, donc nous demande d'être plus vigilants au niveau clinique (recherche de condylomes génitaux et périnéaux et pratique de frottis cervicaux) et que nous savons que les infections à chlamydiae et à herpès virus augmentent le risque de cancer du col utérin.

Or, l'infection à HPV est l'IST la plus fréquente. Les HPV sont des virus épithéliotropes dont nous connaissons environ 120 génotypes : cutanés : HPV1 (verruques vulgaires) et HPV 5, 7, 8, et muqueux, classés en fonction de leur potentiel oncogène : les bas risques : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 84 ; les hauts risques : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ; les probablement à haut risque : 26, 53, 66, 68, 73, 82. Nous noterons que 3 à 5 % de la population présentera des lésions cliniques et 10 à 15 % une infection latente [1,2]. L'incubation varie d'une semaine à plusieurs mois, voire plusieurs années [3]. Et si les condylomes externes sont dus à des génotypes viraux 6 et 11 à bas risque oncogène, ils sont associés dans 30 % des cas à des lésions cervicales et anales [4,3] dues à des génotypes 16 ou 18 ou autres, potentiellement oncogènes, dits à haut risque (HPV-HR) ; le cancer étant l'ultime étape d'une infection passée à la chronicité. Il n'a pas été prouvé que les condylomes visibles soient plus contagieux que les lésions infra-

cliniques et le traitement de l'homme atteint ne semble pas apporter un bénéfice dans la prise en charge des lésions condylomateuses et des dysplasies cervicales chez leurs partenaires [3]. On peut penser toutefois que cela peut diminuer la transmission : 49 à 94 % des hommes dont les partenaires ont une pathologie génitale sont atteints. À ce propos, il paraît insuffisant de se contenter d'un examen clinique pour dépister des condylomes chez l'homme ; il faudrait associer une péniscopie avec application d'acide acétique à 5 % pour révéler des condylomes plans [5]. Les lésions sont moins contagieuses lorsqu'elles sont anciennes, et la circoncision dans l'enfance diminue le risque de carcinome pénien invasif. Il est retrouvé de l'HPV à tous les niveaux du tractus urogénital masculin. Des publications font état de la présence de l'HPV dans le sperme, dans le génome des spermatozoïdes, dans les microbiopsies testiculaires sans que l'on connaisse la contagiosité. Des recherches sont en cours également pour déterminer s'il existe un lien entre une infection à HPV et des anomalies de la spermatogenèse : asthénospermie et azoospermie (d'origine non obstructive) [1,6,7].

Un rappel s'impose concernant les modes de contamination de ces HPV :

- le plus souvent, la contamination est directe, sexuelle, ce qui fait de cette infection une IST ;
- mais elle peut être indirecte. Il s'agit d'une transmission horizontale non sexuelle, par les mains et par des objets contaminés (sous-vêtements, mais aussi le matériel médical dont le matériel nécessaire à l'étude de la pathologie cervicovaginale, impliquant le respect strict des règles d'hygiène, dont le port de gants pour tout examen — en dehors des touchers vaginaux —, la désinfection aussi — outre le matériel d'examen habituel —, des colposcopes, des différentes surfaces de la salle d'examen). Mais ce n'est donc pas toujours une IST ;
- il peut y avoir auto-inoculation et contamination par contiguïté d'un épithélium à un épithélium voisin, d'où le caractère multifocal des lésions à HPV ;
- enfin, la transmission peut être verticale, de mère à enfant [8,9], à travers la filière génitale par contact direct ; mais certaines publications évoquent une contamination par voie sanguine ou ascendante, membranes intactes. La virémie n'a pas été démontrée. La césarienne n'a qu'un rôle relativement protecteur. Elle n'est indiquée qu'en cas de volumineux condylomes vulvaires avec leurs risques obstétricaux de déchirure périnéale, d'hémorragies, de surinfection. Ce risque de transmission mère-enfant est l'infection néonatale, affection rare : développement des condylomes au niveau de l'oropharynx, c'est la papillomatose laryngée du nouveau-né (un cas sur 1 500) mais aussi au niveau des yeux, de l'anus, du périnée, dus aux HPV 6 et 11 ; la morbidité peut être élevée par la récurrence de cette affection au cours de l'enfance et de

l'adolescence. Il faut noter que cette papillomatose chez l'enfant n'est pas contagieuse. Une contamination à la naissance peut se révéler à l'âge adulte.

Cette pathologie virale ORL peut aussi être d'origine sexuelle (pratiques orales et oroanales). La prévalence de l'infection orale à HPV est de 5 à 10 % dans la population générale (à HPV : 16 pour la moitié des cas, donc à haut risque). Elle est plus importante si les patients sont VIH+ et chez les femmes porteuses d'une infection génitale à HPV (21 à 37 %) avec une clairance virale orale plus lente qu'au niveau génital [10,11].

## Rappel concernant l'infection à HPV

Ces virus attaquent les épithéliums cutanéomuqueux dans des zones de fragilisation, ainsi au niveau du col utérin, à la suite d'une lésion tissulaire, ils pénètrent la couche basale de l'épithélium malpighien à la jonction entre cet épithélium et l'épithélium glandulaire [3–12]. Le même processus existe en ORL : la pénétration se fait à la jonction de deux épithéliums, et il est observé des greffes de condylomes sur des tissus lésés par des microtraumatismes (laryngoscopie et les différents traitements).

Cette IST est très fréquente, puisque : « environ 25 % des femmes âgées de 15 à 24 ans hébergent des HPV à haut risque et que 80 % des femmes ont été en contact avec un HPV au cours de leur vie sexuelle ». Ces infections sont le plus souvent asymptomatiques et transitoires : 90 % de régression spontanée avec une clairance virale qui s'effectue dans les 24 à 36 mois. HPV 16 persisterait plus longtemps que les autres [12]. Il est important de connaître les évolutions possibles, à partir de cette infection, au niveau du col utérin et de citer quelques chiffres : 8 à 13 % des infections évoluent vers une dysplasie de bas grade (CIN 1) et 10 % de celles-ci vers une dysplasie plus sévère (CIN 2), dont 30 % peuvent à leur tour régresser. Soixante-dix pour cent peuvent ainsi évoluer vers des CIN 3 ou des carcinomes in situ et le cancer invasif [12]. Cette progression s'effectue sur 10 à 20 ans (rares évolutions malignes en un à deux ans) ; en France : 3 000 cas de cancer du col par an et 1 000 décès.

Une femme peut faire plusieurs infections à HPV dans sa vie. En général, ce n'est pas le même génotype. Cela la rendrait plus fragile et pourrait permettre un passage à la chronicité avec le risque de cancer.

Il faut donc la persistance d'un HPV à haut risque pour que des lésions cervicales progressent, en particulier le 16, mais cela concernerait aussi des variants « non européens ». Des travaux sont en cours sur la charge virale, sa corrélation avec la sévérité des lésions qui est dépendante du génotype. Il a été démontré pour HPV 16, et non le 18, une corrélation entre l'augmentation de la charge virale et la sévérité crois-

sante des lésions. Il n'a pas été prouvé de relation entre le niveau initial de la charge virale et la durée de l'infection, la régression ou la progression des lésions.

Mais l'HPV seul n'est pas suffisant dans le développement d'un cancer. D'autres facteurs entrent en jeu, les facteurs liés à l'hôte et les facteurs environnementaux [12] :

- l'âge des premiers rapports sexuels : le risque est augmenté avant l'âge de 16 ans et multiplié par 2 avant l'âge de 20 ans ;
- le jeune âge de la première grossesse ;
- la multiparité ajustée au nombre de partenaires : le risque est multiplié par 3 s'il existe plus de dix partenaires ;
- une classe sociale défavorisée ;
- le tabac et le nombre de cigarettes fumées par jour, le risque persistant après arrêt mais plus faiblement ;
- la pilule n'a pas été reconnue en elle-même, contrairement à la modification du comportement sexuel qu'elle peut induire ;
- l'association à d'autres IST : le chlamydiae trachomatis, le virus de l'herpès 2, le VIH ;
- l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte ;
- la prise d'immunosuppresseurs, les transplantés rénaux, pulmonaires (cas de la mucoviscidose) ;
- les dialysés.

Des vaccins préventifs bivalents (contre HPV 16 et 18) et quadrivalents (contre les 6, 11, 16, 18) ciblent uniquement, dans notre pays, les jeunes filles âgées de 14 à 23 ans avant les premiers rapports sexuels ou dans l'année qui suit. Des travaux sont en cours en vue de vaccins thérapeutiques.

À ce jour, en France, la couverture vaccinale de la population féminine n'est pas atteinte, contrairement à d'autres pays dans lesquels ces vaccins font partie du calendrier vaccinal.

Il paraît donc important de s'interroger sur la nécessité de vacciner les garçons, ce qui les protégerait des condylomes, des néoplasies intraépithéliales péniennes, des cancers oropharyngés et anaux et limiterait la transmission virale. À ce propos, il est important de signaler que les cancers oropharyngés, plus fréquents chez les jeunes hommes que chez les jeunes femmes (probablement dus à la libéralisation sexuelle) et dus à des HPV oncogènes, sont en augmentation par rapport aux cancers de la cavité buccale dus à l'alcool et au tabac, et ce, depuis les campagnes d'information sur leur toxicité [10,11] et la limitation du tabac dans les lieux publics. La détection se fait par frottis ou biopsies buccaux ou amygdaliens ; mais ce n'est pas encore de pratique courante. Ces carcinomes à HPV+ de l'oropharynx sont à meilleur pronostic que les HPV-. Cela montre encore l'importance du vaccin anti-HPV chez les garçons.

La population féminine qui nous intéresse ici est celle qui suit un parcours en AMP : la multiplication des examens cliniques et paracliniques n'est-elle pas autant de microtraumatismes et donc de potentielles portes d'entrées virales,

aussi bien en AMP intraconjugale qu'avec tiers donneur, et cela, sans retentissement sur les résultats de fécondations in vitro et de transferts embryonnaires [13] ?

Dans le cadre des IAD, il y aurait là une charge virale supplémentaire (à rapprocher d'un changement de partenaire par le fait qu'il s'agit d'un autre sperme possiblement vecteur d'HPV de géotypes différents). Des études retrouvent une prévalence de 4,6 % d'HPV-HR chez des donneurs [14] à 5,3 % [1] d'HPV dans le sperme, pourcentage bien plus faible qu'au niveau du pénis (gland et fourreau : 49 et 35 %) et du scrotum (34 %) sans qu'il soit précisé dans l'article s'il s'agit d'un HPV à haut risque ou bas risque [1]. Cependant, la prévalence d'HPV dans le sperme de patients présentant des condylomes passe à 53,8 % et à 40,9 % si la partenaire est infectée [6]. Cela permet de penser qu'en IAD, dans la mesure où il n'y a pas de contact sexuel, excluant ainsi les zones de plus grand portage d'HPV, la charge virale ne sera moindre que si le donneur et sa partenaire sont exempts de condylomes, introduisant la réflexion sur l'intérêt d'un examen des donneurs et d'un questionnement sur la date du dernier examen gynécologique avec frottis de leur compagne et des résultats.

Doit-on exclure des donneurs [1–14] sur la seule présence dans le sperme d'un HPV-HR, qu'il faudrait rechercher systématiquement, alors qu'il y a tellement de variables et qu'au final c'est la réaction de l'hôte et son système immunitaire qui permettront ou non la progression lésionnelle ? Aucun argument scientifique ne pourra affirmer l'origine de l'infection ni la dater. Est-ce une infection récente et due à qui ? Ou une reviviscence virale ?

Ces difficultés engendrées par la nécessité de trouver des donneurs et par l'application des règles de sécurité sanitaires pourraient devenir dépassées si les progrès en recherche aboutissent à l'obtention de gamètes artificiels à partir de cellules souches embryonnaires ou de cellules pluripotentes induites, travaux en bonne voie : se reporter à l'article du Dr Assou et al. [15].

## Conclusion

Tout au long de ce rappel des connaissances scientifiques actuelles sur l'infection à HPV : les virus, leur mode de contagiosité (nous avons vu qu'elle n'est pas qu'une IST), leur pénétration dans les tissus, la clairance virale ou la persistance de l'infection avec le risque de développement vers des dysplasies et le cancer, il apparaît que ce n'est pas tant la transmission virale qui pose un problème que la réaction immunitaire de la patiente et les cofacteurs associés.

C'est dans ce cadre que se posent les questions suivantes :

- de l'intérêt d'établir un principe de précaution chez nos patientes en AMP (même intraconjugale), par une surveillance accrue avec un examen gynécologique et une cytoLOGIE cervicovaginale annuelle et non triennale ;

- d'une réflexion sur la vaccination des garçons ;
- d'une prise en charge multidisciplinaire des patients et de leur partenaire faisant appel à des dermatologues (recherche de condylomes par périscopie), à des gastroentérologues (en cas de condylomes du périnée et de la marge anale) et à des ORL, ce qui, à l'époque actuelle, n'est pas encore de pratique courante.

HPV et AMP, liaisons dangereuses pour certaines femmes, flirts sans lendemain pour d'autres... C'est la vie !

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Giuliano AR, Nielson CM, Flores E, et al (2007) The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis* 196:1146–52
2. Bouscarat F, Dupin N, Janin M, et al (2006) Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Venereol* 133:2s3.6–8
3. Douvier S, Dalac S (2004) Infections à papillomavirus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) maladies infectieuses [8-054-A-10]
4. Nielson CM, Harris RB, Flores R, et al (2009) Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: prevalence and associated factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1077–83
5. Dong H, Shu D, Cambell TM, et al (2011) Dermatoscopy of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 64:859–64
6. Foresta C, Pizzol D, Moresti A, et al (2010) Clinical and pronostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril* 94:1723–7
7. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, et al (2007) Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukoocytospermia. *Fertil Steril* 87:1087–97
8. Medeiros LR, de Moraes AB, Hilgert JB, et al (2005) Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica* 21:1006–15
9. Menard J-P, Bretelle F (2009) Infections cervicovaginales au cours de la grossesse (recommandations) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie-obstétrique [5-047-G-30]
10. Angiero F, Gatta LB, Seramondi R, et al (2010) Frequency and role of HPV in the progression of epithelial dysplasia to oral cancer. *Anticancer Res* 30:3435–40
11. Tran Ba Huy P (2010) Cancer oropharyngé et papillomavirus. *Entre... ORL. Éditeur Entendre* : n° 3:1–2
12. Coste-Burel M (2007) Histoire naturelle du cancer du col utérin : le virus et les cofacteurs. *Rev Prat Gynecol Obstet* 113:9–12
13. Wang Y, Wang C, Quiao J, et al (2008) Relationship of cytology and cervical infection to outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Gynaecol Obstet* 101:21–6
14. Trebesses L, Roncin L, Soula V, et al (2009) Intérêt de la recherche des papillomavirus humains dans le sperme en AMP avec tiers donneur. Poster présenté à la FFER
15. Assou S, de Vos J, Hamamah S (2011) Générer le gamète mâle et femelle à partir de cellules souches pluripotentes humaines : est-ce possible ? *Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 13:11-9