

Infection à Papillomavirus humains

F. AUBIN (1), J.-L. PRETET (2), C. MOUGIN (2), D. RIETHMULLER (3)

Les connaissances concernant les papillomavirus humains (PVH) ont beaucoup évolué au cours des 20 dernières années. Deux vaccins prophylactiques vont être prochainement mis à la disposition des praticiens. Or les connaissances des professionnels de santé sur les PVH sont relativement limitées comme vient de le démontrer une enquête américaine [Jain N *et al.* Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, 16 au 19 décembre 2005].

Les papillomavirus humains

Il s'agit de virus nus à ADN circulaire qui infectent exclusivement les épithéliums cutanés et muqueux. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancers (*tableau 1*). Il existe actuellement plus de 100 génotypes totalement identifiés de PVH. Leur classification repose sur l'analyse des identités de séquences et reflète la spécificité d'hôte ou d'espèce (humain, bovin, ovin...). Cette classification a été récemment révisée [1] afin de l'harmoniser avec celle des autres agents pathogènes et d'intégrer les propriétés biologiques et pathologiques des PVH. Les PVH sont donc désormais classés en genres, espèces et types selon les critères précédents [2]. Toutefois, en pratique clinique, cette classification est encore peu utilisée et on continue de distinguer schématiquement les PVH cutanés et muqueux et les PVH à haut risque (oncogènes) et à bas risque (non oncogènes) qui sont les plus nombreux. Parmi les PVH muqueux à haut risque, les types 16, 18, 31, 33, 45 sont les plus fréquents. Les principaux PVH cutanés à haut risque sont les types 5 et 8 qui sont impliqués dans la carcinogenèse cutanée des patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme (EV) et des transplantés d'organe.

Le cycle viral complet de réplication est étroitement dépendant de la prolifération et de la différenciation de la cellule épithéliale infectée. S'il ne se réplique pas, le virus peut persister sous forme épisomale avec une possibilité de réactivation du cycle viral, par exemple à l'occasion d'une immunosuppression. Dans certains cas, une intégration aléatoire du génome viral peut s'opérer dans le génome cel-

lulaire. Cette intégration est une caractéristique des PVH à haut risque et représente une étape importante de la carcinogenèse car elle permet la production de deux oncoprotéines virales : E6 et E7 [3].

L'INFECTION PAR PVH

Les PVH sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés comme l'eau des piscines) et la contamination peut se faire par contact par l'intermédiaire d'eau, de linge, de gants ou de matériel souillés. L'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation sont également possibles. Enfin, la transmission des PVH par l'allaitement, le sang ou la salive n'est pas prouvée.

L'infection génitale par les PVH est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente [4]. Cette infection est le plus souvent asymptomatique et synonyme d'activité sexuelle, en particulier chez la jeune femme. Quarante-vingt pour cent des adultes âgés de 50 ans ont été en contact avec des PVH et 1 p. 100 des femmes vont présenter des condylomes. Les cellules cibles des PVH étant les cellules épithéliales basales, leur infection est possible grâce à des microtraumatismes de contact. La circoncision diminuerait le risque d'acquisition et de transmission des PVH [5-8].

L'infection génitale a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle. Les porteurs sains de PVH représentent environ 20 p. 100 des hommes de moins de 25 ans [9] et 25 à 40 p. 100 des femmes de moins de 25 ans [5]. Lorsque l'infection est productive, la charge virale des PVH muqueux peut être très élevée au niveau des lésions génitales facilitant ainsi leur transmission. Le génome des PVH cutanés est détecté sur de la peau saine chez 40 p. 100 des sujets immunocompétents et 90 p. 100 des sujets immunodéprimés [10]. Le réservoir des PVH cutanés serait le follicule pileux. Par contre, la charge virale des PVH cutanés est faible au niveau des lésions cutanées qui sont donc moins contagieuses que les lésions muqueuses [11].

PVH CHEZ LES ENFANTS

La majorité des infections à PVH de l'enfant se présente sous forme de verrues qui touchent selon l'âge 3 à 20 p. 100 des enfants. L'infection à PVH survient très tôt dans l'enfance et le plus souvent de façon transitoire en raison d'une réponse immunitaire efficace. Lorsque la mère est porteuse de PVH génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit *in utero* à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. Mais elle est également possible plus tard au cours de l'enfance.

(1) Service de Dermatologie, (2) Laboratoire de Biologie Cellulaire,
(3) Service de Gynécologie-Obstétrique, EA 3181, IFR 133,
Université de Franche Comté et CHU de Besançon.

Tirés à part : F. AUBIN, Service de Dermatologie, 2, place Saint-Jacques,
25030 Besançon Cedex.
E-mail : francois.aubin@univ-fcomte.fr

Tableau I. – Lésions cliniques associées à l'infection par les PVH.

Lésions génitales	Lésions cutanées	Autres localisations
Condylome acuminé	Verrue	Hyperplasie épithéliale focale de Heck
Papulose bowénoïde	Maladie de Bowen	Papillomatose laryngée juvénile
Néoplasie intra-épithéliale vulvaire (VIN)	Carcinome épidermoïde cutané	Lésions conjonctivales (papillome et carcinome)
Néoplasie intra-épithéliale vaginale (VAIN)	Épidermodysplasie verruciforme	Lésions des voies aérodigestives supérieures (papillome et carcinome)
Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN)		Lésions œsophagiennes (papillome et carcinome)
Néoplasie intra-épithéliale péniennne (PIN = érythroplasie de Queyrat, maladie de Bowen)		Lésions urogénitales (papillome et carcinome)
Néoplasie intra-épithéliale anale (AIN)		
Carcinome épidermoïde cervical, anal, pénienn, vulvaire		
Adénocarcinome cervical		

La prévalence d'ADN de PVH16 varie entre 0 et 67 p. 100 au niveau oral et entre 0 et 56 p. 100 au niveau génital chez les enfants, alors que des anticorps sériques anti-PVH16 sont présents chez 16 à 44 p. 100 des enfants [11, 12]. Chez le nourrisson, l'infection orale à PVH de types 6 ou 11 est responsable de la papillomatose laryngée juvénile qui peut engager le pronostic vital. Dans une étude récente, les auteurs ont évalué la prévalence et la persistance du génome viral de PVH muqueux à haut risque dans les muqueuses buccales et génitales [13]. À la naissance, 14 p. 100 et 15 p. 100 des prélèvements oraux et génitaux étaient respectivement positifs. Durant les 36 mois de suivi, 37 p. 100 des enfants n'ont jamais présenté d'infection buccale, 10 p. 100 présentaient une infection persistante et 42 p. 100 des enfants se sont infectés. Au niveau génital, 47 p. 100 des enfants n'ont jamais été infectés, 36 p. 100 se sont infectés et seuls 1,5 p. 100 présentaient une infection persistante. La clairance virale était similaire dans les deux localisations (11 et 14 p. 100). La persistance orale de l'ADN de PVH était liée à une infection orale persistante à PVH chez la mère ou le père suggérant l'importance de la transmission orale intra-familiale de PVH muqueux à haut risque.

Localisation ano-génitale et sévices sexuels

Alors que les condylomes de l'adulte représentent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, la transmission sexuelle des condylomes ano-génitaux de l'enfant est très discutée [15]. De plus, cliniquement, il n'est pas toujours facile de distinguer une localisation ano-génitale de verrues de véritable condylomes acuminés. Plusieurs études ont montré que les abus sexuels étaient impliqués dans seulement 3 à 35 p. 100 des cas de condylomes ano-génitaux de l'enfant [16, 17]. La probabilité de maltraitance sexuelle augmente avec l'âge de l'enfant. Ainsi, la valeur prédictive positive des condylomes serait de 36 p. 100 entre 4 et 8 ans et de 70 p. 100 après 8 ans [18]. La plupart des condylomes ano-génitaux de l'enfant témoigneraient donc d'une transmission non-sexuelle, que ce soit par auto-inoculation, hétéro-inoculation ou par l'intermédiaire d'objets infectés [16]. Sur le plan pratique, il est donc recommandé de procéder à un examen complet de l'enfant à la recherche d'autres lésions cutanéomuqueuses d'infection à HPV et de lésions de maltraitance sexuelle. Un interrogatoire

précis de l'enfant et de l'entourage s'efforcera de déterminer des arguments objectifs de maltraitance sexuelle. Une enquête médico-sociale pourra être déclenchée. En cas de contexte socio-familial suspect, un examen des parents, des frères et sœurs et des personnes suspectes pourra être nécessaire pour rechercher des lésions cutanéomuqueuses d'infection à HPV, en sachant que la découverte de condylomes chez un adulte proche ne sera jamais un critère décisif de culpabilité. Un dépistage sérologique des autres infections sexuellement transmissibles sera réalisé. Le typage des PVH est délicat à interpréter étant donné la forte prévalence des PVH de types 6, 11, 16 et 18 chez les sujets asymptomatiques et n'est pas recommandé [12]. Enfin, dans certains cas, et seulement après concertation multidisciplinaire (pédiatres, PMI, assistante sociale...) une déclaration au Procureur de la République sera effectuée [14].

QUEL EST LE RISQUE APRÈS UN CONTACT SEXUEL CONTAMINANT ?

Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de 60 à 70 p. 100, avec un risque plus important de la femme vers l'homme (50 à 90 p. 100) que dans le sens inverse (50 p. 100). La durée d'incubation des PVH avant le développement de condylomes acuminés est d'environ 3 mois. Des lésions cliniques génitales sont observées chez environ un tiers des partenaires de femmes présentant des condylomes acuminés. Si la présence de lésions péniennes et/ou de portage de PVH apparaît élevée chez les hommes partenaires de femmes ayant des lésions à PVH génitales [19], les génotypes de PVH détectés au niveau du pénis et du col utérin ne sont pas toujours identiques [20-23].

Évolution spontanée d'une infection à PVH

Le plus souvent, l'infection génitale ou cutanée à PVH se résout spontanément grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace [24]. La clairance virale s'effectue en moyenne en 12 mois avec une plus grande rapidité pour les femmes jeunes [24-26]. Cependant, le génotype 16 possède une capacité de persistance plus importante que les autres génotypes, observation cohérente avec le fait que ce PVH présenterait un avantage sélectif expliquant sa forte prévalence dans le monde entier [27].

Les PVH et le risque de cancer

Le rôle carcinogène direct des PVH muqueux à haut risque est bien démontré pour le cancer du col utérin. Après intégration du génome viral, les protéines virales E6 et E7 sont produites. Elles exercent leur fonction carcinogène en favorisant la dégradation des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb [28, 29]. Au niveau mondial, le PVH de type 16 est le virus oncogène le plus fréquemment trouvé dans les cancers (50 à 60 p. 100), suivi par le PVH de type 18 (10-12 p. 100). À eux seuls, ils sont responsables d'environ 70 p. 100 des cancers du col utérin [30]. Certains PVH muqueux oncogènes, en particulier le type 16, peuvent être détectés au niveau de la peau saine ou dans des carcinomes épidermoïdes invasifs ou non (maladie de Bowen). Au niveau cutané, les PVH à haut risque sont les types 5 et 8, caractéristiques de l'EV. D'autres types de PVH apparentés (EV-like) sont aussi probablement impliqués dans les cancers épidermoïdes, en particulier chez les patients immunodéprimés [10]. Par contre, les mécanismes de carcinogenèse des PVH cutanés sont moins bien connus et impliqueraient des co-facteurs comme les radiations ultraviolettes et une immunosuppression [31, 32].

Les PVH et le cancer du col

L'incidence du cancer du col est de 9/100 000 en France soit environ 3 500 nouveaux cas par an. L'âge moyen du diagnostic est de 50 ans alors que l'âge moyen d'apparition des CIN2-3 (lésions de haut grade) est de 28 ans suggérant un temps de latence prolongé entre l'infection à PVH et le développement d'une lésion dysplasique ou d'un cancer. La muqueuse cervicale présente une zone de transformation qui correspond à la rencontre entre un épithélium glandulaire de l'endocol et un épithélium pavimenteux pluristratifié de l'exocol. Cette zone est caractérisée par sa complexité, sa fragilité mécanique et immunitaire, et constitue un site préférentiel de développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. La persistance du virus dans l'épithélium cervical, en particulier chez les femmes âgées de plus de 30 ans, est le plus important facteur de risque de développement des lésions dysplasiques et du cancer du col. Parmi les femmes adultes, 10 p. 100 présenteront une infection génitale à PVH à haut risque oncogène, et parmi ces femmes, 10 p. 100 vont présenter une infection persistante qui, dans 1 p. 100 des cas, entraînera un cancer cervical invasif [33-35] (fig. 1). Les facteurs influençant la persistance de l'infection virale sont liés à l'hôte (statut immunitaire, haplotype du CMH), au virus (génotype, variant, charge virale) et à l'environnement (autres infections sexuellement transmissibles, parité, prise de contraceptifs oraux, tabagisme). Les études chez les couples montrent clairement l'importance de l'homme dans la carcinogenèse cervicale liée aux PVH. Le risque pour une femme d'être infectée et de développer un cancer du col utérin dépend non seulement de son comportement sexuel mais aussi du comportement sexuel de son partenaire [36]. Ainsi, le risque de cancer du col de l'utérus est significativement augmenté chez les femmes partenaires d'homme ayant ou ayant eu de nombreuses partenaires sexuelles.

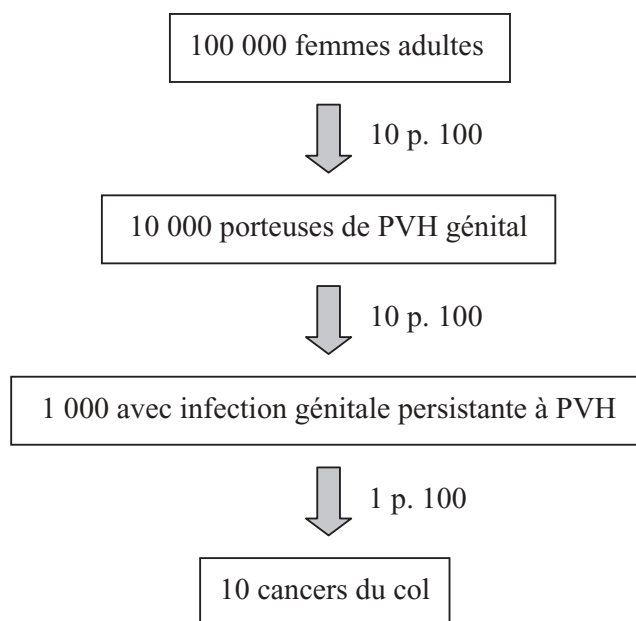


Fig. 1. Histoire naturelle du cancer cervical.

LÉSIONS CLINIQUES INDUITES PAR LES PVH (tableau 1)

Au niveau des muqueuses, les PVH à bas risque (6 et 11) sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les PVH à haut risque (16, 18) sont responsables de lésions dysplasiques (vulvaires, péniennes, vaginales, cervicales ou anales) de grade et de sévérité croissant puis de cancers. Au niveau cutané, les PVH induisent la formation de verrues (PVH de types 1 et 2 : 7 à 11 p. 100 de la population), et sont associés de façon fréquente avec les carcinomes épidermoïdes *in situ* (maladie de Bowen) ou invasifs [37, 38].

MÉTHODES DE DÉTECTION DES LÉSIONS ET DES PVH

En absence de lésion clinique, l'examen à l'acide acétique à 5 p. 100 permet de révéler des lésions infra-cliniques (péniscopie, colposcopie). La présence de koilocytes, dus à un effet cytopathogène caractéristique des PVH, constitue un signe évident d'infection par ces virus (fig. 2).

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

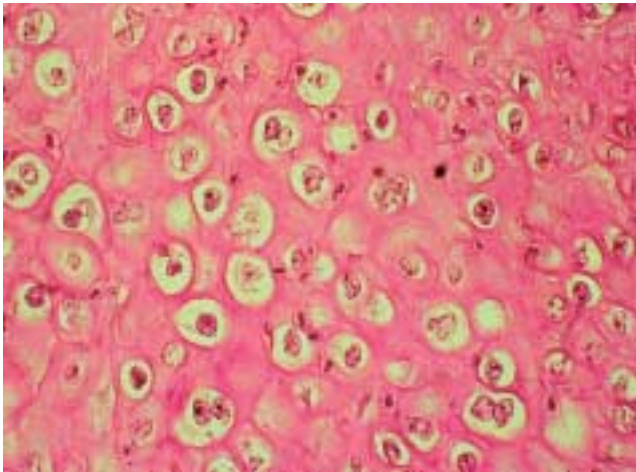


Fig. 2. Aspect histologique de koilocytes.

clinique pour la détection des lésions de haut grade par rapport au frottis. Par ailleurs, la combinaison frottis et test PVH permet d'obtenir une valeur prédictive négative de l'ordre de 100 p. 100. Ainsi, en France, la recherche des PVH à haut risque est recommandée par l'ANAES et est remboursée par la CNAM lorsque les résultats d'un frottis cervico-utérin sont en faveur d'une atypie cellulaire de signification indéterminée (ASCUS dans le système de classification de Bethesda). Cette prise en charge pourrait être envisagée dans le cadre d'un suivi thérapeutique et pourrait présenter un intérêt en dépistage primaire [39, 40].

Des anticorps sériques spécifiques de la capsid virale peuvent être mis en évidence par des méthodes immunoenzymatiques. Cependant il n'existe pas de lien net entre la détection d'ADN viral et la présence d'anticorps. La séroconversion est souvent retardée voire absente chez plus de 33 p. 100 des femmes porteuses d'ADN de PVH. Enfin, la présence d'anticorps ne protège pas d'une infection persistante à PVH.

Prévention

L'expérience acquise dans la prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (Abstain, Be faithful, use Condom, [41]). Si l'efficacité des deux premières recommandations semble indiscutable, l'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à PVH est discutée [4]. Leur intérêt est reconnu lorsque des lésions cliniques sont présentes [43, 44] mais ils ne protègent peu ou pas de l'infection [5, 45, 46]. Enfin, dans le cadre de l'infection à PVH, l'intérêt de la circoncision reste débattu [5-8]. En présence de CIN ou de cancer du col, qui sont des lésions non contagieuses du fait de l'intégration génomique et de la faible production virale, il est inutile de proposer un dépistage systématique du ou des partenaires en l'absence de lésion clinique, ni le port de préservatif.

Traitement

Le traitement [47] de ces lésions repose sur des méthodes destructrices chimiques (acide trichloracétique), physiques (électrocoagulation, laser, cryothérapie, électrorésection à l'anse diathermique) ou immunologiques (imiquimod). Le taux de récurrence est identique quelle que soit la méthode (environ 30 p. 100), étant donné la possibilité d'infection virale asymptomatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse. Chez les patients immunodéprimés, les lésions cutanées et les lésions muqueuses à PVH doivent être éradiquées en raison du risque de transformation néoplasique, lié à la fréquence de co-infection par différents types de PVH dont des hauts risques. Une diminution du traitement immunosuppresseur peut être envisagée dans certaines situations [48].

Condylomes et grossesse

La grossesse peut favoriser le développement de condylomes ano-génitaux. Lorsque la mère est porteuse de PVH génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit *in utero* à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. La transmission de PVH muqueux à haut risque ne s'accompagne pas de risque ou d'affection particulière chez le nourrisson. Par contre, la transmission de PVH muqueux à bas risque, de type 6 ou 11, favorise le développement de lésions ano-génitales précoces et de papillomatose laryngée juvénile [49, 50]. Ces données justifient le traitement des condylomes pendant la grossesse, en évitant la podophylline, la podophylotoxine et l'imiquimod. Les traitements destructeurs physiques, voire chirurgicaux seront privilégiés mais uniquement à partir de la 32^e semaine d'aménorrhée en raison du risque de déclenchement d'accouchement. La césarienne sera rarement indiquée étant donné la faible incidence de papillomatose laryngée juvénile (1/400) [45] et devra toujours faire l'objet d'une discussion entre le chirurgien et la mère. Elle pourra être préconisée lors de la présence de volumineuses lésions génitales faisant obstacle à l'accouchement et risquant d'entraîner des déchirures périnéo-vaginales sévères.

Les vaccins

Le fait que le cancer du col utérin soit causé par un virus donne la possibilité de proposer une stratégie de prévention par vaccination contre l'agent infectieux responsable. Deux approches sont généralement proposées, l'une prophylactique vise à induire une immunité humorale susceptible d'empêcher le virus d'infecter l'hôte, l'autre, thérapeutique, vise à induire des cellules cytotoxiques capables d'éliminer les cellules tumorales. Les deux vaccins qui seront prochainement disponibles sont des vaccins prophylactiques [50, 53] dont le but est d'empêcher toute infection par des PVH au niveau génital, donc de limiter le risque de développer une néoplasie. Merck and Co et Aventis Pasteur MSD ont développé un vaccin tétravalent « GardasilTM » dirigé contre quatre génotypes de PVH

(16, 18, 6 et 11). Glaxo Smith Kline a mis au point un vaccin bivalent « Cervarix™ », contre les génotypes 16 et 18.

Ces deux vaccins sont composés de pseudoparticules virales (ou VLP pour virus-like particule) produites *in vitro* dans des cellules eucaryotes à partir de la protéine majeure de capsid L1 des PVH. En effet, la protéine L1 est capable de s'auto-assembler et les VLP miment parfaitement la structure naturelle des capsides virales. Par ailleurs, ces VLP sont parfaitement inoffensives (car dépourvues d'ADN viral et donc d'oncogènes), induisent peu ou pas d'effets secondaires et sont très immunogènes (100 p. 100 de séroconversion et induction de forts titres d'anticorps sériques). Le premier essai en double aveugle (réalisé sur 1500 jeunes femmes avec un VLP PVH16) a permis de montrer une efficacité de 100 p. 100 contre les infections persistantes [50]. La preuve du concept étant faite, deux essais cliniques de phases II (randomisation et en double aveugle) ont été entrepris dont les résultats ont été récemment publiés [51, 52]. Chez 1113 femmes, le vaccin bivalent a montré une efficacité de 91,6 p. 100 contre les infections incidentes, de 100 p. 100 contre les infections persistantes et de 92,9 p. 100 contre l'apparition d'anomalies cytologiques associées au PVH16 ou 18 [48]. Le vaccin Gardasil™, testé pendant 3 ans sur 277 femmes, a montré une efficacité de 100 p. 100 contre des lésions induites par les PVH16, 18, 6 et 11 et de 89 p. 100 contre une infection persistante par l'un de ces PVH [53]. Pour les deux vaccins, les taux d'anticorps restent toujours stables et élevés 48 mois après la vaccination. Les bénéfices carcinologiques d'une telle vaccination ne seront néanmoins visibles que dans plusieurs années compte tenu de la latence entre l'infection et le développement d'un cancer du col utérin. Dans ce contexte, les vaccins thérapeutiques sont intéressants car ils ciblent les infections déjà établies ainsi que les maladies associées aux PVH. Ces vaccins utilisent des déterminants antigéniques dérivés de protéines précoces, telles que E6, E7 ou E2. Plusieurs vaccins sont en cours de développement qui diffèrent, entre autres, par leur mode de délivrance : vecteur viral ou bactérien, peptide, protéine, ADN ou encore *via* des cellules dendritiques. Certains d'entre eux donnent des résultats encourageants dans des modèles animaux précliniques mais nécessitent d'être évalués chez des patients pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique [54].

QUESTIONS POSÉES PAR LA VACCINATION [55]

La mise au point de vaccins anti-PVH prophylactiques vis-à-vis des condylomes acuminés et du cancer du col de l'utérus permet d'envisager une vaccination large de la population féminine avant l'âge des premiers rapports sexuels. La vaccination prophylactique s'intègre seulement dans la prévention primaire. Trente pour cent des cancers du col utérin ne sont pas liés aux PVH 16 ou 18 et les vaccins précédents, même s'ils induisent quelques réactions croisées avec d'autres PVH, ne seront pas protecteurs contre les autres génotypes. Par ailleurs, on ne connaît pas la durée de l'immunité induite qui est d'au moins 4 ans d'après les études précédentes. Qui et à quel âge doit-on vacciner ? Les jeunes filles constituent la population cible la plus à risque, et la période idéale semble la puberté ou l'adolescence avant la contamination potentielle. Mais étant donné

la forte prévalence des infections à PVH dans l'enfance, certains auteurs préconisent une vaccination beaucoup plus précoce pour les deux sexes [14]. Doit-on vacciner ou revacciner les femmes plus âgées qui présentent une infection génitale persistante par des PVH muqueux oncogènes ? On ne connaît pas l'effet du vaccin sur les femmes déjà infectées mais indemnes de lésions. Doit-on vacciner les hommes qui sont le plus souvent porteurs sains et transmettent l'infection ? Enfin le coût de ces vaccins sera probablement un facteur limitant pour les pays en voie de développement.

Les connaissances sur le rôle des PVH dans les cancers humains, en particulier ano-génitaux, ont permis des avancées considérables au cours des 20 dernières années. Le dépistage moléculaire des infections génitales à PVH et la vaccination représentent des défis pratiques et immédiats nécessitant une validation à l'échelle des populations. Enfin, en ce qui concerne les autres organes dans lesquels l'ADN de PVH a été identifié (peau, tractus aérodigestif supérieur), les efforts de recherche doivent être maintenus afin de mieux comprendre les mécanismes carcinogènes de ces virus.

Remerciements. Les auteurs remercient le Comité du Doubs de la Ligue contre le Cancer.

Références

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
2. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer* 2006;118:1071-6.
3. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S7-15.
4. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
5. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 2004;189:677-85.
6. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004;190:468-76.
7. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78:215-8.
8. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.
9. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6:21-31.
10. Aubin F, Humbey O, Guérini JS, Mougin C, Laurent R. Cancers cutanés non mélaniques et papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:1131-8.
11. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125:93-7.
12. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S52-8.
13. Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, Stone KM, Unger ER, Reeves WC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis* 2005;191:1817-9.

14. Rintala MA, Grenman SE, Jarvenkyla ME, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1728-33.
15. Fischer G. Anogenital warts in children. *Pediatr Dermatol* 2006;23:291-3.
16. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:306-16.
17. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol* 2006;23:199-207.
18. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005;116:815-25.
19. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997;176:353-61.
20. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;317:916-23.
21. Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjanen S, Saastamoinen J, Hippelainen M, Saarikoski S, et al. Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex Transm Dis* 1994;21:76-82.
22. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis* 1994;170:682-5.
23. Strand A, Rylander E, Wilander E, Zehbe I. HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm Venereol* 1995;75:312-6.
24. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S72-81.
25. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
26. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
27. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
28. Huijbregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J* 1991;10:4129-35.
29. Jones DL, Thompson DA, Munger K. Destabilization of the RB tumor suppressor protein and stabilization of p53 contribute to HPV type 16 E7-induced apoptosis. *Virology* 1997;239:97-107.
30. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
31. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S67-71.
32. Akgul B, Cooke JC, Storey A. HPV-associated skin disease. *J Pathol* 2006;208:165-75.
33. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-8.
34. Mouglin C, Dalstein V, Pretet JL, Gay C, Schaal JP, Riethmuller D. Épidémiologie des infections cervicales à papillomavirus : acquisitions récentes. *Presse Med* 2001;30:1017-23.
35. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003;106:396-403.
36. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1060-7.
37. Derancourt C, Mouglin C, Chopard Lallier M, Coumes-Marquet S, Drobacheff C, Laurent R. Papillomavirus humains oncogènes révélés par technique d'hybridation *in situ* dans la maladie de Bowen extra-génitale. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:715-8.
38. Cairey-Remonday S, Humbey O, Mouglin C, Algros MP, Mauny F, Kanitakis J, et al. TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in cutaneous squamous cell carcinoma and benign epithelial lesions of renal transplant recipients and immunocompetent individuals: lack of correlation with human papillomavirus status. *J Invest Dermatol* 2002;118:1026-31.
39. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S43-51.
40. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102:519-25.
41. Coursaget P, Combata AL, Bousarghin L, Touzé A, Tourne S. Sérologie anti-HPV. *In* : Aubin F, Prétet JL, Mouglin C Eds. Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale. EM Inter, Tec et Doc, Paris, 2003;211-33.
42. Cohen S. Beyond slogans: lesson's from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS. *In* : The Guttmacher Rep Public Policy 2003;6:1-3.
43. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804-10.
44. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.
45. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
46. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamson M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004;31:601-7.
47. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S82-90.
48. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
49. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986;68:795-9.
50. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col : avancées et perspectives. *Presse Med* 2005;34:745-53.
51. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
52. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus. *Lancet* 2004;364:1757-65.
53. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
54. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologist* 2005;10:528-38.
55. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354:1109-12.