

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2003  
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2003*

# Épidémiologie de l'infection à HPV

J.-CH. BOULANGER\*, E. BAUVILLE\*, C. GHIGHI\*\*, H. SEVESTRE\*\*  
(Amiens)

Il est actuellement admis que l'HPV est la condition nécessaire mais non suffisante du cancer du col utérin.

En effet, les derniers chiffres de FX Bosch retrouvent l'HPV dans 99,8 % des cancers. On entrevoit donc l'intérêt de sa recherche en pratique quotidienne, mais il faut d'abord préciser la fréquence de son portage dans la population.

## I. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre février 2000 et avril 2001, nous avons fait à toutes les femmes consultant pour un examen de routine, soit au Centre de Gynécologie Obstétrique du CHU d'Amiens, soit chez les gynécologues du département, un frottis cervical et une recherche d'ADN viral par la technique « *Hybrid Capture II* ». Cette technique détecte 5 HPV dits à faible risque oncogène (6, 11, 42, 43, 44) et 13 à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68).

\* Centre de Gynécologie Obstétrique – CHU  
124 rue Camille Desmoulins – 80054 AMIENS

\*\* Service d'Anatomo-cyto-pathologie – CHU  
Place Victor Pauchet – 80000 AMIENS

Deux techniques différentes de prélèvement ont été utilisées :

- *Cervex brush* lorsque les frottis ont été réalisés par la technique monocouche. Dans ce cas, la recherche de l'ADN viral est effectuée sur le matériel résiduel après la réalisation du frottis ;
- Spatule d'Ayre lorsque les frottis ont été réalisés par la technique traditionnelle et, dans ce cas, prélèvement effectué à la brosselette Digène® pour la recherche de l'ADN viral.

Les patientes se soumettaient à un petit questionnaire concernant leurs antécédents et mode de vie. Les résultats ont été analysés selon le test de Kruskal Wallis.

## 2. RÉSULTATS

Sur 3 832 recherches d'ADN viral :

- 549 (14,32 %) étaient positives pour HPV oncogènes ;
- 3 197 (83,42 %) étaient négatives ;
- le matériel était insuffisant et nous n'avons pas obtenu de résultat pour 86 patientes (2,24 %).

C'est donc près de 15 % de la population qui est positive pour les HPV oncogènes recherchés. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature indiqués dans le tableau I, qui varient entre 7,8 et 42,7 %, exactement identiques à ceux de C. Clavel (4) qui a la cohorte française la plus importante.

**Nous avons corrélé ces résultats globaux aux données du questionnaire rempli par les patientes.**

### 2.1 Influence de l'âge

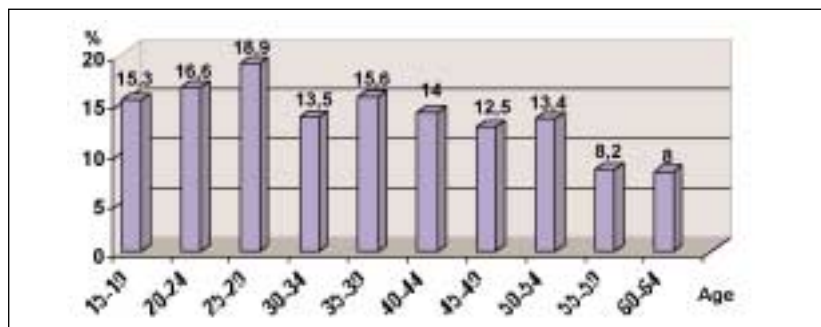
Les résultats de notre série apparaissent dans le tableau II. Il existe un pic de fréquence entre 25 et 29 ans puisque 18,9 % de cette tranche d'âge est porteuse d'HPV ( $p < 0,02$ ), puis il existe une diminution lentement progressive mais le taux de portage reste supérieur à 12 % jusque 55 ans et est encore à 8 % au-delà de 60 ans. C'est ce qui est globalement rapporté dans la littérature, mais si tous les auteurs trouvent un pic de fréquence entre 20 et 30 ans et une diminution progressive au-delà de 35 ans, les chiffres sont parfois très différents : analogues aux nôtres pour

## ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION À HPV

**Tableau I** Prévalence des HPV dans la population générale

Auteurs	Nb de cas	Méthode	Types HPV	Prévalence obtenue
Notre étude (1) 2000-2001	3 832	Hybrid Capture 2	Oncogènes 13 types	14,32 %
Shin (2) 2003 (Corée du Sud)	863	PCR	Oncogènes 5 types	10,4 %
Healey (3) 2001 (Canada, femmes aborigènes)	1 290	Hybrid Capture 2	Oncogènes	26 %
Clavel (4) 2003	10 569	Hybrid Capture 2	Oncogènes 13 types	14,7 %
Hererro (5) 2000	8 554	Hybrid Capture 2	Oncogènes 11 types	11 %
Sellors (7-8) 2000	1 004	Hybrid Capture 2 PCR	Oncogènes 13 types	9,6 %
Elfgren (9) 2000 (Suède)	500	PCR	Oncogènes	11,2 %
Wright (10) 2000 (Afr. Du Sud)	1 415	Hybrid Capture 2	Oncogènes 13 types	17 %
Womack (11) (2000) (Zimbabwe)	2 206	Hybrid Capture 2	Oncogènes 13 types	42,7 %
Hildesheim (12) 2001 (Costa Rica)	989	Hybrid Capture 2	Oncogènes	9,8 %
Schneider (13) 2000 (Allemagne)	5 455 (entre 18 et 25 ans)	PCR	Oncogènes	7,8 %
Riethmuller (14) 1999	596	Hybrid Capture 2 PCR	Oncogènes	22,7 % 25,1 %
Thomas Cox (15) 1996		PCR	Oncogènes Non oncogènes	11,9 %
Fairley (16) 1994 (Australie)	298	PCR (self test)	Oncogènes	30,9 %

**Tableau II** HPV positifs en fonction de l'âge



Clavel (4) donc restant aux alentours de 10 %, mais 1,5 % pour Cox (15), 4,8 % pour Meijer (20).

## 2.2 Influence du tabac

Le questionnaire concernant le tabac n'a été renseigné que dans 91 % des cas. Il y a une augmentation très nette du portage chez les fumeuses, qui est étroitement corrélé à la consommation de cigarettes comme l'indique le tableau III ( $p < 0,001$ ), chiffres également retrouvés dans toutes les séries.

Tableau III Portage d'HPV et tabac

Tabac actuel	0 / j	< 5 / j	5 -15 / j	15 - 20 / j	> 20 / j
Nombre	2 531	236	424	120	181
Positifs	317	37	80	24	42
Positifs %	12,5	15,7	18,9	20	23,2

## 2.3 Influence de la parité

Notre enquête note une diminution du portage d'HPV avec l'augmentation de la parité comme Wright (10), Hildesheim (12) ou Sellors (7, 8) et une augmentation corrélée au nombre d'IVG, mais il s'agit de chiffres peu significatifs. Il n'y a pas de corrélation avec le nombre de fausses couches spontanées.

## 2.4 Influence du milieu de prélèvement

Les trois laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie qui utilisaient la phase liquide recouraient à un milieu différent (Cytic, Seroa ou Shandon). Pour le laboratoire pratiquant la cytologie conventionnelle, la recherche d'HPV était faite sur un prélèvement séparé utilisant le milieu Digène. Les résultats ne montrent pas de différence significative dans les taux de positivité.

## 2.5 Influence de l'activité sexuelle

La moyenne d'âge au premier rapport sexuel est un peu inférieure chez les patientes ayant un typage HPV oncogène positif. Cependant, il n'est pas retrouvé de différence significative ( $p = 0,093$ ). Notre questionnaire n'a pas précisé davantage l'activité sexuelle dont l'impact est, bien entendu, important comme le montrent de nombreux auteurs.

C. Mougin (27) en fait chez les jeunes « *plus un marqueur de l'activité sexuelle qu'un stigmate de lésion cervicale* ».

Woodman (29), sur 1 075 femmes entre 15 et 19 ans avec frottis normal et HPV négatif, notait que 44 % de ces femmes devenaient positives pour les HPV oncogènes dans les 3 ans suivant le premier rapport sexuel.

Toutes les études, par exemple Sellors (7, 8) et Fairley (16), concluent à un risque augmenté de positivité aux HPV oncogènes au-delà d'un certain nombre de partenaires sexuels qu'ils fixent dans leur étude à 3 par an ; de même pour Shin (2) qui considère, lui, un nombre supérieur ou égal à 4.

Enfin la prévalence augmente en fonction de certaines conditions particulières : Juarez-Figaroa (30) note la haute prévalence dans la population des prostituées : 48,9 %, surtout si ce sont des femmes jeunes et qu'elles ont une utilisation inconstante des préservatifs.

## 2.6 Influence du type de contraception

On ne retrouve pas de différence significative ( $p = 0,107$ ) entre les patientes sans contraception et celles sous contraception vis-à-vis du portage HPV. C'est aussi l'avis de Fairley (16) et d'Elfren (9) contrairement à celui de Sellors (7, 8).

## 2.7 HPV et résultats cytologiques

Nous avons séparé les résultats cytologiques en :

- cytologie normale ;
- ASCUS : 91 (2,37 %) ;
- Bas grade : 87 (2,27 %) ;
- Haut grade : 14 (0,36 %).

Nous avons un seul cancer invasif dans cette série (0,02 %).

85,7 % des frottis de haut grade sont HPV oncogène positif, 49,4 % des frottis de bas grade, 33 % des ASCUS et 13,5 % des frottis normaux.

Nos chiffres sont, là encore, tout à fait comparables à ceux de la littérature colligés dans le tableau IV.

Tableau IV

Prévalence de l'HPV oncogène en fonction des résultats cytologiques

Frottis Études	FCV normal	ASCUS	Bas grade ou CIN I	Haut grade ou CIN 2 et 3	Invasifs
Amiens (1) 2001	13,5 %	33 %	49,4 %	85,7 %	
Petry (21) 2002			56,7 %	84,2 %	100 %
Clavel (4) 2001	10,8 %	55,9 %	72,7 %	100 %	100 %
Sellors (7-8) 2000	10,2 %		90,9 %		100 %
Salomon et Schiffman (22) 2000		50 %	88,7 %	97 %	
Reithmuller (14) 1999	19,5 %	52,9 %	64,6 %	81,6 %	100 %
Melkert (23) 1994	31 %		54 %	57 %	100 %
Koutski (24) 1992	3,4 %		67,8 %	94,6 %	91,7 %
ALTS Group (25) 2000	3,4 %		67,8 %	94,6 %	91,7 %

## 2.8 Autres facteurs influant la fréquence du portage d'HPV

Il est de nombreux autres facteurs que nous n'avons pu étudier :

– *Prévalence chez les femmes HIV+* : elle est très élevée et on avance souvent les chiffres de 50 % (Hameed (31)), 79 % pour Broker (32), et même 98 % pour Levi (33).

– *Prévalence selon le pays* : en France, les chiffres sont strictement superposables aux nôtres. Curieusement, en Allemagne, la prévalence semble moins importante (13).

Elle serait augmentée dans certains pays à bas niveau de développement. Womack (11) au Zimbabwe retrouve une prévalence de 42,7 % dans sa population tout venant. Cela semble corrélé à la prévalence des lésions cervicales qui est aussi très élevée dans ce pays (10 % de lésions de haut grade et 16 % de bas grade dans sa population). Mais à Cape Town en Afrique du Sud, Wright (10) dénombre 17 % d'HPV oncogène positif sur une

population tout venant. Même constatation pour Rolon (36) sur une étude au Paraguay. Hildesheim (12), sur une population du Costa Rica, note une prévalence de 9,8 %.

– *Évolution de la prévalence en fonction de la méthode de détection*

La majorité des travaux actuels se partage entre PCR ou *Hybrid capture*. Les résultats sont similaires et, pour ceux qui ont fait des recherches dans la même série par les deux méthodes, les résultats sont comparables, tels ceux de Muller (26) sur une étude concernant 596 femmes qui retrouve des chiffres de 22,7 % par *Hybrid capture II*, 25,1 % par PCR.

Sellers(7, 8) en 2000 trouvait 10 % avec les deux techniques mais dans la cohorte > 50 ans, 8,3 % en HC2 et 3,2 % par PCR.

## CONCLUSION

Le portage de l'HPV dans la population générale est élevé. C'est un facteur limitant son emploi en pratique quotidienne dans les multiples indications qui ont pu être proposées.

Pour y remédier, on a proposé, en raison de la diminution de la fréquence de son portage avec l'âge, d'en limiter l'emploi à la femme de plus de 35 ans. C'est encore un pourcentage trop important dans notre population, c'est pourquoi il nous semble intéressant de tenir compte de la charge virale que nous sommes actuellement en train d'étudier.

### *Résumé*

*Nous avons réalisé pendant un an de façon systématique, une recherche d'HPV chez toute femme bénéficiant d'un frottis de dépistage pour évaluer la fréquence du portage d'HPV dans la population.*

*La recherche a été effectuée par Hybrid Capture II.*

*La fréquence du portage des HPV oncogènes est de 14,32 % et varie selon l'âge : 19,4 % entre 25 et 29 ans, diminue très progressivement ensuite, restant à plus de 8 % après 60 ans. Elle est également influencée par la parité, le tabac et surtout dépend étroitement du type de pathologie cervicale.*

*La fréquence de son portage en fait un facteur limitant dans son utilisation en pratique quotidienne.*



**Bibliographie**

1. Harlicot JP. Mémoire de DES de gynécologie obstétrique. Amiens, sept 2001.
2. Shin HR, Lee DH, Herrero R. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003 Jan 20; 103(3): 413-21.
3. Healey SM, Aronson KJ. Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sex Transm Dis* 2001; 28(12): 694-700.
4. J.Cucherousset, JP Bory, P Nazeyrolas, R Gabriel, C Quereux, P Birembaut, C Clavel. Intérêt du typage HPV dans le dépistage primaire du cancer du col. Une expérience sur une série de 10 569 femmes. *Gynécologie Pratique* 2003; 153:16-18.
5. Herrero R, Schiffman M et al. Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in rural province of Costa Rica. *Am J Public Health* 1997; 1: 362-75.
6. Schiffman M, Herrero R and al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283(1): 87-93
7. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papilloma virus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000 163 (5): 503-8.
8. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, Howard M, Chong S, Daya D, Chapman W, Chernesky M. Comparaison of self collected vaginal vulvar and urines samples with physician collected cervical samples for human papilloma virus testing to detect high grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; 163 (5): 513-8.
9. Elfegren K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:561-7.
10. Wright TC, Denny L, Khun L, Pollack A, Lorincz. HPV-DNA testing of self collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283(1): 81-6.
11. Womack SD, Chirenje ZM, Beumonthal PD, Gaffikini L, Mac Grath JA, Chipato T, Ngwalle E, Shah KV. Evaluation of a Human papilloma virus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 207(1): 33-38.
12. Hildesheim A, Herrero R and al. HPV-factor related to the development of cervical cancer: results from a population based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001; 4, 84 (9): 1219-26.
13. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Lustritz S, Khune-Heide R, Nindl I, Muller B, Hairtins J, Duret M. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529-534.
14. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, Lassabe C, Arveux P, Seilles E, Mougin C. Genital human papilloma virus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by HC 2 and PCR. *Diagnostic Molecular Pathology* 1999; 8(3): 152-164.
15. Thomas Cox J. Clinical role of HPV testing. *Obstetrics and Gynecology clinics of North America* 1996; 23 (4):811-51.
16. Fairley CK, Chen S, Ugoni A and al. Human papilloma infection and its relationship to recent and distant sexual partners. *Obstet Gynecol* 1994; (84) 5: 755-759.
17. Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamson M, Denman C, de Zapien JG, Henze JL et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(11): 1129-36.
18. Ludicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High- and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14(4): 171-4.
19. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz

- N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernandez P, Salmeron J, Hernandez M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001; 91(3): 412-20.
20. Meijer CJ, Van den Brule AJ. Human papillomaviruses and cervical cancer: the view of the gynaeco-pathologist *Cervix* 1992; 10:101-8. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the PCR in relation to cytology: possible implications for the cervical screening. IARC Scientific Publications 1992: 271-82.
21. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kuhnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade 3 cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among with Papanicolaou teste classified as grades 1 or 2 cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obst Gyn* 2002; 186 (1): 28-34.
22. Solomon S, Schiffman M, Tarone B. Comparison of the management strategies for patients with atypical cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Canc Inst* 2001; 93(4): 252-3.
23. Melkert PWJ, Hopman E, Van Der Brule ACJ et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the PCR, is age dependant. *Int J Cancer* 1993; 53(6): 919-23.
24. Koutski L. Communication orale. Economic and clinical implications of HPV testing. Genève 2001.
25. The atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human Papillomavirus testin for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92(5): 397-402.
26. Muller. High risk human papilloma virus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomakers Prev* 2001; 10 (2): 101-6
27. Mougín CH, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papilloma humains cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gyn Obst Biol Rep* 1999; 26:13-20.
28. Kjaer SK, Chackerian B, Van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walboomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High risk human papilloma virus is sexually transmitted:evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity(intercourse). *Cancer Epidemiol Biomakers Prev* 2001;10 (2): 101-6.
29. Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural hystory of cervical human papilloma virus infection in young women: a longetudinal cohort study. *The Lancet* 2001; 357(9): 1831-36.
30. Juarez-Figaroa LA, Wheeler CM. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico city. *Sex Transm Dis* 2001; 28(3): 125-30.
31. Hameed M, Fernandes H. Human papillomavirus typing in HIV-positive Women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9 (2): 89-93.
32. BrokerTR, Jin G, Croom-Rivers A, Bragg SM, Richardson M, Chow LT et al. Viral latency in the papillomavirus model. *Dev Biol (Basel)* 2001; 106: 443-51
33. Levi JE, Kleter B. High prevalence of human papillomavirus infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002 Sept; 40(9): 3341-5.
34. Hankins C, Coutlee F. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. Canadian Women's Study Group. *CMAJ* 1999 Jan 26; 160(2): 185-91.
35. Melbye M, Smith E. Anal and cervical abnormality in women prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer* 1996 Nov 27; 68(5): 559-64.
36. Rolon PA, Smith JS, Munoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X, Llamosas F, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papilloma virus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer* 2000; 15, 85(4): 486-91.
37. Jacobs MV, Walboomers JMM et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age related patterns for high risk and low risk types. *Int J Cancer* 2000; 87: 221-227.
37. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos

*BOULANGER & COLL.*

MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer world-wide. *Journal of Pathology* 1999; 189: 12-19.

38. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM. Determinants of genital human papilloma virus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001; 183(11): 1554-64.