

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Année 2006**

**N°121**

**THESE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

par  
**Hugo Pigeau**

**né le 10 Juillet 1976 à Bagneux**

**Présentée et soutenue publiquement le 3 Octobre 2006**

---

**ÉVALUATION DE LA PRÉVALENCE DU PORTAGE HPV AU COURS  
DE LA GROSSESSE ET DE SON ÉVOLUTION APRÈS LA  
GROSSESSE, EN VUE DE LA MISE EN OEUVRE D'UNE STRATÉGIE  
DE DÉPISTAGE DE CANCER DU COL UTÉRIN DANS UNE  
POPULATION CAPTIVE, LES FEMMES ENCEINTES :  
JUSTIFICATION ET MISE EN ŒUVRE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE  
DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME HOSPITALIER DE  
RECHERCHE CLINIQUE.**

---

**Président : Monsieur le Professeur LOPES.  
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur PHILIPPE.  
Membres du jury : Pr Philippe, Pr Laboisse, Dr Coste-Burel, Pr  
Lopes, Dr Evrard.**

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	4
1 CANCER DU COL DE L'UTERUS ET HPV .....	5
1.1 epidemiologie du Cancer du col de l'utérus :.....	5
1.1.1 Situation générale : .....	5
1.1.2 Situation dans la région Pays de la Loire.....	6
1.2 Dysplasie du col de l'utérus : .....	8
1.3 Human Papilloma Virus : .....	9
1.3.1 Pathogénicité en fonction du type viral : .....	9
1.3.2 Epidémiologie : .....	11
1.3.3 Facteurs de risque de développer une infection à HPV .....	14
1.3.4 Clearance de l'infection à HPV : .....	15
1.3.5 Relation entre hPV, dysplasie et cancer du col de l'utérus : .....	20
1.3.6 Effet des traitements : .....	21
1.3.7 Cofacteurs de HPV dans la genèse du cancer du col utérin:.....	22
1.3.8 Conclusions sur la relation entre hPV et cancer du col de l'utérus : .....	26
2 Dépistage du cancer du col de l'uterus: .....	28
2.1 CONSTATATIONS EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'utérus :.....	28
2.1.1 Indication du dépistage : .....	28
2.1.2 Lacunes du dépistage : .....	29
2.1.3 Population cible : .....	34
2.1.4 Différents tests de dépistage : .....	39
2.1.5 exploitation des tests de dépistage : .....	46
3 PROBLEMATIQUE DU DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS PENDANT LA GROSSESSE.....	52
3.1 EPIDEMIOLOGIE DES PATHOLOGIES DYSPLASIQUES DU COL DE L'UTERUS AU COURS DE LA GROSSESSE : .....	52
3.1.1 Cancer du col.....	52
3.1.2 Dysplasies du col : .....	53
3.2 INFECTION HPV DU COL DE L'UTERUS AU COURS DE LA GROSSESSE : .....	54
3.3 QUEL EST LE RETENTISSEMENT DE LA GROSSESSE SUR LES TESTS DE DEPISTAGE : .....	55
3.3.1 Frottis cervico-vaginaux et Colposcopie : .....	55
3.3.2 Dépistage de l'infection par HPV : .....	56
3.4 EXPLOITATION DE CES TESTS PENDANT LA GROSSESSE : .....	57
3.4.1 Recommandations de l'ANAES [89] : .....	57
3.4.2 En pratique : schémas diagnostiques incluant la colposcopie et les biopsies : .....	58
4 PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE (PHRC) .....	61
4.1 DEFINITION D'UN PHRC : .....	61
4.1.1 PHRC National : .....	61
4.1.2 PHRC Régional : .....	61
4.2 CADRE ADMINISTRATIF ET LEGAL : [121] .....	61
4.3 Promoteur : .....	62
4.3.1 Définition : .....	62
4.3.2 Rôles : .....	62
4.4 AUTRES ASPECTS FINANCIERS : .....	70
4.4.1 Compléments budgétaires .....	70
4.4.2 Ventilation du budget : .....	71
5 ÉTAPES DE LA MISE EN PLACE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE EVALUANT LE DEPISTAGE DES HPV ONCOGENES AU COURS DE LA GROSSESSE.....	72
5.1 DONNEES DE L'EPIDEMIOLOGIE.....	72
5.2 PRINCIPES DE MISE EN PLACE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE : .....	73

5.2.1	Qualité de données :	73
5.2.2	Cadre légal :	74
5.2.3	Règles de bonne pratique clinique : [124]	75
5.3	JUSTIFICATION DE L'ETUDE PAR TYPAGE HPV : LA POSITION DE L'ANAES [125] :	77
5.3.1	Étude des critères définis par l'OMS pour évaluer l'intérêt d'un dépistage	77
5.3.2	Avis des experts du groupe de travail et de lecture	81
5.3.3	Conclusions et perspectives :	82
5.4	CHOIX DU TYPE D'ETUDE :	82
5.4.1	Caractère descriptif de l'étude :	82
5.4.2	Choix de la population :	83
5.5	Observation de la population :	85
5.5.1	Détermination des paramètres d'observation :	85
5.5.2	Documents en rapport avec l'observation :	86
5.5.3	Investigation :	93
5.5.4	Suivi des patientes :	94
5.6	Recueil des données :	97
5.6.1	Taux d'inclusion	97
5.6.2	Inclusion par la cellule de recherche :	97
5.6.3	Recueil des critères d'observation :	97
	CONCLUSION :	99
	ANNEXES	101
	REFERENCES	119

## INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui est aujourd'hui presque totalement évitable. Les connaissances médicales de la physiopathologie sont d'ores et déjà suffisantes pour dépister ce cancer à un stade très précoce et les possibilités thérapeutiques sont multiples et efficaces, correctement utilisées elles permettent d'entraver la poursuite évolutive du processus de cancérisation. À l'heure actuelle, cette pathologie est soumise à un dépistage par frottis cervico-vaginaux, méthode qui est certes imparfaite mais qui a l'avantage d'être peu coûteuse, ce qui a permis son remboursement rapide. Le nombre de frottis pratiqués chaque année offre une couverture théoriquement suffisante, la prise en charge des patientes ayant un frottis anormal dans notre pays est le plus souvent satisfaisante, mais pourtant on dénombre encore un (trop) grand nombre de cas de cancers du col de l'utérus. Nous montrerons que la survenue de ces cas de cancer ne peut être attribuée exclusivement aux cancers d'intervalle ou aux faux négatifs d'un dépistage qui aurait été correctement exécuté mais aussi à un défaut de couverture du dépistage en place. Il s'agit donc du sujet de cette thèse et du but du protocole de recherche clinique que nous avons mis en place au CHU de Nantes : trouver comment augmenter l'efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus et plus particulièrement comment améliorer la couverture de ce dépistage. Pour cela nous avons fondé des hypothèses à partir de connaissances scientifiques pour choisir un test et une méthode de dépistage que nous allons mettre à l'épreuve en clinique. Nous verrons quelles sont les modalités de mise en œuvre d'une étude prospective dans le cadre d'un financement par Programme Hospitalier de Recherche Clinique et quelles sont les difficultés qui ont pu être rencontrées à chaque étape de cette mise en place.

# 1 CANCER DU COL DE L'UTERUS ET HPV

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS :

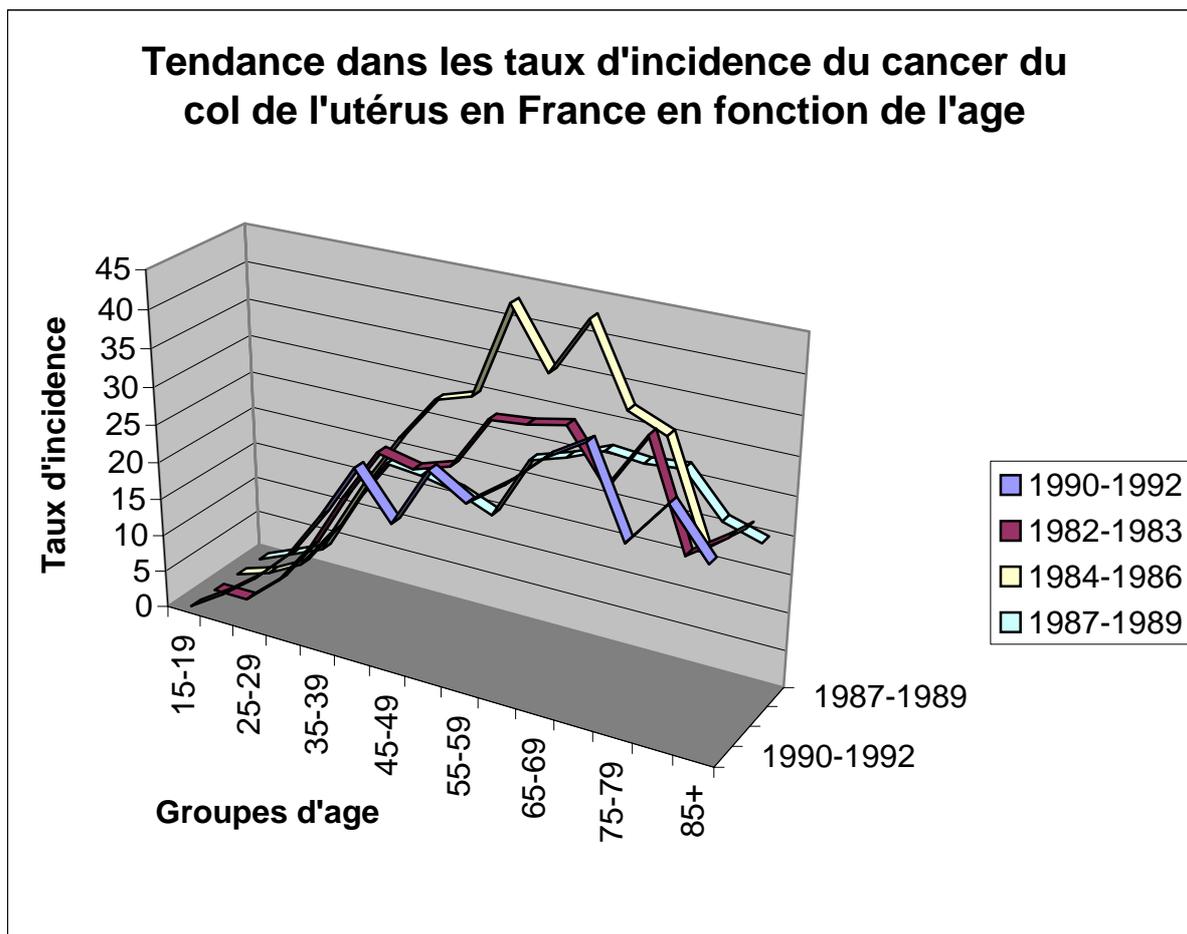
### *1.1.1 Situation générale :*

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer de la femme dans le monde.

Selon le ministère de la santé, la prévalence du cancer du col de l'utérus était en 2000 de 3387 cas responsables de 1004 décès, ce cancer occupe le 6ème rang en France. Cette pathologie bien que dépistable et traitable à un stade précoce reste un problème majeur de santé publique dans l'union européenne avec selon l'Agence Internationale de la Recherche contre le Cancer 27015 nouveaux cas en Europe responsable de 11191 décès. L'incidence du cancer du col de l'utérus augmente chez les femmes jeunes [1]. On note une évolution favorable de l'incidence entre 1978 et 2000 : - 2.9% par an, mise en rapport avec l'efficacité du dépistage et l'amélioration de l'hygiène. L'incidence estimée actuelle est de 10/100000.

On a aussi enregistré une baisse de la mortalité : 3.3 pour 100000 en 1975 contre 1.9 pour 100000 en 2000. Comme dans beaucoup d'autres pays européens, cette mortalité enregistre une baisse régulière depuis les années 1950. Cependant on remarque que le nombre de cancers invasifs a diminué seulement chez les femmes de plus de 40 ans, alors qu'on n'enregistre pas de diminution notables chez les femmes plus jeunes chez qui on voit chaque année 400 cas de cancer invasifs depuis les années 1980. L'incidence du cancer in situ est en augmentation dans tous les groupes d'âge. Chez les moins de 25 ans on note 0.5% de cancers invasifs.

Selon Schaffer [2] :



### 1.1.2 Situation dans la région Pays de la Loire

D'après le rapport de mars 2006 de l'observatoire régional de la santé des Pays de la Loire : [3]

Année	1999	2000	2001	2002	2003
Nombre d'admission en affection de longue durée pour cancer du col de l'utérus	137	117	133	153	133

La baisse générale de l'incidence a aussi été constatée dans notre région, avec environ 2,1% de baisse d'incidence annuelle entre 1995 et 2000. La mortalité par cancer de l'utérus (corps et col, les deux données n'étant pas différenciables sur

cette base de données) a elle aussi enregistré une baisse significative (-2,7% par an de 1981 à 2001), elle est inférieure à la moyenne nationale, entre 2000 et 2002 de 6,6 pour 100000 (7,7 pour la France).

Dans le département de Loire Atlantique, on a diagnostiqué 221 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (177 cas de cancer in situ et 44 cas de cancer infiltrant) sur l'année 2003. L'incidence standardisée a oscillé entre 5,1 et 7,6 pour 100000 entre 1999 et 2003.

Le taux de mortalité, toujours pour ce département, par cancer de l'utérus (corps et col) a subi une diminution de 3,1% par an sur les deux dernières décennies pour se situer à 5,7 pour 100000 pour la période 2000-2002.

## 1.2 DYSPLASIE DU COL DE L'UTÉRUS :

Les dysplasies du col de l'utérus sont le réel objet du dépistage, on dépiste près de 50000 néoplasies intra-cervicales par an en France.

Kulasingam [4] a évalué dans son étude sur 4075 patientes la prévalence des différentes anomalies du col.

*Figure 1. Prévalence par âge des HPV de haut risque (PCR), ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), et CIN 3 (cervical intraepithelial neoplasia).*

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

De ces résultats, on voit que la prévalence des dysplasies de bas grade suit la décroissance avec l'âge que l'on retrouve d'ailleurs dans la prévalence des infections à HPV. Wright [5] a aussi constaté une augmentation de la prévalence des dysplasies chez les adolescentes. La prévalence des ASCUS demeure stable aux

alentours de 10% quel que soit l'âge, alors que la prévalence des CIN3 augmente avec l'âge. Ho [6] retrouve cette relation entre la sévérité des CIN et l'âge chez les femmes HPV positives.

### 1.3 HUMAN PAPILLOMA VIRUS :

#### *1.3.1 Pathogénicité en fonction du type viral :*

Les principaux types HPV oncogènes sont : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73. [7,8].

Le tableau suivant relate tous les types HPV qui ont pu être mis en relation avec une oncogénicité au niveau du col de l'utérus [9] :

Type HPV	Désignation taxonomique originale :	Lorincz et al., 1992 [10]	Bauer et al., 1993 [11]	Nindl et al., 1998 <sup>a</sup> [12]	Walboomers et al., 1999 <sup>b</sup> [13]	Bosch et al., 1995 <sup>c</sup> [7]	Munoz et al., 2003 [14]	IARC, 2005 <sup>d</sup> [15]
16		X	X	X	X	X	X	X
18		X	X	X	X	X	X	X
26						X	Probable	
31		X	X	X	X	X	X	X
33		X	X	X	X	X	X	X
35		X	X	X	X	X	X	X
39			X	X	X	X	X	X
45		X	X	X	X	X	X	X
51		X	X	X	X	X	X	X
52		X	X	X	X	X	X	X
53							Probable	
55						X		
56		X	X	X	X	X	X	X
58			X	X	X	X	X	X
59				X	X	X	X	X
66					X		Probable	X
68				X	X	X	X	
73	Pap238A, MM9					X	X	
82	W13B, MM4, IS39 (subtype)					X	X	
83	Pap291, MM7					X		
No. types		9	11	13	14	18	15–18	13

Les types HPV les plus souvent retrouvés dans les cols dysplasiques sont les 16, 18 et 31 [16] [17], avec 60 à 70 % des cancers du col liés à la présence des types 16 et 18 [8]. HPV de type 16 est plus souvent retrouvé chez les femmes jeunes [18]

La question a été posée de savoir si l'identification des types 16 et 18 plus particulièrement pouvait avoir une signification pronostique : la cohorte de 20810 femmes de Khan [8] a subi un typage hPV par hybrid capture 2 sur 13 souches oncogéniques et celles qui étaient positives ont bénéficié d'une recherche des types 16 et 18 ; par la suite la surveillance des frottis a été relevée pendant 122 mois en moyenne pour évaluer l'incidence des dysplasies de type CIN 3 ou plus. Au total, les femmes qui étaient HPV16+ avaient une incidence de 17.2%, les HPV18+ de 13.6% et les positives aux autres types oncogènes de 3%. Les femmes qui étaient négatives à la recherche d'HPV oncogènes avaient une incidence de 0.8%. Les auteurs en concluent que l'identification de ces deux types (16 et 18) permet d'identifier une population à risque plus élevé. Ho [6] retrouve aussi un odds ratio de 5 en cas d'infection par HPV de type 16 par rapport aux autres types. Les infections par de multiples souches virales suivent la même règle que les infections à type unique, la multiplicité des souches en elle-même n'augmentant pas leur pathogénicité.

### *1.3.2 Epidémiologie :*

La présence de HPV au niveau génital débute avec le début de l'activité sexuelle. Ainsi, l'incidence de l'infection HPV au niveau du col chez les adolescentes après en moyenne 2 ans d'activité sexuelle est 64 % dont 77% de HPV oncogènes. Ce résultat n'est pas le plus important à connaître en matière de dépistage, mais il

permet de fixer le point de départ de l'intérêt du dépistage. La prévalence des infections HPV est croissante en Europe et elle se traduit par une augmentation des lésions cervicales de haut grade en particulier chez les femmes jeunes [19, 20]. Le délai d'apparition d'une pathologie micro-invasive du col après un frottis normal est aussi plus court chez ces patientes [21].

L'épidémiologie des infections à HPV est importante à bien connaître car c'est d'elle que dépend la pertinence d'un dépistage de masse.

Le tableau suivant résume la prévalence de l'infection HPV en fonction de l'âge.

Prévalence des infections à HPV en cas de cytologie normale.

Réf	Pays	Métho de	Groupes d'age												Total n/N	(%)
			20– 24 n /N	(%)	25– 29 n /N	(%)	30– 34 n /N	(%)	35– 39 n /N	(%)	40– 44 n /N	(%)	45– 50 n /N	(%)		
17	Pays Bas	GP5+/6 + PCR- EIA	4/23	17.4	7/ 46	15.2	47/ 389	12.1	8/ 316	2.5	22/ 679	3.2	27/ 708	3.8	115/2161	5.3
22	Nord de l'Allemagne	HC2					110/ 1000	11.0	89/ 1144	7.8	47/ 941	5.0	49/ 764	6.4	295/3849	7.7
	Sud de l'Allemagne						53/ 882	6.0	50/ 949	5.3	33/ 762	4.3	17/ 519	3.3	153/3112	4.9
4	USA	PCR	371/ 1686	22	164/ 888	18,5	55/4 38	12,5	11/2 14	5	4/88	5	1/20	5	606/4075	14,8
23	Suède	GP5+/6 + PCR- EIA					259/ 3149	8.2	174/ 3069	5.7					433/6218	7.0
24	Ecosse	GP5+/6 + RT- PCR	91/ 488	18.6	53/ 420	12.6	24/ 419	5.7	24/ 475	5.1	14/ 364	3.8	12/ 291	4.1	218/2457	8.9
25	Belgique	GP5+/6 + PCR- EIA	28/ 314	8.9	36/ 396	9.1	38/ 411	9.2	17/ 361	4.7	16/ 343	4.7	23/ 468	4.9	158/2293	6.9
	Total		494/ 2551	19.4	260/ 1750	14.8	586/ 6688	8.8	373/ 6528	5.7	136/ 3177	4.3	129/ 2770	4.7	1978/24165	8.2

Les infections décrites sont le plus souvent à type unique, les infections à types multiples sont le plus souvent retrouvées chez les femmes jeunes [24].

La distribution des types HPV varie en fonction des pays, mais globalement HPV 16 est le principal type responsable des cancers du col [7]. Les types 16, 18, 45 et 31 sont les plus fréquemment retrouvés en relation avec le cancer du col de l'utérus dans le monde entier, les variations de types portant plus sur les types plus rarement considérés comme responsables de cette pathologie.

### *1.3.3 Facteurs de risque de développer une infection à HPV*

Les facteurs de risque d'acquérir une infection a HPV sont :

- Nombre de partenaires supérieur à 4 (sur une période d'observation de 5 ans [26] [27])
- Nombre de partenaires en tout supérieur à 9 [26]
- Nombre d'autres partenaires des partenaires [27]
- Age du premier rapport inférieur à 17 ans [26] [27]
- Ethnie hispanique, race noire [27]
- Rapports sexuels fréquents, rapports anaux [27]
- Consommation d'alcool [27]
- Non significatifs : tabagisme, contraception orale, antécédent de maladie sexuellement transmissible. [26]

#### *1.3.4 Clearance de l'infection à HPV :*

La pathogénicité de HPV est liée à la persistance de l'infection [26] [27] et donc sa clearance au niveau du col de l'utérus est la clé du dépistage des patientes à risque. Dans l'étude d'Elfgren [26] sur une période d'observation de 5 ans, la clearance de HPV a été de 92 %. Seules les infections à Papillomavirus de type 16 avaient un taux de persistance plus élevé [26, 6]. Le développement de CIN 2 avait dans ce suivi pour seul facteur de risque significatif la présence de HPV 16. Ho [27] constate aussi une durée d'infection à HPV moyenne de 8 mois (7 à 10 mois IC 95%). Plus que la présence de HPV au niveau génital, c'est sa persistance qui est significative de plus haut risque de développer une pathologie du col car cette persistance est souvent associée avec des types HPV responsable de néoplasies intra-cervicales ou une infection contractée à un âge plus avancé. Cette persistance se traduit au niveau des frottis cervico-vaginaux par un taux plus important de dysplasies [27].

Accessoirement, la persistance peut être liée à une infection à plusieurs types de HPV qui signifie aussi une plus grande exposition au facteur de risque. L'autre facteur de risque de persistance d'une infection HPV est l'importance de la charge virale entre deux prélèvements [28] [29], mais ce type de dépistage (mensuel dans l'étude qui a mis en évidence ce phénomène) ne peut être réalisé en pratique courante. Il ne faut pas confondre les facteurs de risque de développer une infection à HPV et les facteurs de risque de développer une infection persistantes : les facteurs comme le tabagisme, l'âge, l'ethnicité, le niveau d'éducation, comportement sexuel, utilisation de contraceptifs oraux n'ont pas été mis en relation avec la persistance des infections [27, 28].

Les caractéristiques de la clearance des infections HPV en fonction des études sont résumées dans le tableau suivant [9] :

<b>Etude (moyenne d'âge des sujets)</b>	<b>Durée moyenne de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Durée médiane de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Proportion de femmes ayant éliminé l'infection :</b>	<b>Intervalle moyen des visites :</b>
Hildesheim et al., 1994 (26 années) [30]			1 année 37%	14.6 mois (2 visites seulement)
Hinchliffe et al., 1995 [31]			4 mois 93%	4 mois (2 visites seulement)
Evander et al., 1995 [32]			2 années 80%	NA (2 visites seulement)
Brisson et al., 1996 (29 années) [33]			6 mois 50%	3.5 mois (2 visites seulement)
Ho et al., 1998 (20 années) [27]		Tout HPV: 8 (7–10)	1 année, 70%	6 mois (multiples visites)
		HPV-16: 11 (7–12)		
		HPV-18: 12 (6–17)		
Moscicki et al., 1998 (20 années) (après 3 visites HPV) [34]		Tout HPV: 15.0	2 années, 70%	4 mois (multiples visites)
		HR: 12.0		
		LR: 10.0		
Franco et al., 1999 (33 années) [35]	HR: 8.9 (7.6-10.2)	HR: 8.1 (7.8–8.3)	1 année, 65%	4 mois (multiples visites)
	LR: 7.0 (6.2-7.8)	LR: 4.8 (3.9–5.6)		
Elfgren et al., 2000 (35 années) [26]			5 années, 92%	5 années (2 visites seulement)
Woodman et al., 2001 (18 années) [36]		Tout HPV: 13.7 (8.0–25.4)		NA (multiples visites)
		HPV-16: 10.3 (6.8–17.3)		
		HPV-18: 7.8 (6.0–12.6)		
Ahdieh et al., 2001 (30 années) [37]			3 années, 85%	6 mois (multiples visites)

<b>Etude (moyenne d'âge des sujets)</b>	<b>Durée moyenne de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Durée médiane de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Proportion de femmes ayant éliminé l'infection :</b>	<b>Intervalle moyen des visites :</b>
Giuliano et al., 2002 (28 années) [38]		Tout HPV: 9.0		5 mois (3 visites)
		HR: 9.8		
		LR: 4.3		
		HPV-16: 8.5		
Elfgren et al., 2002 (35 années)[16]			1 année, 91%	3 mois (multiples visites)
Xi et al., 2002 (18.7 années) [39]		HPV-16		4 mois (multiples visites)
		Types européens : 17.2		
		Types non européens: 14.3		
Richardson et al., 2003 (23 années) [40]	Tout HR: 17.0 (15.1– 18.8)	Tout HPV: 17.3 (12.8– 21.7)	1 année	2 années (5 visites)
	HR: 17.4 (14.7–20.1)	HR: 16.6 (14.5–18.7)	HR: 38%	
	LR: 15.8 (13.3–18.3)	LR: 14.7 (10.9–18.4)	LR: 41%	
	HPV-16: 18.3 (12.9– 23.7)	HPV-16: 19.4 (11.4–27.5)	HPV-16: 38%	
	HPV-18: 11.6 (8.8–14.4)	HPV-18: 9.4 (4.8–14.0)	HPV-18: 60%	
	HPV-31: 14.6 (11.0– 18.1)	HPV-31: 20.0 (13.4–26.6)	HPV-31: 38%	
	HPV-39: 11.0 (7.0–14.9)	HPV-39: 8.0 (5.8–10.1)	HPV-39: 68%	
	HPV-51: 10.5 (8.4–12.7)	HPV-51: 9.0 (7.7–10.4)	HPV-51: 65%	
	HPV-56: 10.6 (7.9–13.2)	HPV-56: 8.4 (3.2–13.6)	HPV-56: 60%	
Dalstein et al., 2003 (35,7 années) [41]		HR: 7.5	1 année	6 mois (multiples visites)
			HR: 40.1%	

Étude (moyenne d'âge des sujets)	Durée moyenne de l'infection HPV en mois (CI 95%) :	Durée médiane de l'infection HPV en mois (CI 95%) :	Proportion de femmes ayant éliminé l'infection :	Intervalle moyen des visites :
Sellors et al., 2003 (32.7 années) [42]			1 année 52%	1 année (2 visites)
Molano et al., 2003 (29 années) [43]			1 année, 77%	6–9 mois (6 visites)
			5 années, 93%	
de Sanjose et al., 2003 (51 années) [44]			9 années 100%	9 années (2 visites)
Munoz et al., 2004 (32,3 années) [45]			HR: 14.8 (13.1–17.0)	6 mois (multiples visites)
			LR: 11.1 (8.2–16.5)	
			HPV-16: 13.7 (8.4–18.8)	
			HPV-18: 11.9 (9.1–16.6)	
			HPV-31: 16.5 (11.2–20.5)	
			HPV-33: 13.4 (7.0–17.0)	
			HPV-45: 12.2 (7.7–19.3)	
			HPV-52: 9.7 (6.9–14.6)	
			HPV-56: 14.6 (9.0–18.1)	
Moscicki et al., 2004 (16,5 années) [46]	Tout HPV: 13.4 HPV type 16-like: 15.6 HPV type 18-like: 15.2 HPV type 56-like: 14.1		4 années, 75.9%	6 mois (multiples visites)

<b>Etude (moyenne d'âge des sujets)</b>	<b>Durée moyenne de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Durée médiane de l'infection HPV en mois (CI 95%) :</b>	<b>Proportion de femmes ayant éliminé l'infection :</b>	<b>Intervalle moyen des visites :</b>
Perrons et al., 2005 [47]			6 mois (HR)	6 mois (2 visites seulement)
			>30 années : 47%	
			30–40 années: 57%	
			<40 années: 61%	
Brown et al., 2005 (15,3 années) [48]		HR: 8.5		3 mois (multiples visites)
		LR: 5.7		

### *1.3.5 Relation entre hPV, dysplasie et cancer du col de l'utérus :*

« Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer

worldwide », c'est le titre de l'article de Walboomers qui fait le point sur la relation entre HPV et cancer du col [13]. Il revient dans cette publication sur les cas de cancer du col qui seraient HPV négatifs. En effet, l'auteur ne se contente pas des taux habituels autour de 90 % [18] d'infection à HPV constatés généralement dans les cancers du col de l'utérus et a repris les spécimens « HPV négatifs ». Parmi ces spécimens, il retrouve une bonne proportion de prélèvements inadéquats, il retrouve de la confrontation avec les sérologies HPV 16 chez les patientes correspondantes des traces d'infections HPV, et il a analysé à nouveau en utilisant des techniques différentes certains prélèvements. Au total, il a réussi par ces diverses méthodes à démontrer qu'un HPV oncogène est présent dans 99,7% des cancers du col de l'utérus.

La survenue d'une dysplasie du col de l'utérus est intimement liée à l'histoire naturelle de l'infection par HPV.

En dehors des cancers, Maehama [18] retrouve des taux de 10,6% de positivité à HPV en cas de frottis normal, 76 % en cas de néoplasie intra-cervicale. Ho [28] retrouve un odds ratio de 3,91 (IC 1,58-9,65) pour les dysplasies du col en cas de HPV positif persistant, ce ratio passant à 4,07 quand la charge virale est importante, et à 4,97 (IC 1,45-17,02) quand l'infection est persistante avec le même type HPV et charge virale élevée. Il révèle une intrication entre l'histoire naturelle de HPV au niveau du col et de la dysplasie cervicale, ce qui donne théoriquement la possibilité de surveiller une dysplasie du col en surveillant la présence de HPV à son niveau. Cependant, il pense que la pathogénicité de la souche dépend de sa capacité à

produire une protéine oncogène plus qu'à l'activité de réplication de ce virus, conformément aux travaux de Thierry [49]. Cette production de protéine oncogène en rapport avec la surexpression des exons 6 et 7 du génome viral après son intégration dans le génome de l'hôte peut même avoir pour effet d'inhiber l'expression des exons 1 et 2 qui concernent la réplication du virus lui-même sans pour autant entraver le processus oncogène.

Shalini [4] a analysé plus en détail la prévalence des dysplasies du col en cas de test HPV positif. Ces résultats sont variables en fonction de la méthode de diagnostic d'infection HPV utilisée (voir les méthodes de prélèvement). Pour la PCR positive à HPV de haut risque, il retrouve : 82% de dysplasies de haut grade, 64,4% de bas grade, 35,7% d'ASCUS, 12% de cytologies normales, 11,3% de cytologies ininterprétables. Ces résultats sont tous groupes d'âge confondu. Pour Ho [6], la présence de HPV 16 au niveau du col entraîne un OR de 11,96 pour les CIN II et de 23,74 pour les CINIII.

#### *1.3.6 Effet des traitements :*

Inversement, après le traitement d'une pathologie du col (chirurgical ou cryothérapie) on observe la résolution de l'infection à HPV. Dans l'étude de Elfgrén [16], dans le suivi des patientes traitées pour CIN 1 ou 2, HPV n'était plus trouvé dans les trois mois qui ont suivi le traitement. Deux patientes sur 84 avaient une persistance du virus après un an de suivi et elles avaient toutes les deux des marges de conisation positives. La recherche de HPV est donc aussi un bon marqueur de l'efficacité d'un traitement préventif des pathologies néoplasiques du col. La même constatation a été faite pour les CIN 3 [50, 51].

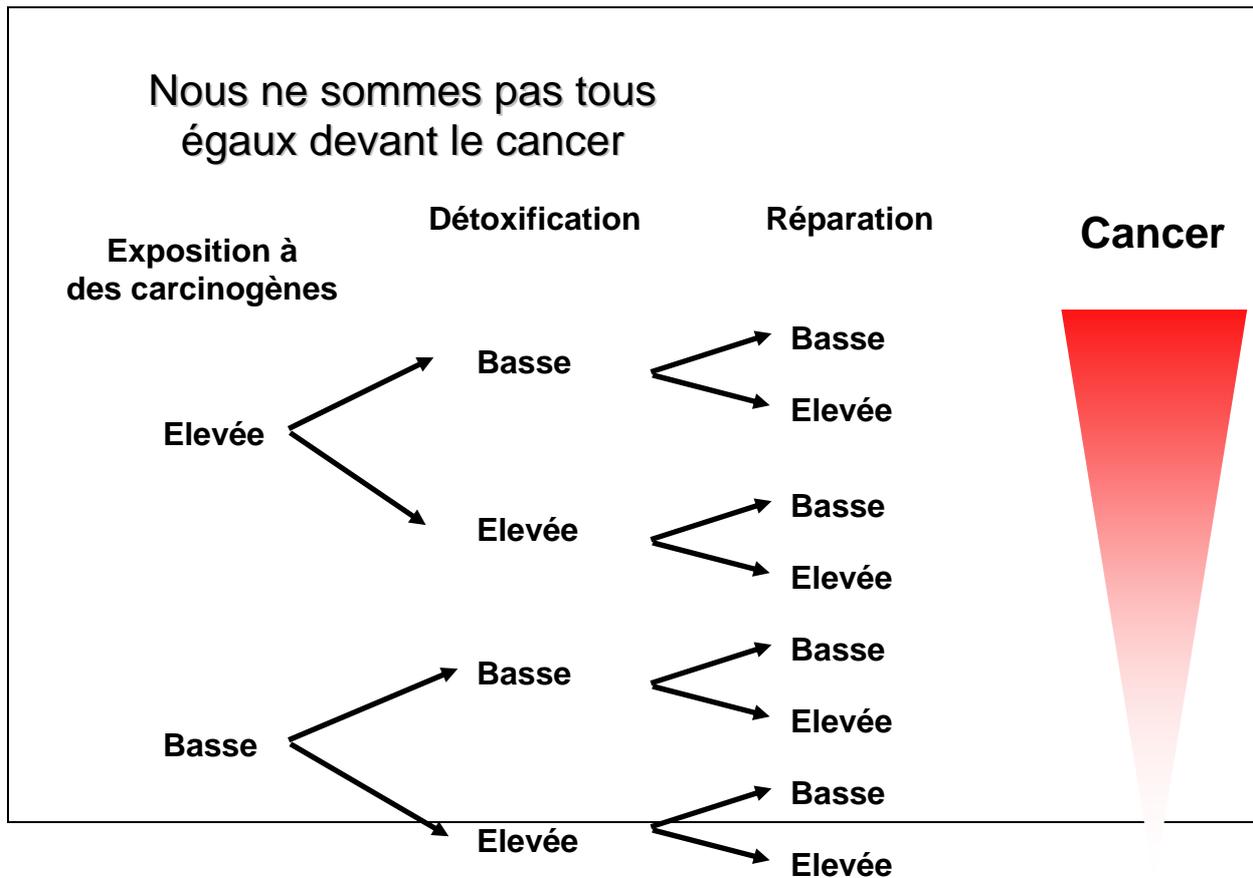
Le rôle pathogénique des HPV oncogène est donc lié à la durée de présence au niveau du col, la disparition de ce virus est un signe d'interruption du processus néoplasique.

#### *1.3.7 Cofacteurs de HPV dans la genèse du cancer du col utérin:*

L'infection à HPV semble aujourd'hui être un facteur nécessaire à l'apparition d'une dysplasie dans l'épithélium du col utérin, mais il n'est pas un facteur suffisant. Un grand nombre d'auteurs se sont penchés sur l'identification de ces éventuels cofacteurs de l'infection à HPV qui pourraient éventuellement influencer son histoire naturelle. Ces cofacteurs revêtent une importance toute particulière dans le domaine du dépistage des pathologies du col de l'utérus car ils peuvent aider à la détermination des populations à risque.

Certains auteurs pensent que l'infection à HPV seule n'est pas en elle-même carcinogène mais seulement dysplasiant. La présence d'un agent carcinogène supplémentaire est nécessaire pour la progression vers une pathologie cancéreuse :

D'après Martin [52] :



Ce schéma résume une conception de la cancérogenèse qui fait intervenir non seulement les cancérogènes mais aussi les capacités de défense de l'organisme. Un cancer n'est que rarement la conséquence d'un seul événement. Ainsi on peut penser que tous les HPV 16 sont mutagènes mais toutes les patientes qui le portent ne développeront pas forcément un cancer du col. Le fait de développer le cancer dépendra de l'intensité et du nombre de mutagènes auquel elle est exposée et à ses capacités de défense vis-à-vis de ces agents. Ces capacités de défense définissent la sensibilité du sujet au développement du cancer qui pourrait se traduire par l'impossibilité de l'hôte à éliminer le virus, on rejoint ici les constatations sur la haute valeur pathologique de la persistance du portage de HPV. S'il s'agit d'un virus oncogène, les lésions chromosomiques qu'il va induire vont s'accumuler produisant

un état de dysplasie. La survenue d'un cocarcinogène pourrait alors aider au développement du processus de cancérisation qui a commencé. [28, 29].

#### 1.3.7.1 Relation entre age, infection à HPV et dysplasie du col :

La présence de hpv au niveau du col de l'utérus n'est pas nécessairement définitive.

Melkert [53] a étudié la prévalence en fonction de l'age et a retrouvé un pic de prévalence avec une forte association entre 20 et 24 ans. Globalement la prévalence de cette infection est trois fois supérieure entre 15 et 34 ans par rapport à la tranche d'age de 35 à 55 ans. Il y a donc une disparition de l'infection par HPV. Jacobs [17] a retrouvé le même excès de prévalence de l'infection par HPV autour de 25 à 29 ans qui s'atténue au-delà de 30 ans pour se stabiliser autour de 4,3 % mais il a aussi étudié le détail de prévalence des différents types d'HPV (oncogènes ou non-oncogènes) en fonction des résultats des frottis de ces mêmes patientes et il a constaté que seuls les HPV non-oncogènes voyaient leur prévalence diminuer avec l'age alors que les types oncogènes persistaient avec la même prévalence. La conséquence pratique de ces constatations est que la spécificité d'un test HPV positif sera supérieure après l'age de trente ans, nous reviendrons plus tard sur ce point. Dans le domaine physiopathologique, il s'agit d'un point important car en accord avec la vision de Martin [52]. L'age est un cofacteur de la carcinogenèse. Ainsi Ho [6] met en relation l'age, la présence de HPV et la présence de CIN.

#### 1.3.7.2 Relation entre tabagisme et CIN de haut grade :

Le tabagisme est un cofacteur bien connu de la carcinogenèse. Il a déjà été impliqué dans le cancer du col de l'utérus à plusieurs reprises [54, 55, 56].

Ho [6] a démontré sur une série de 551 patientes qu'il y a une relation entre le développement de CIN de haut grade et le tabagisme chez les patientes infectées par HPV 16. Il confirme le réel rôle de cofacteur du tabagisme, la présence de HPV

16 étant indispensable au développement de la phase dysplasie-cancer du col de l'utérus. Il va à l'encontre des théories visant à penser que HPV pouvait être le cofacteur et le tabagisme l'agent étiologique [57] car il démontre que le tabagisme n'est pas lié à la présence de CIN 2 mais uniquement à la présence de CIN 3. Ceci suppose, si l'on admet la continuité physiopathologique entre CIN 1, 2 et 3, que le tabac n'a de rôle pathologique que plus tardivement par rapport à HPV.

#### 1.3.7.3 Autres cofacteurs du cancer du col :

- *Habitudes sexuelles :*

L'indépendance de ce type de facteur est souvent difficile à démontrer compte tenu des intrications qu'il comporte avec les facteurs de risque de l'infection à HPV.

Le taux de CIN3 diminue avec l'augmentation de fréquence d'utilisation de préservatifs [6] et ce de manière indépendante. Les facteurs de risque de développer une CIN de haut grade (II ou III) ne sont pas ceux de l'infection à HPV.

La positivité de la sérologie Chlamydiae est liée à la présence de CIN III de manière indépendante [6], l'infection par l'herpès simplex virus 2 chez le partenaire et l'antécédent de MST ou de lésion génitale ont aussi été incriminés [58].

- *Facteurs liés à la patiente :*

Le statut immunitaire influe l'évolution des lésions dysplasiques. Ainsi les femmes VIH+ sont plus à risque de développer des stades précancéreux, mais ne sont cependant pas plus à risque d'avoir un cancer du col de l'utérus du fait de leur immunodéficience [59]. Le taux de lymphocytes CD4 et la charge virale sont des facteurs prédictifs de positivité à HPV, mais l'observation de la clearance des infections en fonction du type viral ainsi que l'évolution finale des dysplasies restent les mêmes qu'en dehors de l'infection par HIV [60] [61]. Dans son étude, Bollen [61] a mis en évidence chez des femmes enceintes HIV positives une relation entre la

présence d'HPV, de dysplasies de haut grade et la charge virale à VIH. Il a aussi retrouvé des tests HPV positifs chez 35,5% des patientes avec des types oncogènes chez 25% des patientes.

Ce rôle néfaste de la dépression immunitaire peut d'ailleurs avoir des implications en ce qui concerne les traitements radiothérapeutiques des cancers du col, du fait de la lymphocytopénie qu'ils peuvent induire et par là diminuer l'efficacité thérapeutique [62].

- *Facteurs nutritionnels :*

L'étude des effets de la nutrition est une des grandes voies de recherches sur la genèse des cancers. Le cancer du col de l'utérus ne déroge pas à cette règle. Des taux sériques bas d'acide ascorbique et d' $\alpha$ -tocophérol sont des facteurs de risque de CIN [63]. D'autres études n'ont pas pu confirmer ces résultats : ne retrouvant pas de différence significative entre le nombre de CIN 3 par rapport au nombre de CIN 1 pour des taux bas de ces nutriments, ni pour le rétinol ou le Log  $\beta$ -carotène, mais retrouvant uniquement un p à 0,041 pour le Log  $\beta$ -carotène entre les taux comparés chez les CIN 1 ET CIN 2 [6].

Romney [29] a échoué dans sa tentative de mettre en relation la faiblesse de ce nutriment dans le sang et la persistance des infections par HPV.

Au total, la nutrition semble être une voie intéressante à étudier y compris en ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, mais à l'heure actuelle on ne peut pas dire qu'il y ait de relation clairement établie entre un type alimentaire et cette pathologie.

### *1.3.8 Conclusions sur la relation entre HPV et cancer du col de l'utérus :*

Il y a une relation étroite entre la présence de HPV au niveau du col de l'utérus et la survenue d'une dysplasie du col. Le principal problème diagnostique est que ces

deux phénomènes sont presque toujours asymptomatiques. Le dépistage, à défaut de pouvoir être parfait en terme de couverture doit tenir compte des caractéristiques physiopathologiques de cette histoire naturelle pour s'y adapter en identifiant les caractéristiques des patientes qui feraient supposer qu'elles risquent de développer une infection ou plus exactement qu'elles risquent de garder cette infection. Les conclusions qui émergent de la connaissance de la physiopathologie de HPV au niveau du col de l'utérus sont qu'il faut savoir qui dépister et quand les dépister : l'identification d'une infection à HPV chez une femme jeune n'a pas d'intérêt, alors que la persistance de cette infection avec le même type de HPV quand elle sera plus âgée prendra beaucoup plus de significativité. Nous verrons dans les tests de dépistage que ce phénomène a une traduction directe en termes de sensibilité et de spécificité du test HPV pour le dépistage des pathologies du col.

## 2 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS:

Les premiers programmes européens de dépistage du cancer du col de l'utérus datent de 1959 en Norvège et 1960 en Ecosse.

### 2.1 CONSTATATIONS EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS :

#### *2.1.1 Indication du dépistage :*

La commission européenne recommande depuis mai 2003 la mise en place de dépistages pour les cancers du sein, du côlon et du rectum ainsi que du col de l'utérus, considérant que la preuve de l'efficacité des tests de dépistages, leur bénéfice réel ainsi que leur innocuité est clairement établie [64]. De nouvelles techniques de dépistages avec de nouveaux tests pourront être envisagés à partir du moment où celles-ci auront fait la preuve d'un bon rapport coût-efficacité dans des essais randomisés et contrôlés. Les cytologies en phase liquide et le dépistage du portage d'HPV pathogènes sont des techniques qui restent à évaluer. Les dépistages doivent aussi être faits dans le cadre d'une couverture efficace de la population avec contrôle de la qualité des méthodes de recueil et d'analyse des données. Nous verrons ultérieurement que ces deux derniers points ne sont pas toujours respectés. Cette recommandation européenne doit bien sur être entériné par les différents ministères de santé des états membres. En France, la dernière mise à jour du rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs (GTNDO) [65] en Mars 2003 confirme cette tendance dans le sens de la mise en place de techniques de dépistage efficaces en fixant comme objectif générale la

poursuite de la baisse d'incidence du cancer du col de l'utérus déjà enregistrée entre 1978 et 2000 (-2,9% par an) avec pour but 2,5% de baisse d'incidence annuelle. Ce rapport met par ailleurs en avant le fait que « le lien entre une infection persistante par papillomavirus de type oncogène et le développement d'un cancer du col utérin est bien établi et conduit à rediscuter les conditions d'un dépistage efficace ».

Au total, le dépistage du cancer du col de l'utérus est un enjeu de santé publique en France qui demande la mise en place d'un moyen de dépistage efficace. Il n'existe pas en France de dépistage organisé avant 1990, mais la réalisation d'un frottis occasionnel était une pratique couramment répandue depuis les années 1960 [2]. En 1998, l'ANAES recommande officiellement la réalisation d'un frottis cervico-vaginal tous les trois ans, sans pour autant instaurer de dépistage organisé. Depuis 1995, date de la conférence de consensus sur les modalités de dépistage du cancer du col utérin, l'incidence et la mortalité ont diminué soit une mortalité de 1,9/100.000 femmes en 2000 [66].

### *2.1.2 Lacunes du dépistage :*

Les deux tiers des cas de cancer du col de l'utérus sont le résultat de l'absence de dépistage [58].

D'après l'enquête Baromètre Santé 2000 [66] : 85.1% des femmes de 18 ans et plus ont eu un frottis dans leur vie et parmi elles 85.6% l'avaient effectué au cours des trois années précédentes. Ces chiffres sont en accord avec ceux retrouvés dans la plupart des pays industrialisés. En France pour l'année 2000, 5.476.844 frottis ont été réalisés pour 16 millions de femmes entre 25 et 65 ans. [66]

D'après les données du programme de dépistage dans le Bas-rhin [67] parmi les carcinomes ou les adénocarcinomes du col, 30 à 46% des femmes n'avaient eu

aucun frottis ou un seul frottis dans les 4 dernières années, dans 29 à 39 % des cas, elles avaient eu un frottis jugé normal dans les années précédentes alors que plus d'un tiers présentaient déjà des anomalies cancéreuses, le reste des cas est représenté par des frottis anormaux négligés.

Dans notre région, on estime que 26% de la population des femmes de 25 à 65 ans des Pays de la Loire pratique au moins un frottis chaque année [3]. La proportion de femmes ayant eu au moins un frottis pendant les trois années 2002, 2003, 2004 est de 63%, ce qui est donc inférieur à la somme des frottis réalisés par an ( $26\% \times 3$ ), ce qui suppose que certaines femmes ont un frottis à une fréquence plus élevée que nécessaire, alors qu'il demeure 37% de femmes qui n'ont pas de frottis cervico-vaginal régulièrement.

Le dépistage des maladies du col de l'utérus comporte donc certaines lacunes qui sont responsable pour une bonne partie de la persistance de cette maladie. Les pratiques des autres pays européens sont instructives pour comprendre quelles sont les faiblesses et les points forts de nos pratiques [68]:

Pays	Mode de dépistage	Personne pratiquant généralement les frottis :	Intervalle de répétition des frottis : (ans)	Population cible	Groupe d'âge (ans)	Couverture :	
						Dépistage organisé	Test opportuniste
Autriche	Invitation	Gynécologue	1	120000	≥ 20	85%	60%
Belgique	Invitation	Gynécologue / Médecin généraliste	3	1.6 million	25-64	82.3%	
Danemark	Invitation	Médecin généraliste	3	1.3 million	23-59	90%	
Angleterre	Invitation	Médecin généraliste / Infirmières	3-5	14 millions	20-64	84%	4%
Finlande	Invitation	Sages-Femmes	5	256616	30-60	89.5%	Inconnu (93%)
France	Invitation (départements pilotes)	Gynécologue / Médecin généraliste	3 (après 2 négatifs à un an d'intervalle)	17 millions (477301)	25-65	22-69%	Inconnu
Allemagne	Cas par cas	Gynécologue / Médecin généraliste	1	25 millions (Allemagne de l'ouest) 5.5 millions (Allemagne de l'est)	≥ 20	46-50%	Inconnu
Grèce	Invitation	Gynécologue / Médecin généraliste / Sages femmes	2-3 (après 2 négatifs à un an d'intervalle)	17000 (dans la région test d'Ormylia)	25-64	87.8% (Ormylia)	Inconnu

Pays	Mode de dépistage	Personne pratiquant généralement les frottis :	Intervalle de répétition des frottis : (ans)	Population cible	Groupe d'âge (ans)	Couverture :	
						Dépistage organisé	Test opportuniste
Irlande	Invitation	Médecin généraliste / Centres	5 (pilote)	1 million (67000)	25-60	Non disponible	Inconnu
Italie	Invitation (département pilote)	Gynécologue / Sages femmes	3	510 000 en dépistage organisé, 5.3 millions (total)	25-64	Environ 70%	
Luxembourg	Mis en place par le médecin traitant	Gynécologue / Médecin généraliste	1	180982	>15	38.92%	
Pays-Bas	Invitation	Médecin généraliste	5	3.6 millions	30-60	80%	
Portugal	Convocation par le médecin traitant	Médecin généraliste	3 (après 2 négatifs à un an d'intervalle)	292000	20-64	51%	Indisponible
Espagne	Invitation	Médecin généraliste	3	627788	25-65	41.47%	Inconnu
Suède	Invitation.	Sages-Femmes	3		20-59	50-70%	

On note donc en Europe une disparité importante des pratiques de dépistage malgré la présence de recommandations européennes. Les taux de couverture sont très disparates entre les pays et aussi au sein d'un même pays, notamment le nôtre (le taux de couverture varie du simple au triple). On peut constater que notre région se situe dans une bonne moyenne en termes de couverture de population, même si on ne peut considérer comme satisfaisant de tels résultats. Il n'a pas vraiment de preuve indiscutable pour dire qu'une méthode de dépistage a démontré sa supériorité en matière de couverture de population mais il y a une tendance qui fait penser que plus le nombre d'acteurs susceptibles de réaliser des frottis (médecin généralistes, gynécologue, sage-femme), dans le cadre ou non d'un programme de dépistage, est grand plus la couverture a de chance d'être de bonne qualité. Le cas des sages-femmes nous a plus particulièrement conforté dans l'idée que relier les consultations obstétricales et le dépistage par frottis ou par une autre méthode a des chances d'être profitable.

Schaffer [2] a analysé plus particulièrement l'état de ce dépistage en France. Un programme pilote de dépistage a été réalisé en Martinique en 1991 devant l'incidence importante du cancer du col de l'utérus dans cette région : les femmes âgées de 20 à 65 ans ont été invitées personnellement par courrier à venir pratiquer un frottis avec une campagne dans les médias à l'appui. Au bout de 5 ans de suivi, on a noté un taux de couverture assez faible ne dépassant pas 22% quel que soit le groupe d'âge pour le programme de dépistage en lui-même. Si on ajoute les frottis réalisés en plus hors programme de dépistage, on arrive à 50% de la population couverte. Le même type de projet de dépistage a été tenté dans le Bas-Rhin et le Doubs en 1993 et 1994. Au bout de 3 ans de suivi, 69.4% et 60.5% des femmes

avaient été dépistées au moins une fois, mais 43.6% avaient aussi eu un second frottis inutile. Le taux de suivi en cas de frottis anormal était de 90%, ce chiffre atteignant 98% pour le Doubs.

Cela illustre l'hétérogénéité de la situation en France. Depuis ces constatations, le Conseil National du Cancer créé en 1995 a émis des hypothèses de travail pour optimiser le dépistage national du cancer du col de l'utérus en tenant compte des disparités régionales des structures de soin ainsi que de la taille de la population à dépister (17 millions de femmes). Un comité national a été formé en 1999 pour suivre l'évolution du dépistage et contrôler la qualité des pratiques. La loi de novembre 1998 assure la gratuité de ce dépistage à partir du moment où il est réalisé dans le respect des recommandations. Une base de données nationale a été créée par les anatomo-pathologistes pour les résultats de frottis cervico-vaginaux (CRISAP). Toutes ces décisions vont dans le sens d'établir des structures de suivi nationales en partenariat avec l'assurance maladie et le ministère de la santé, l'évaluation finale de ces pratiques revenant au final à l'ANAES.

Les principales lacunes que l'on cherche à combler ainsi sont l'hétérogénéité de couverture du dépistage, la redondance d'examen inutiles et le manque d'efficacité des tests en dessous de 35 ans même avec une périodicité de 1 an, ouvrant la voie aux tests en couche mince, typages HPV, sur lesquels nous reviendrons. Au total on peut considérer que 60% des femmes qui sont concernées par le dépistage sont correctement dépistées.

### *2.1.3 Population cible :*

D'après l'étude de Gornick [69], le simple fait d'avoir recours aux tests de dépistage des cancers (y compris pour le cancer du col de l'utérus) diminue le risque

de développer un cancer de stade avancé. Cela signifie que le seul fait de participer aux campagnes de dépistage et de prévention des cancers est un comportement de santé qui favorise en soi le pronostic de ces personnes vis-à-vis du cancer.

Amener une population à réaliser (pour la première fois souvent) un test de dépistage alors qu'elle ne l'aurait pas fait d'elle-même est déjà un point positif en matière de santé publique car cela sensibilise sur le sujet. Le cancer du col de l'utérus atteint des femmes jeunes et le plus souvent en bonne santé par ailleurs qui ne se considèrent pas concernées par le cancer [70, 71, 72], ou qui ne sont pas au courant de test de dépistage pouvant les concerner [73]. Fylan [74] s'est penchée plus en détail sur les caractéristiques des patientes qui ne participaient pas au dépistage. Parmi les obstacles à la bonne réalisation du dépistage, elle note des erreurs administratives dans les pays où les patientes sont convoquées. Les consultations obstétricales ou de mise en place de contraception sont d'ailleurs un moment mentionné comme étant un point de contrôle important pour rattraper ces erreurs [70, 71]. L'indisponibilité d'un soignant de sexe féminin pour effectuer le dépistage est aussi un motif de non réalisation [72, 73].

#### 2.1.3.1 Quelle est la population qui ne participe pas au dépistage ?

Le principal problème du dépistage non organisé est qu'il laisse à part toute une partie de la population qui est parfois celle qui est le plus à risque [75] : quand on considère le nombre total de frottis réalisé et le nombre de femmes concernées par le dépistage cela constitue en théorie une couverture de l'ensemble de la population, cependant on note des disparités importantes en fonction des populations : il existe une population cible de femmes qui n'ont pas accès à ce dépistage (femmes immigrées, situation précaire, milieu rurale, ménopausées non substituées...). Parmi les professions indépendantes, les femmes qui font le moins de frottis, selon le

ministère de la santé, sont majoritairement retraitées, assurées des caisses de commerçants et ont des revenus faibles ou nuls. Les patientes qui ne se soumettent pas au dépistage ont des caractéristiques sociales établies : beaucoup de facteurs habituellement mis en avant ne sont pas indépendants : niveau éducatif, niveau de revenus, culture latine, statut marital, avoir un suivi régulier par un médecin de famille, recours à une quelconque contraception. Le statut qui n'est cependant pas partagé est celui du risque plus élevé d'infection à HPV [76]. Les points connus comme ayant une influence sur le fait de pratiquer ou non le dépistage et indépendants sont : [77].

- Incapacité à comprendre l'utilité et l'importance du dépistage du cancer de l'utérus,
- Peur vis-à-vis des procédures médicales,
- Antécédent d'infection urogénitale (facteur protecteur),
- Nombre de grossesses dans les 5 dernières années (facteur protecteur),
- Nombre de grossesses pour lesquelles aucun suivi prénatal n'a été réalisé,
- Connaissance de l'intervalle de réalisation des dépistages.
- Age inférieur à 35 ans ou supérieur à 50 ans [76].
- Activité sexuelle peu importante [76]

On note des disparités importantes y compris au sein de notre région : le taux de couverture satisfaisante varie de 55% dans la Sarthe à 66% en Loire-Atlantique [3].

#### 2.1.3.2 Comment atteindre cette population ?

Les patientes qui n'ont pas recours au dépistage ne sont donc pas forcément issue d'un milieu plus défavorisé ni même plus à risque de développer cette pathologie.

L'accès aux soins n'est pas non plus en question [76]. Les patientes à cibler sont plutôt des femmes qui ne se sentent pas concernées par le dépistage ou qui ne sont pas au courant du but d'un tel dépistage. Ces différentes considérations font de la grossesse un moment potentiellement intéressant pour réaliser un point de dépistage systématique du cancer du col de l'utérus [19], c'est une période de la vie d'une femme où elle est plus réceptive aux messages de prévention sanitaires et c'est aussi le moment du fait des consultations médicales répétées, où elle reçoit le plus d'informations de ce genre.

Ce point est d'ailleurs un objectif mentionné par le Ministère de la Santé [78]. L'âge des femmes au moment de la grossesse concorde avec celui où HPV est induit le plus de lésions dysplasiques dans le col de l'utérus. On observe en effet une incidence trois fois supérieure chez les femmes de 15 à 34 ans par rapport aux femmes entre 35 et 55 ans [53].

La grossesse étant un point d'examen gynécologique à priori obligatoire et souvent le premier examen, il devrait être le moment de compléter la couverture nationale de dépistage.

Il faut cependant modérer l'impact attendu pendant cette période car les précédentes études ayant porté sur la période périnatale ont montré que l'on pouvait pratiquer correctement un suivi au niveau du col mais il y a beaucoup de pertues de vue [79].

2.1.3.3 Comment faire une corrélation entre cette population cible et le fait que la grossesse la pousse à consulter ?

À partir de l'âge de 30 ans, les chances de régression spontanée de l'infection du col de l'utérus par papillomavirus sont faibles. En choisissant d'étudier les femmes enceintes de plus de trente ans qui viennent consulter au CHU, on pense pouvoir dépister une partie de la population qui n'aurait pas fait la démarche personnellement de se préoccuper de la prévention de cette maladie. Il s'agit donc d'un problème

méthodologique important : il faut dans notre étude que les patientes qui sont incluses ne soient pas celles qui ne présentent pas les facteurs de risque de ne pas avoir eu de dépistage auparavant. Dans le choix de nos investigateurs, nous avons donc tenu à faire en sorte que leur recrutement de consultation soit le moins orienté possible : les investigateurs ne sont donc pas tous des obstétriciens car ils suivent des patientes qui ont déjà fait la démarche d'avoir un suivi plus spécialisé de leur grossesse (directement ou parce qu'elles ont été adressées par un autre intervenant). On pourrait penser que ces patientes ont à priori une sensibilité plus importante en ce qui concerne les problèmes de santé. Les investigateurs sont donc aussi les sages-femmes, avec le concours des médecins pour la signature des consentements, qui comptent dans leur consultation une population plus hétérogène. Nous avons aussi mis en place le protocole au niveau des services de prise en charge d'urgence des grossesses (Suivi Intensif de Grossesse) de manière à pouvoir inclure les patientes qui ont le suivi le plus difficile. C'est aussi à cet endroit que sont adressées les grossesses non suivies qui sont parmi les plus à risque de ne pas avoir non plus de suivi gynécologique correct.

## 2.1.4 Différents tests de dépistage :

### 2.1.4.1 Frottis cervico-vaginal :

Cette méthode de dépistage des lésions dysplasiques du col de l'utérus est utilisée depuis 50 ans en France et a permis en plus d'une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus, une diminution de 70% de sa mortalité.

#### *a. Méthode de recueil :*

Il existe deux grandes techniques de réalisation des frottis : le frottis conventionnel par étalement et le frottis en couche mince.

Le frottis conventionnel utilise une spatule en bois ou une brosse permettant le recueil des cellules cervicales qui sont ensuite étalées sur une lame. On fixe ensuite le prélèvement ainsi réalisé par spray (laque) puis les lames sont envoyées au laboratoire d'anatomie. Les frottis en couche mince se présentent sous la forme de kits contenant une brosse de recueil spécifique (« cervex brush ») et un flacon contenant une solution de conservation (flacon « thin prep »). Le flacon sera envoyé au laboratoire où il subira une analyse automatisée. Cette seconde méthode est sensée apporter une amélioration en termes de qualité de conservation du prélèvement, mais le rapport coût-efficacité n'a pas encore été évalué d'une manière satisfaisante d'après l'ANAES [58]. Au CHU de Nantes nous utilisons la première technique mais le prélèvement est optimisé par l'utilisation de la spatule d'Ayre pour l'exocol et d'une « cyto-brush » pour l'endocol.

#### *b. Qui pratique les frottis ?*

En France les frottis sont réalisés par les sages-femmes, les médecins généralistes et les gynécologues.

c. *Sensibilité-spécificité* :

Ces paramètres sont difficiles à évaluer compte tenu du nombre de renseignements sujets à interprétation. La sensibilité est diversement appréciée et les valeurs vont de 6 à 76,6%. On retiendra en moyenne une sensibilité de 43 à 51% pour une spécificité de 95 à 98 % [22].

Dans la « HART study » de [80] la sensibilité des frottis était de 76,6% et la spécificité 95,8%. Nous reviendrons sur cette étude.

La corrélation cyto-histologique a été évaluée après un programme de dépistage dans le Bas-Rhin en 1994 [2] :

Histologie	Cytologie		
	Carcinome n=89 (%)	HSIL <sup>1</sup> n=926(%)	LSIL <sup>2</sup> n=1123(%)
Carcinome Invasif n=61	35(39.3)	26(2.8)	0
CIN III + in situ n=632	36(40.4)	501(54.1)	95(8.5)
CIN II n=290	0	174(18.8)	116(10.3)
CIN I n=709	0	132(14.3)	577(51.4)
Normal (n=426)	4(4.5)	87(9.4)	335(29.8)
Autres cancers n=20	14(15.7)	6(0.6)	0

<sup>1</sup> : Lésions intra-épithéliales de haut grade ; <sup>2</sup> : Lésions intra-épithéliales de bas grade.

On remarque que 2.8% des HSIL étaient des carcinomes invasifs, 0.6% étaient des cancers d'autre origine (sarcomes, etc.). 18.8% des LSIL étaient des CIN II ou III. Le taux global de sous estimation était de 22%. Le taux de faux positifs était de 19.9% essentiellement dans les diagnostics de LSIL (dans les HSIL et carcinomes le taux de faux positifs était de 9%).

Les frottis en couche mince permettent une amélioration de la sensibilité à 83%.

D'après l'article de Renshaw AA et al, on note un taux de faux négatifs au frottis pour l'adénocarcinome in situ du col de 11,7%, alors qu'il est de 4.6% pour les lésions de haut grade, de 3.3% pour les carcinomes in situ [81].

d. *Avantages et inconvénients de ce test :*

Il faut considérer séparément les deux techniques de prélèvement. La technique de recueil par étalement comporte de nombreux inconvénients liés essentiellement à l'étalement. L'étalement va en effet donner un aperçu partiel des cellules du col. L'étalement en lui-même de la brosse permettra de répartir sur la lame seulement 40% des cellules prélevées, la fixation par spray peut encore diminuer cette proportion si la vaporisation est effectuée de trop près ou tangentiellement à la lame. Qui plus est au laboratoire, la superposition des éléments ne faisant pas partie de l'interprétation (cellules muqueuses ou sanguines) gênent la qualité de l'interprétation. Le frottis en couche mince permet quant à lui un recueil de près de 100% des cellules prélevées car elles sont dissoutes dans une solution de conservation. La liaison que crée la solution est immédiate et homogène qui donnera au moment de l'analyse, du fait de la répartition aléatoire des cellules dans le prélèvement, un échantillon à priori représentatif des cellules contenues dans le prélèvement de départ. Les cellules gênant le diagnostic sont séparées des cellules à analyser automatiquement. Au total ces différences retentissent sur la qualité de l'information transmise : le frottis en couche mince permet de diminuer la proportion de frottis non interprétables ainsi que le nombre d'interprétations imprécises (ASCUS et AGUS), le temps de lecture est diminué de 50% et il est possible d'effectuer un typage HPV sur le milieu de prélèvements, la sensibilité est

de 83% pour le frottis en couche mince contre 58% par étalement [2]. Le principal avantage du frottis par étalement est son moindre coût.

*e. Indications pour la réalisation des frottis cervico-vaginaux :*

Les frottis sont réalisés comme moyen de diagnostic dans le contexte de découverte d'une pathologie du col ou encore comme moyen de surveillance après traitement ou en cas d'anomalies mineures. C'est surtout à l'heure actuelle le principal moyen de dépistage primaire des lésions dysplasiques.

C'est la méthode de référence pour le dépistage des lésions précancéreuses : les recommandations de l'ANAES préconisent en France de réaliser chez toutes les femmes un frottis tous les trois ans après la réalisation de deux frottis normaux à un an d'intervalle entre 25 et 65 ans.

#### 2.1.4.2 Recherche d'infection par HPV de type oncogène :

*a. Méthode de recueil, analyse :*

Il s'agit d'un prélèvement virologique à effectuer au niveau de l'endocol. Le dispositif de prélèvement est ensuite introduit dans un milieu de transport avant d'être envoyée au laboratoire.

Il existe différentes techniques d'identification :

- Les techniques d'hybridation moléculaire : le southern blot et le dot-blot sont des techniques qui sont possibles mais qui ne peuvent s'appliquer en routine pour le dépistage ; l'hybridation in situ, réalisée sur frottis cellulaires et/ou coupes tissulaires est une technique qui manque de sensibilité [58].
- Les techniques d'amplification : la PCR, technique d'amplification en chaîne de séquence d'ADN par la polymérase est la méthode la plus sensible et le plus souvent la moins utilisée, mais c'est celle que nous utilisons au CHU de

Nantes. La technique de PCR in situ permet la réalisation sur coupes tissulaires, mais comporte un risque de faux positifs liés au bruit de fond. La PCR quantitative notamment en temps réel permet de mesurer la charge virale au sein d'un échantillon.

Globalement, l'amplification est plus sensible mais moins utilisée [4]. Parmi les tests couramment utilisés, on notera les sondes d'acide nucléique avec amplification du signal détecté en chimioluminescence (technologie Digene brevetée « Hybrid Capture® »).

*b. Sensibilité-spécificité :*

Les capacités des tests HPV pour la détection des dysplasies du col de l'utérus ont été testées dans de nombreuses publications.

Selon les études :

Étude	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Particularité
82	95	97,7	Femmes de plus de 34 ans, Hybrid capture 2 (HC2)
22	97,8	95,3	HC2, Détection de CIN 2
4 (CIN3)	88,2	78,8	4075 patientes, détection CIN3.
4 (ASCUS)	61,3	88,9	Confirmation dans le cas de diagnostic préalable de ASCUS.
80	97,1	93,3	CIN2 et plus.

*c. Avantages et inconvénients de ce test :*

Ce test a une très forte valeur prédictive négative, mais une sensibilité qui pose le problème d'un grand nombre de faux positifs dans les patientes pour lesquelles la prévalence de l'infection est trop importante pour que le test soit discriminant.

Kulasingam (4) mentionne que ce test a une spécificité handicapante dans le cas général chez les femmes jeunes mais une sensibilité qui prend toute son importance quand il s'agit de palier à des intervalles de dépistage long ou un dépistage irrégulier.

*d. Indications pour la réalisation d'un prélèvement HPV du col :*

La recherche d'hPV comprend 13 types oncogènes incluant les types 16 et 18 en pratique clinique courante (Digene). Ce test comprend à l'heure actuelle deux types d'indication : En association avec les frottis : il permet de trier les résultats équivoques (ASCUS), Il peut aussi être utilisé en dépistage seul pour les femmes âgées de 30 ans et plus.

- Dépistage primaire : la sensibilité du test HPV est meilleure que celle des frottis cervico-vaginaux mais la spécificité est moins. La spécificité augmente avec l'âge des patientes et Cuzick [80] propose d'utiliser l'HPV seul comme moyen de dépistage primaire après 30 ans, âge auquel la spécificité du test devient suffisante pour un dépistage primaire du fait de la corrélation entre l'âge de la patiente dépistée et la valeur physiopathologique de la présence de HPV oncogène au niveau de son col. Ce point est constaté dans de nombreuses publications et dans différents pays où ce type de dépistage a été mis à l'épreuve [83] [4]. Cuzick [80] pense que ce test a en plus un impact positif sur le dépistage car il s'agit de relier une pathologie cancéreuse à une infection à transmission sexuelle pour laquelle la sensibilité des patientes pourrait être plus importante.

Celles qui se savent porteuses de cette infection auront plus à cœur de savoir si elle en est guérie que si elle était juste atteinte d'une « dysplasie du col de l'utérus » qui est une notion plus abstraite. D'un autre côté le diagnostic d'une infection génitale sexuellement transmissible peut avoir des effets indésirables sur les patientes : d'après Clarke [84], le diagnostic de ce type de pathologie même asymptomatique peut provoquer une détresse émotionnelle avec angoisse, anxiété, dépression, peur de l'exclusion, honte et sentiment de culpabilité. Ramirez [52] ajoute à ce tableau une possible confusion psychologique. Fylan [74] mentionne une possible méfiance des femmes chez qui l'on retrouve la présence de HPV vis-à-vis de leur partenaire.

- Dépistage secondaire : dans la méta-analyse de Arbyn [86] sur la détermination de l'intérêt du typage HPV versus une surveillance cytologique en cas de résultats de frottis intermédiaires, les résultats montrent que la recherche du virus apporte un gain de sensibilité et de spécificité par rapport au frottis cervico-vaginal [84.4 à 94.8% versus 81.8 % et 67.3 à 72.9% versus 57.6 %). Des conclusions similaires ont été faites par Kulasingam [4] (voir tableau en tête de chapitre). D'après l'article de Krane [87], la recherche de HPV par PCR en cas d'atypies cellulaires non classifiables de type glandulaire (AGUS) permet de prédire la survenue d'une dysplasie de haut grade avec une sensibilité de 83%, une spécificité de 78 à 82%, une valeur prédictive positive de 57 à 61%, et une valeur prédictive négative de 91 à 95%. Des résultats similaires ont été retrouvés en ce qui concerne les atypies cellulaires non classifiables de type épidermoïde (ASCUS) [88] [4]. Ces différentes études essaient de situer la place du typage HPV dans le dépistage des lésions précancéreuses du col.

### 2.1.5 exploitation des tests de dépistage :

*Préambule* : Récapitulatif de la performance comparée des différents tests : l'étude de Kulasingam [4] a permis une comparaison directe entre les différentes méthodes de dépistage et a évalué la sensibilité et la spécificité de chaque méthode pour dépister les CIN3 :

*Détection des grades CIN 3 et plus : sensibilité, spécificité, et pourcentage de femmes référées en colposcopie en fonction de la stratégie de dépistage :*

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

De ces résultats s'inspire la stratégie de dépistage des lésions dysplasiques du col de l'utérus.

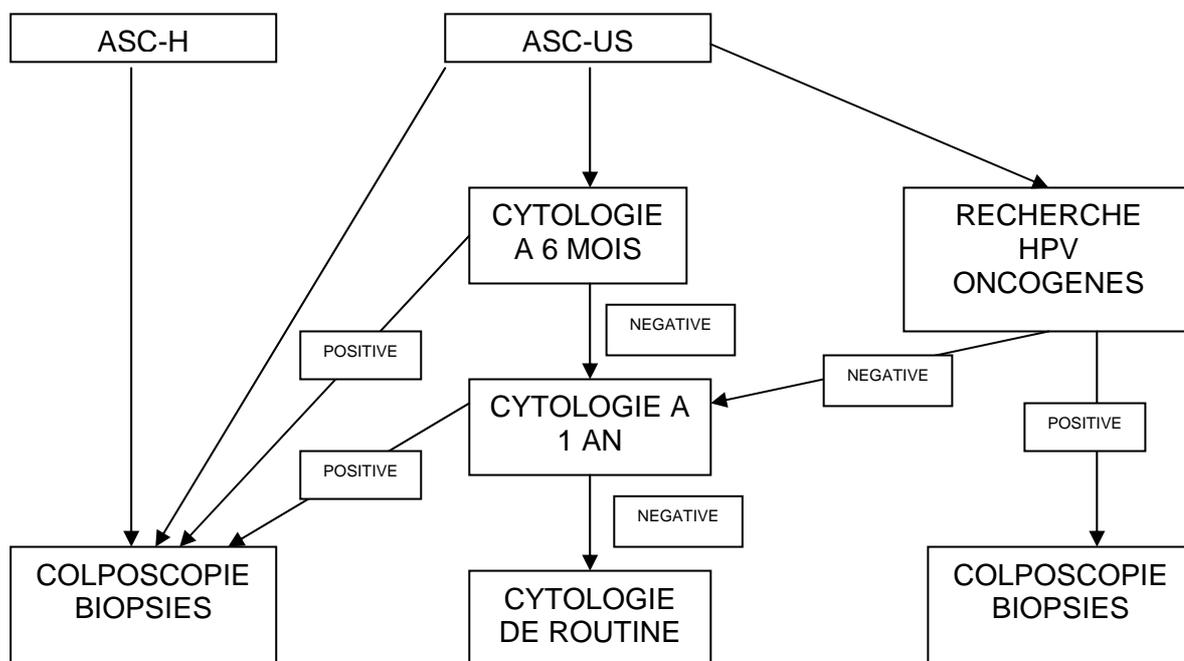
#### 2.1.5.1 Exploitation des résultats dans une stratégie diagnostique :

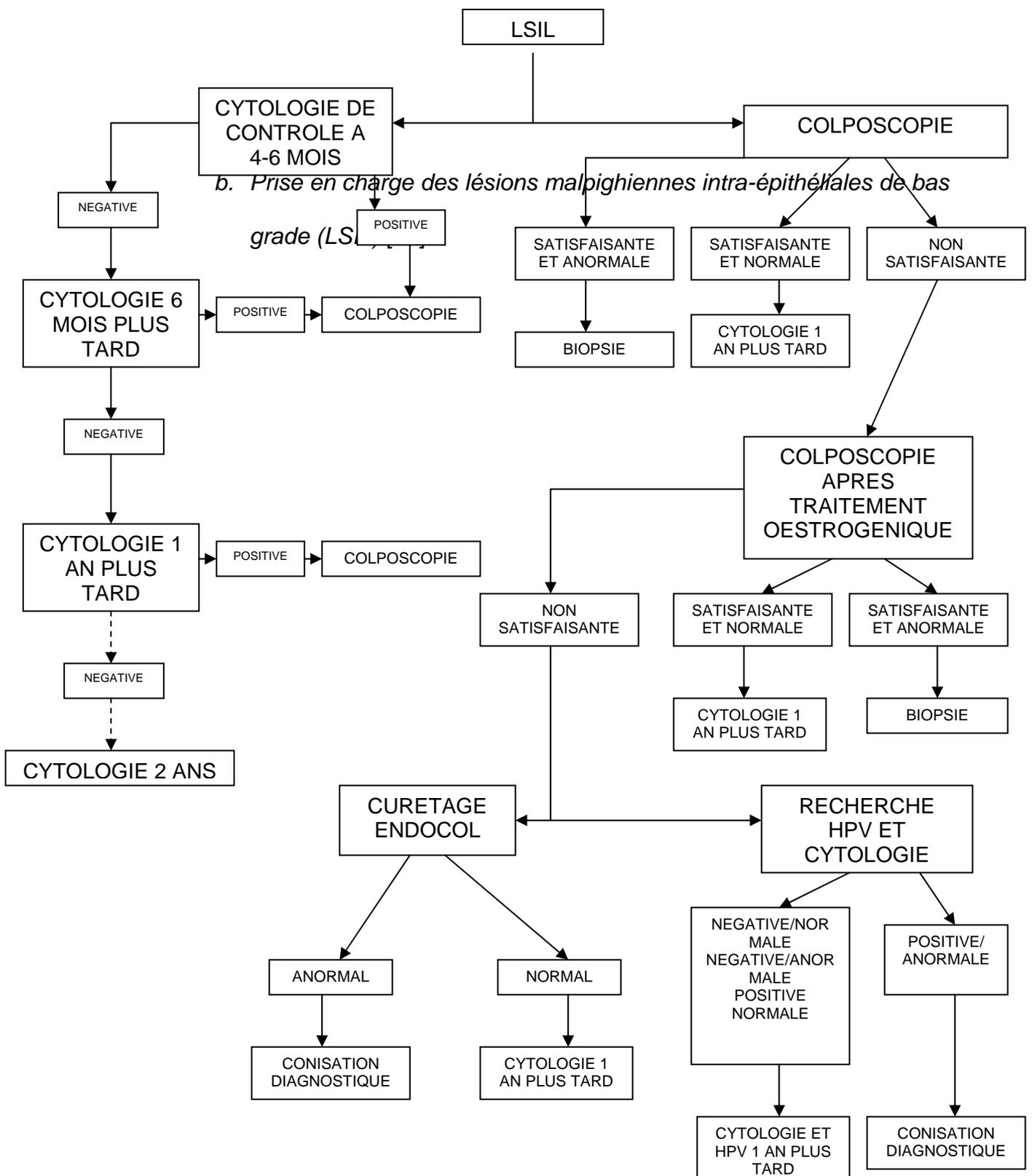
Quand on rapproche les résultats de frottis en fonction des tests HPV, on note que 10,6 % des femmes avec un frottis normal sont HPV positives [69], dans les sous-groupes, le taux est de 20.4% chez les femmes de 20 à 29 ans et 10% de 30 à 89 ans. Ce taux est de 76% dans les CIN et 86.2% dans les cancers du col. Le HPV de type 16 est plus fréquent chez les femmes plus jeunes.

2.1.5.2 Schémas diagnostiques incluant la colposcopie et les biopsies :

a. *Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ASC) :*

D'après l'HAS [89] :





*c. Prise en charge en cas de frottis avec des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) :*

Dans ce cas, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée. Il est inutile et dangereux de refaire un second frottis à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion [89].

Si la colposcopie n'est pas satisfaisante (absence d'observation de l'intégralité des lésions notamment vers le canal endocervical), une exérèse à visée diagnostique est indiquée.

*d. Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires*

Le système de Bethesda 2001 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires :

les atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) ;

- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;
- l'adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- les adénocarcinomes : endocervical, endométrial, extra-utérin ou d'origine non précisée ;
- les autres néoplasies malignes (qu'il faut préciser sur le compte-rendu cytologique).

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée (grade B). Si de plus les anomalies

des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;

- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie,

une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

La place de la recherche des HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

*e. Conduite diagnostique en cas de frottis anormal dans certaines situations*

- Chez la femme enceinte (voir chapitre suivant).
- Après la ménopause

La colposcopie après une préparation œstrogénique de 7 à 10 jours est l'examen de référence (grade C).

Si la colposcopie n'est pas satisfaisante du fait d'une sténose de l'orifice cervical ou d'une zone de jonction endocervicale non visible, une conisation diagnostique est indiquée (grade C).

- Patientes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Compte tenu de la fréquence des CIN chez les femmes séropositives pour le VIH et de la corrélation imparfaite entre histologie et cytologie, il faut recommander une colposcopie systématique devant toute anomalie cytologique chez les femmes VIH positives (grade B).

Ceci est particulièrement nécessaire en cas d'immunodéficience ou de lésions génitales externes. L'état actuel des connaissances ne permet pas de faire de recommandations particulières quant à la recherche du virus HPV pour le dépistage

des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade chez les patientes séropositives pour le VIH.

### 3 PROBLEMATIQUE DU DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS PENDANT LA GROSSESSE

La pratique de ce dépistage pendant la grossesse est encore un sujet de doute sur la façon de prendre en charge les patientes. Le médecin confronté à une patiente qui n'a pas été dépistée correctement craint de se retrouver devant un conflit d'intérêt entre l'enfant à venir et la mère. Beaucoup de médecins préfèrent le reporter au post-partum, mais cela ne devrait pas être fait car il y a un risque de perte de vue de la patiente et comme nous allons le voir, il n'y a pas de raison valable pour ce report.

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIE DES PATHOLOGIES DYSPLASIQUES DU COL DE L'UTERUS AU COURS DE LA GROSSESSE :

##### *3.1.1 Cancer du col*

D'après Hacker [90], le cancer du col survient 1 fois sur 34 au cours d'une grossesse. Trente pour cent des cancers du col surviennent chez des femmes en âge de procréer. Les estimations les plus récentes chiffrent cette association autour de 1,2 cancer du col pour 10000 grossesses [91]. Selon l'institut de veille sanitaire, en 2000, 189 cas de cancer du col de l'utérus ont été diagnostiqués au cours de la grossesse [92].

L'âge moyen de la première grossesse en France est de 29,4 ans, l'âge moyen des femmes chez qui l'on a diagnostiqué un cancer du col au cours de la grossesse est de 34 ans. Plus l'âge de la première grossesse recule, plus cette association est probable [93, 94]. La parité des femmes qui présentent cette association est légèrement plus élevée : 3,9 contre 3,2 pour les témoins, ce qui n'est pas significatif [95].

### 3.1.2 *Dysplasies du col :*

Depuis 20 ans, le nombre des lésions précancéreuses du col de l'utérus augmente chez les femmes jeunes, [96, 97] ce qui accroît la probabilité de retrouver ces lésions chez des femmes enceintes. De 1 à 5 % des frottis réalisés pendant la grossesse révèlent des anomalies (ce qui est comparable à la population générale), dont 1,2% de carcinomes invasifs. La répartition des lésions observées sur les frottis est variable en fonction des centres, mais semble superposable à celle de la période non gravide, avec une prédominance des lésions de bas grade [98] qui sont généralement de bon pronostic :

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

On ne note pas dans ces séries de progression des lésions de bas grade pendant la grossesse, on notera la série de Murta [99] qui trouvait 2% d'aggravation de ces lésions, d'une manière non significative. La régression spontanée de ces lésions est aussi fréquente qu'en dehors de la grossesse, soit environ dans 40 à 64% des cas [98, 99, 100]. Les lésions de signification indéterminée ne sont pas plus fréquentes, mais feront l'objet d'une prise en charge particulière sur laquelle nous reviendrons. Les lésions de haut grade restent stables au cours de la grossesse. Murta [99] et Ahdoot [100] trouvent une régression dans 30 à 70 % des cas tandis que Kaplan [98] n'a noté aucune régression des lésions en post-partum, bien au contraire : la persistance des lésions a été observée dans 89% des cas et dans 11% des cas une progression vers des lésions micro-invasives. L'incidence du carcinome in situ pendant la grossesse est de 0.15%, le taux de persistance de ces lésions est de 86% en post-partum [101].

Le mode d'accouchement ne semble pas avoir d'influence sur le devenir des lésions même si l'hypothèse selon laquelle des phénomènes de desquamation cervicale pendant l'accouchement par voie basse induisant des réparations pourrait stimuler l'immunité locale, était séduisante pour expliquer certaines régressions. [100, 102].

### 3.2 INFECTION HPV DU COL DE L'UTERUS AU COURS DE LA GROSSESSE :

La prévalence de l'infection HPV ainsi que la répartition entre les différents types sont identiques chez les femmes enceintes pour la plupart des auteurs [19, 103, 104, 105, 106].

Pour certains auteurs, elle serait plus élevée ou du moins les infections à HPV oncogènes seraient détectés avec une plus grande fréquence pendant la grossesse

[107, 108], pour Arena [109] le nombre de tests HPV positifs quel que soit le type augmente tout au long de la grossesse puis diminue en post-partum. Fife [107] avait constaté les mêmes variations et pour lui la grossesse pourrait être un état favorisant la réplication virale de manière transitoire, jusqu'à l'accouchement.

Globalement, on a peu d'arguments pour suspecter une incidence plus élevée des infections à HPV au cours de la grossesse si ce n'est que ces infections ont plus tendance à se produire chez des femmes de plus en plus jeunes et que la concordance avec une grossesse a plus de chance de se produire. On peut considérer que le dépistage de cette infection ne sera pas à priori biaisé du fait de la prévalence de la grossesse.

### 3.3 QUEL EST LE RETENTISSEMENT DE LA GROSSESSE SUR LES TESTS DE DEPISTAGE :

#### 3.3.1 *Frottis cervico-vaginaux et Colposcopie :*

Pendant la grossesse, les modifications physiologiques des glandes cervicales peuvent faire surestimer des lésions possibles (hyperplasie des glandes endocervicales, décidualisation avec des cellules à large noyau, aspects métaplasiques du fait de l'ectropion gravidique ou encore aspect de lésion de haut grade lié à des cellules trophoblastiques dégénérées). Un certain nombre d'études ont évalué les performances des frottis pendant la grossesse, pour la plupart, les taux de sur ou sous-estimation sont comparables à une population non-gravide [79], mis à part un taux légèrement plus élevé de ASCUS ou de lésions de bas grade dont l'évolution ne sera pas modifiée par la grossesse [98].

Par exemple, Cheng [110] a évalué l'acceptabilité du frottis cervico-vaginal sur 954 femmes enceintes et 1053 contrôles normaux et 1908 patientes de gynécologie.

Dans le groupe des femmes enceintes, tous termes confondus, le taux de LSIL était le plus bas et le taux de modifications potentiellement en rapport avec une infection était le plus haut ; cependant le taux global de frottis anormaux était le même dans les trois groupes. Au total la technique est restée satisfaisante tout au long de l'étude et l'auteur conclut que le frottis cervico-vaginal est un moyen de dépistage utile fiable et acceptable au cours de la grossesse quel que soit le terme. Ce moyen reste donc acceptable en tant que dépistage.

Siddiq [111] a évalué les performances de la colposcopie et des FCV pendant la grossesse : la colposcopie pratiquée au cours de la grossesse était en accord avec le diagnostic final dans 60% des cas, 68% si elle était pratiquée en post-partum. Cette concordance de diagnostic était de 58% en ce qui concerne les cytologies. Douvier [79] trouve des chiffres équivalents avec une meilleure visibilité de la zone de jonction du fait de la grossesse (visualisée dans 100% des cas). Michael s'est interrogé sur la fiabilité du frottis cervico-vaginal pendant la grossesse, et il retrouve un grand nombre de faux positifs après les contrôles à la biopsie (24% de résultats concordants), selon le reste de la littérature, la concordance cyto-histologique approximative varie de 58 à 86% [112]. Une étude réalisée récemment dans notre service retrouve un taux de concordance de 71% en cas de diagnostic final de CIN III [113].

Ces méthodes restent donc utilisables pendant la grossesse d'autant plus que la réalisation du frottis, de la colposcopie ou de biopsies du col ne posent généralement aucun problème [19].

### *3.3.2 Dépistage de l'infection par HPV :*

Les tests de dépistages ne sont théoriquement pas modifiés par la présence d'une grossesse. Cependant nous avons pu constater une certaine réticence de praticiens

à réaliser un prélèvement d'endocol avec une brosse jugée potentiellement traumatisante en cas de mauvaise utilisation. Cela pourrait modifier la quantité de cellules prélevées. Sur les premiers prélèvements inclus dans l'étude, le moyen de prélèvement était incertain (brosse ou spirale plastique) mais le laboratoire de virologie a constaté que dans les deux cas et sur tous les prélèvements le recueil était satisfaisant pour une évaluation fiable.

### 3.4 EXPLOITATION DE CES TESTS PENDANT LA GROSSESSE :

#### *3.4.1 Recommandations de l'ANAES [89] :*

« L'évaluation des anomalies cytologiques des femmes enceintes par une simple répétition des frottis apparaît insuffisante en raison de la trop faible concordance cyto-histologique (grade B). Il est donc nécessaire de réaliser une colposcopie et une biopsie qui permettent d'ailleurs dans la grande majorité des cas de différer le traitement après l'accouchement pour le réaliser dans de meilleures conditions (grade B).

Chez les patientes avec un CIN confirmé par la biopsie, un contrôle cyto-colposcopique est recommandé à 6-7 mois de grossesse. Une nouvelle biopsie dirigée est justifiée en cas d'aggravation du résultat cytologique ou de l'aspect colposcopique (grade B).

L'indication du traitement des lésions repose sur les résultats de la réévaluation cyto-colpo-histologique faite entre 6 semaines et 6 mois après l'accouchement (grade B).

La conisation est exceptionnellement nécessaire pendant la grossesse (grade B) : elle est indiquée au cours du premier ou du deuxième trimestre, en cas de discordance colpo-cyto-histologique, quand on ne peut éliminer avec certitude un cancer invasif. »

*3.4.2 En pratique : schémas diagnostiques incluant la colposcopie et les biopsies :*  
La période de grossesse comporte certaines particularités qu'il ne faudra pas négliger pour une prise en charge optimale. La surveillance du post-partum ne sera pas forcément de bonne qualité (80% de surveillance adéquate selon Boardman [114]) et il ne faut donc pas forcément reculer devant toute investigation, puisque nous avons vu que les moyens diagnostiques restent pour la plupart valables.

*a. Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ASC) et des lésions de bas grade (LSIL) :*

Le recours à la colposcopie pourra être assez facilement inséré dans le schéma diagnostique devant le risque de sous-estimation lésionnelle de 5 à 30% [115]. Cependant la sensibilité de la colposcopie est diminuée en cas de lésions de bas grade par rapport aux lésions de haut grade [114]. Hormis des constatations évocatrices, on préférera une attitude conservatrice avec un contrôle cytologique à 6 mois.

*b. Prise en charge des lésions glandulaires atypiques (AGC ou Atypical Glandular Cells) :*

Elles semblent être rares pendant la grossesse (0,26 % des cas). Elles recouvrent des lésions épithéliales squameuses dans 30 % des cas (les autres lésions étant de nature glandulaire bénigne) ce qui justifie leur surveillance en post-partum par colposcopie et répétition des frottis [116].

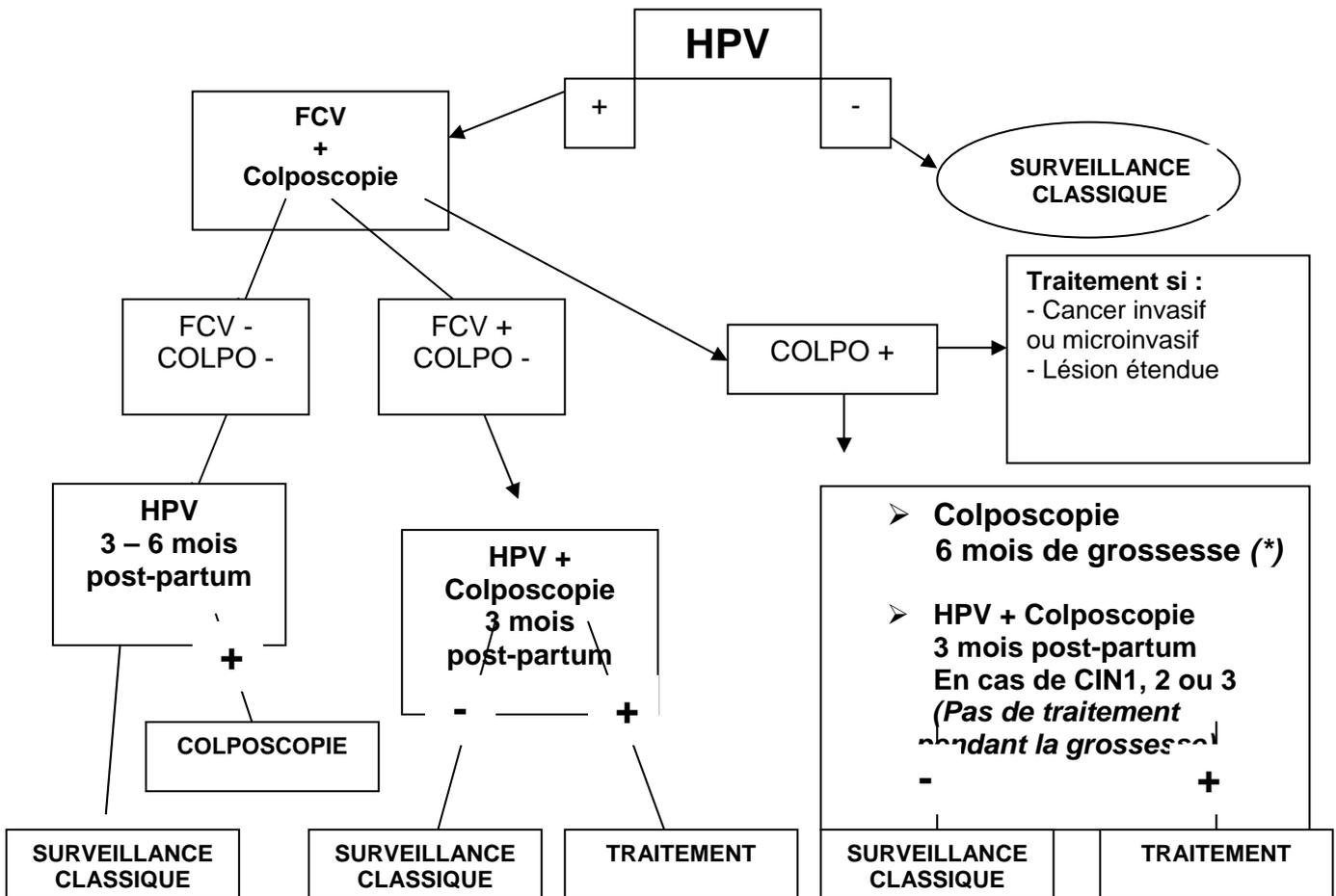
*c. Prise en charge lésions cytologiques de haut grade :*

Les lésions cytologiques de haut grade imposent une évaluation colposcopique lors de la grossesse [117]. La biopsie est alors incontournable à titre de diagnostic lésionnel initial et à titre de surveillance si jugée nécessaire d'après les aspects

colposcopiques [118, 79]. La corrélation entre les colposcopies et biopsies de surveillance et le diagnostic final est bonne et permet de différer la conisation au post-partum, ce qui est un but à atteindre (en l'absence d'évolution évidemment) compte tenu des risques importants de ce geste pour la grossesse et du taux important de lésions résiduelles (50% des cas) [101, 79, 119, 120]. Ce geste ne devra jamais être imposé car il reste discutable même pour les cas où l'invasion est fortement suspectée, car le délai à la fin de la grossesse (écourcée si nécessaire) ne semble pas être préjudiciable au pronostic maternel. Les cas de trachélectomie élargie en cours de grossesse restent marginaux et ne peuvent faire l'objet que d'une prise en charge exceptionnelle.

d. Prise en charge à partir d'une orientation diagnostique basée sur les tests HPV chez les femmes de plus de trente ans :

Il s'agit du schéma que nous avons décidé d'étudier au cours de notre étude (flow chart) :



## 4 PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE (PHRC)

### 4.1 DEFINITION D'UN PHRC :

Il s'agit d'un mode de financement des essais cliniques. Ce mode de financement peut être fait à différents niveaux :

#### *4.1.1 PHRC National :*

Pour bénéficier de ce financement il faut remplir les objectifs définis par des thématiques définies par la DHOS (direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins). Il y a 1 appel d'offres annuel, la sélection est faite par une commission nationale. Il s'agit de crédits ministériels pouvant monter jusqu'à 700000 euros.

#### *4.1.2 PHRC Régional :*

Pour bénéficier de ce mode de financement, il n'y a pas de thématique imposée contrairement au PHRC national. Il y a un appel d'offres annuel, la sélection des dossiers est faite par la DIRC. Une enveloppe globale est destinée à la DIRC, les crédits étant d'origine ministérielle.

On peut bénéficier des deux financements pour un même projet, mais on ne peut pas postuler aux deux types de PHRC la même année. Concernant notre étude nous avons obtenu un financement régional à hauteur de 40 000 euros. Nous avons aussi obtenu d'autres financements (voir plus loin).

### 4.2 CADRE ADMINISTRATIF ET LEGAL : [121]

Le développement d'un protocole institutionnel nécessite le passage par un certain nombre d'étapes. La conception du projet peut tout d'abord être assistée par la cellule de promotion à la recherche clinique avant soumission. Ensuite le projet est soumis au comité scientifique de la DRRC pour expertise. Le CHU peut alors se porter promoteur. L'étape suivante concerne l'obtention des autorisations et assurances (CCPPRB, etc.) qui sont souscrites par la cellule de promotion. L'aspect scientifique du projet peut démarrer avec le concours de la cellule de recherche pour le monitoring de la réalisation de l'essai, le recueil de données, l'analyse des résultats et la ou les publications.

#### 4.3 PROMOTEUR :

##### *4.3.1 Définition :*

Conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne. En ce qui nous concerne, le promoteur est le CHU de Nantes.

##### *4.3.2 Rôles :*

###### 4.3.2.1 Assurance de la qualité et contrôle de la qualité :

Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées,

que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux présentes bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur. Le promoteur s'assure également de l'accord écrit des personnes se prêtant à la recherche en vue de l'accès aux données individuelles les concernant et strictement nécessaires à ces contrôles. Le contrôle de la qualité doit être mis en œuvre à toutes les étapes du traitement des données pour garantir que celles-ci sont fiables et ont été traitées correctement.

#### 4.3.2.2 Compétences d'ordre médical

Le promoteur désigne une personne justifiant d'une compétence médicale appropriée et facilement joignable pour prodiguer des conseils sur des questions ou des problèmes d'ordre médical relatifs à la recherche. Si nécessaire, un ou plusieurs experts extérieurs peuvent être désignés à cet effet. Cette personne n'assume en aucun cas les responsabilités incombant aux promoteurs et à l'investigateur.

#### 4.3.2.3 Conception de la recherche

Le promoteur fait appel à des personnes présentant les compétences appropriées (par exemple : biostatisticiens, personnes compétentes en pharmacologie clinique, médecins), à toutes les étapes du déroulement de la recherche, de la conception du protocole et des cahiers d'observation à la planification de l'analyse des résultats, jusqu'à l'analyse elle-même et la rédaction des rapports intermédiaires et finaux de la recherche.

#### 4.3.2.4 Gestion de la recherche, traitement des données et archivage

Le promoteur fait appel à des personnes présentant les compétences appropriées pour

superviser le déroulement général de la recherche, recueillir, traiter et vérifier les données, effectuer l'analyse statistique et rédiger le(s) rapport(s). Si les données de la recherche biomédicale font l'objet d'un traitement informatisé ou sont gérées par des systèmes informatisés, le promoteur s'assure et documente le fait que les systèmes informatisés utilisés dans la recherche sont conforme(s) aux exigences qu'il a établies en matière d'intégrité, d'exactitude, de fiabilité des données et de respect des performances attendues (c'est-à-dire la validation) Si les données sont transformées en cours de traitement, il doit toujours être possible de comparer les données et observations originales et les données après transformation. Le système utilisé par le promoteur pour identifier les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas présenter d'ambiguïté et doit permettre une identification de toutes les données recueillies pour chacune de ces personnes, tout en préservant la confidentialité des informations relatives à ces personnes et dans le respect de la loi n°78-17 modifiée. Le promoteur conserve tous les documents et données relatifs à la recherche, qui lui sont spécifiques et qui sont listés au chapitre 8 de la présente décision, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### 4.3.2.5 Sélection des investigateurs et information des parties concernées

Le promoteur est responsable de la sélection du ou des investigateurs. Il s'assure que chaque investigateur possède la compétence appropriée et qu'il dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. Il s'assure également de la disponibilité de l'investigateur pour conduire correctement la recherche envisagée. Le cas échéant, le promoteur s'assure de la validité de l'autorisation

prévue par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, délivrée au lieu de recherches, au regard de la recherche qu'il entend réaliser. Le promoteur obtient de la part du ou des investigateurs qu'ils s'engagent à :

- conduire la recherche conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et au protocole tel qu'approuvé par le CPP et par l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives ;
- respecter les procédures concernant le recueil et la transmission des données de la recherche ;
- permettre le suivi, le contrôle de qualité et l'audit de la recherche ;
- conserver les documents essentiels relatifs à la recherche jusqu'à ce que le promoteur informe le ou les investigateurs que cela ne sera plus nécessaire.

Le promoteur et l'investigateur signent le protocole, ou un autre document, afin de confirmer cet accord.

Lorsque des analyses de biologie médicale sont prévues dans le cadre d'une recherche biomédicale, les éléments du protocole relatifs aux examens de laboratoire sont établis conformément aux dispositions législatives et réglementaires et en particulier l'arrêté du 26 novembre 1999 modifié relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. De plus, avant le début de la recherche, il est conseillé au biologiste de rédiger un document général concernant l'ensemble de la méthode analytique, les modalités du contrôle de qualité, celles de l'expression et de la transmission des résultats. Ce document général doit être transmis au promoteur et à l'investigateur.

#### 4.3.2.6 Répartition des tâches et des obligations

Avant de commencer une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, le promoteur définit, établit et répartit les tâches et obligations relatives à cette recherche.

- a. *Indemnité versée aux personnes qui se prêtent à la recherche et à leurs ayants-droit et indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour ces personnes*

Le promoteur souscrit une assurance, dans les conditions prévues à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants-droit. Les contrats d'assurance souscrits par le promoteur sont conformes aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et notamment les articles R.1121-5 à R.1121-10 du code de la santé publique. Le promoteur ne verse aucune contrepartie financière directe ou indirecte aux personnes qui se prêtent à l'essai, hormis le remboursement des frais exposés et le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies, conformément aux dispositions de l'article L.1121-11 du code de la santé publique.

#### 4.3.2.7 Accès aux données

Le promoteur s'assure que le protocole ou tout autre accord écrit précise que les investigateurs mettent les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit d'une recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique.

#### 4.3.2.8 Informations relatives à la sécurité et aux faits nouveaux

Le promoteur respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur concernant la transmission aux investigateurs, au CPP concerné et à l'AFSSAPS de tout fait nouveau et de toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

#### 4.3.2.9 Déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux

Le promoteur déclare les suspicions d'effets indésirables et les faits nouveaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (prévues notamment à l'arrêté 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain). Le promoteur transmet à l'AFSSAPS et au CPP concerné un rapport de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles, conformément aux dispositions de l'article R.1123- 53 du code de la santé publique et à l'arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu de ce rapport de sécurité.

#### 4.3.2.10 Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring)

Objectifs : Les objectifs du monitoring sont de vérifier que :

- a) les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont assurés ;
- b) les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents source ;
- c) la recherche est conduite en accord avec le protocole en vigueur, les présentes bonnes pratiques cliniques et les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les moniteurs sont dûment mandatés par le promoteur. Fonctions du moniteur

En accord avec les exigences du promoteur, le moniteur s'assure que la recherche est conduite correctement et fait l'objet d'une documentation appropriée, en menant les activités suivantes chaque fois que cela est pertinent et nécessaire pour la recherche et le lieu de recherches : il assure la liaison entre le promoteur et l'investigateur ; il vérifie que les compétences de l'investigateur et du personnel ainsi que les ressources allouées à la recherche sont appropriées et qu'elles le restent pendant toute la durée de la recherche. Il vérifie que les installations, y compris les laboratoires, et le matériel sont adéquats pour réaliser la recherche correctement et en toute sécurité pendant toute la durée de celle-ci ; il vérifie que l'investigateur respecte le protocole en vigueur ; il vérifie que le consentement libre, éclairé et écrit a été obtenu pour chaque personne qui se prête à la recherche, préalablement au début de la recherche conformément aux dispositions législatives en vigueur ;

#### 4.3.2.11 *Audit*

L'objectif d'un audit par le promoteur ou pour son compte, est d'évaluer, indépendamment des activités de suivi de la recherche ou de contrôle de qualité, les conditions de la réalisation de la recherche, la pertinence et l'efficacité des systèmes utilisés dans le cadre de cette recherche, ainsi que le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées applicables à la recherche, des présentes bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### 4.3.2.12 Non-conformité

Le non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des présentes bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur, un membre du personnel du

promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de l'essai doit conduire rapidement à la mise en oeuvre des mesures appropriées par le promoteur. Si une déviation grave, répétée ou délibérée de la part d'un investigateur ou d'une autre personne impliquée dans la recherche, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou aux présentes bonnes pratiques cliniques est décelée à l'occasion du suivi de la recherche, du contrôle de qualité ou d'un audit, le promoteur met un terme à la participation de cette personne à la recherche. Le promoteur informe l'AFSSAPS lorsque la recherche est arrêtée temporairement ou définitivement dans un lieu de recherches par celui-ci en raison de déviations susceptibles de porter atteinte à la fiabilité des données de cette recherche ou susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

#### 4.3.2.13 Rapport final de la recherche

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, le promoteur établit et signe, avec l'investigateur, et en cas d'essai multicentrique, si cela est prévu par le protocole, avec tous les investigateurs ou à défaut avec l'investigateur coordonnateur un rapport final conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (article R.1123-60 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 mai 2006).

#### 4.4 AUTRES ASPECTS FINANCIERS :

##### *4.4.1 Compléments budgétaires*

Pour financer une étude, on peut aussi participer à un appel d'offres internes. En 2006, il y a eu un seul appel. Les crédits sont alloués par la DRRC avec des budgets ne pouvant excéder 20000 euros par étude.

Un projet peut aussi être soumis pour validation à la DRC à tout moment sans demande de financement.

Les compléments de financement peuvent aussi être demandés indépendamment de l'obtention de PHRC en participant à des appels d'offres privés. En ce qui concerne notre projet, nous avons fait des demandes complémentaires auprès de la Ligue Contre le Cancer de Loire-Atlantique (à hauteur de 30000 euros). Une demande complémentaire est en cours auprès de la Ligue Nationale Contre le Cancer (40000 euros manquants).

4.4.2 Ventilation du budget :

NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	2005	2006	2007	Total en K€
<b>DEPENSES DE PERSONNEL</b>					
Promotion (*)	Attachée de recherche clinique	3500	3500	3500	10.5
Personnel médical	Vacations gynécologues	1700	1700	1700	5.1
	Vacations anatomopathologistes	1700	1700	1700	5.1
Personnel non-médical	Attachée recherche clinique	8750	8750	8750	26.25
	TEC Virologie	14000	14000		28
<i>Sous-total (1)</i>		29650	29650	15650	74.95
<b>DEPENSES MEDICALES</b>					
Petit matériel médical	Brosses Scrinet	203	203		0.406
Fournitures de laboratoires	Anapath Virologie	9000 4942	9000 4942		18 9.884
Réactifs de laboratoire	Milieu de Transport	44	44		0.088
<b>DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES</b>					
Petit hôtelier	CRF	500	500		1
Papeterie					
Maintenance et réparation					1.2
Assurances		1200			
Missions		1700	500		2.2
<b>DEPENSES FINANCIERES</b>					
Frais financiers (mat. médical)					
Charges exceptionnelles					
Amortissements					
Frais de gestion		2276	2217	782	5
<i>Sous-total (4)</i>		2276	2217	782	5
<b>TOTAL (1)+(2)+(3)+(4)</b>		47816	47816	16432	110

## 5 ÉTAPES DE LA MISE EN PLACE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE EVALUANT LE DÉPISTAGE DES HPV ONCOGENES AU COURS DE LA GROSSESSE

L'objet de ce travail de recherche épidémiologique est d'évaluer l'application d'une nouvelle stratégie de dépistage des lésions précancéreuses du col utérin (CIN) dans une population non sélectionnée et captive, celle des femmes enceintes de plus de 30 ans.

Le choix de cette population découle du fait que, comme nous l'avons vu, la principale difficulté dans le dépistage du cancer du col de l'utérus est le recrutement des patientes. La survenue d'une grossesse est pour la quasi-totalité des femmes en France synonyme de consultation gynécologique, par souci de bon suivi à titre purement médical ou pour pouvoir bénéficier des prestations sociales. Ce point de passage systématique est donc une aubaine pour les dépistages comme l'est le service militaire pour les hommes.

### 5.1 DONNEES DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'analyse des données de l'épidémiologie nous a donc montré que les femmes qui sont le plus à risque de développer des lésions précancéreuses ont des caractéristiques sociales qui les prédisposent aussi à ne pas avoir de suivi médical satisfaisant dans la mesure où elles sont le plus susceptible de ne pas participer aux dépistages organisés. Pour tenter de remédier au moins partiellement à ce problème, notre étude va donc se concentrer plus particulièrement sur deux points : d'une part il faut trouver un test de dépistage le plus fiable possible, et surtout réalisable de la

manière la plus simple pour qu'il soit pratiqué par le plus grand nombre de soignants ; d'autre part parvenir à identifier les patientes qui ont le plus de chances de tirer le plus de bénéfices de ce dépistage et apprécier leur réponse à cette technique de dépistage. Nous avons choisi le moment de la grossesse chez les femmes de plus de trente ans et le dépistage de l'infection génitale par HPV pour mettre à l'épreuve nos possibilités d'y parvenir.

## 5.2 PRINCIPES DE MISE EN PLACE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE :

La mise en place d'une étude capable de nous donner des informations utiles et exploitables pour le futur nécessite que l'on respecte un certain nombre de principes.

### 5.2.1 *Qualité de données :*

D'après Karr [122], la qualité d'une donnée statistique est l'ensemble de ses paramètres qui feront que cette donnée sera exploitable d'une manière efficace, économique et rapide pour informer et évaluer des prises de décision. Ces différents paramètres comprennent l'accessibilité des données ; pertinence de leur choix, opportunité de les observer, connaissances déjà disponibles sur ces données, capacités des observateurs à les appréhender, domaine de connaissance et notion de coût.

Ces différentes caractéristiques des données seront les principaux points d'influence de la valeur finale d'une analyse statistique. L'auteur relate les différentes conséquences possibles d'une mauvaise qualité de données dans différents secteurs, mais nous nous attarderons uniquement sur le cas de notre étude. Le point de départ de celle-ci est justement la mauvaise qualité des données sur

l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus. Nous avons vu dans les différents programmes de dépistage de cette pathologie que le principal écueil était le recrutement de toute une catégorie de patientes qui ne se sont pas présentés ou n'ont pas répondu aux invitations à venir pratiquer un frottis. On peut dire aujourd'hui que la principale raison pour laquelle on doit déplorer des cas de cancer du col est l'ignorance que l'on a du statut « dysplasique » de la totalité des femmes en période d'activité génitale, donc l'augmentation de la qualité des données concernant le col de ces femmes devrait permettre de diminuer l'incidence de cette pathologie.

#### 5.2.2 Cadre légal :

Cette étude est régie par le code de santé publique [123] :

Article L1121: principes généraux ; article L1122 : information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement ; article L1123 : comités de protection des personnes et autorité compétente ; Article L1125 dispositions particulières à certaines recherches.

Remarque : article L1121-5

*«Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :*

*- soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*

*- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre*

*catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »*

Dans notre cas, nous respectons les deux conditions. Le bénéfice est individuel et direct puisque les patientes bénéficient d'un point de dépistage qui ne peut pas être inutile compte tenu de l'absence quasi totale de dépistage par typage HPV d'une manière systématique et de l'accroissement de sensibilité de dépistage que cela apporte à ces patientes, plus particulièrement si elles ne sont pas à jour dans le dépistage par frottis. Les risques encourus sont faibles. La recherche ne peut être faite de manière équivalente chez une autre population puisque qu'il s'agit de la validité et de l'efficacité d'un test de dépistage au cours de la grossesse et susceptible d'être modifié par celle-ci.

### *5.2.3 Règles de bonne pratique clinique : [124]*

Les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) des recherches, mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique et à l'arrêté du 23 avril 2004, ont pour but de concourir à la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité des résultats de ces recherches. Ces règles de bonnes pratiques cliniques s'appliquent à l'ensemble des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain et qui sont par définition des recherches interventionnelles conformément aux articles L.1121-1 et R.1121-1 du code de la santé publique, et réalisées en France. Ces règles s'appliquent également, conformément aux dispositions de l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004, aux essais cliniques réalisés en France dont les données sont jointes à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique. Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble

d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Le respect de ces bonnes pratiques cliniques garantit la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à ces recherches et la préservation de leur anonymat ainsi que la crédibilité (intégrité, authenticité, vérifiabilité) et la précision des données et des résultats de ces recherches. La présente décision tient compte des dispositions de la note explicative européenne relative aux bonnes pratiques cliniques (ICH E6, CPMP/ICH/135/95 « Note for guidance on good clinical practice ») auxquelles renvoie le considérant n°8 de la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005. Ces règles de bonnes pratiques cliniques sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne appelée à collaborer à des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

### 5.3 JUSTIFICATION DE L'ETUDE PAR TYPAGE HPV : LA POSITION DE L'ANAES [125] :

#### 5.3.1 Étude des critères définis par l'OMS pour évaluer l'intérêt d'un dépistage

##### *a. Le cancer du col de l'utérus est un problème important de santé publique.*

L'incidence du cancer du col a diminué depuis la mise en place du frottis cervico-utérin. Il reste au huitième rang des cancers de la femme en France avec, en 2000, une incidence de 3 400 cas et une mortalité de 1 000 femmes par an.

##### *b. L'histoire naturelle de la maladie est connue.*

L'histoire naturelle du cancer du col est un processus lent. L'association entre l'HPV et le cancer du col est bien établie. Les critères de causalité (force de l'association, stabilité, spécificité, relation temporelle, plausibilité biologique et travaux expérimentaux) ont été appliqués au cas d'HPV et cancer du col. Les HPV type 16 et 18 ont été classés agents carcinogènes par l'OMS et l'IARC (International Agency for Research on Cancer), et d'autres types dits à « haut risque » ont été identifiés. L'impact de la charge virale sur le risque d'évolution des lésions cytologiques est probable mais reste en cours d'étude.

##### *c. Facteurs de risque permettant de sélectionner la population.*

L'infection est transmissible par contact sexuel ; la prévalence de l'HPV diminue à partir de 30 ou 35 ans, la plupart des infections étant transitoires en particulier chez la femme jeune ; la persistance de l'infection par un HPV à haut risque est le facteur de risque majeur d'évolution vers un cancer. Le rôle des cofacteurs dans la dynamique de l'infection et dans l'évolution des lésions précancéreuses (parité, contraception orale, tabagisme, co- infection, etc.) fait l'objet de travaux en cours.

*d. Prise en charge de la maladie :*

La découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin conduit à une démarche de surveillance ou de diagnostic qui guide les choix thérapeutiques des lésions précancéreuses et des cancers. En 2004, il n'y a pas de traitement de l'infection à HPV. Des vaccins sont en développement.

*e. Le test de dépistage du génome des HPV est disponible.*

La recherche d'HPV est réalisée par des techniques de biologie moléculaire, sur un prélèvement réalisé en plus du frottis cervico-utérin conventionnel, ou à partir du liquide résiduel d'un frottis en milieu liquide. Des tests diagnostiques utilisant l'hybridation moléculaire [Hybrid Capture® 2 (HC 2)] ou la PCR sont disponibles. Le test HC 2 est commercialisé et simple d'utilisation ; il détecte un ensemble de virus à haut risque. La PCR permet le typage viral ; la commercialisation d'une trousse est prévue en 2004 ; les conditions d'utilisation de la PCR en routine doivent être définies. Les essais réalisés en situation de dépistage primaire et ayant corrigé le biais de vérification montraient que la sensibilité du test HPV pour la détection des ASC-US et des HSIL variait respectivement de 88 à 98 %, et de 96 à 100 % alors que la sensibilité du frottis variait respectivement de 42 à 78 % et de 60 à 86 %. La spécificité du test HPV variait pour la détection des lésions ASC-US et HSIL de 72 à 96 % et de 16 à 87 % respectivement, la spécificité du frottis variait de 82 à 98 % (seuil ASC-US) et de 89 à 99 % (seuil HSIL). Au total, il semble que la sensibilité du test HPV soit supérieure à celle du frottis mais la spécificité est inférieure.

*f. Conditions de mise en œuvre d'un programme de dépistage :*

Aucune étude ne permet en 2004 de justifier la mise en œuvre d'un programme de dépistage par le test HPV seul à la place du frottis. L'utilisation du test HPV associé au frottis cervico-utérin a une valeur prédictive négative élevée, proche de 100 %, qui

permettrait peut-être d'élargir l'intervalle entre les tests, mais aucune étude comparative n'a évalué la performance des tests répétés à différents intervalles. L'évaluation de l'efficacité du programme de dépistage du cancer du col devra prendre en compte le rythme et le délai entre les tests, ainsi que le taux de couverture dans le contexte français. L'impact psychologique sur la qualité de vie de la mise en œuvre d'un test de dépistage reposant sur un test qui révèle une infection sexuellement transmissible et potentiellement à risque de cancer n'a pas été évalué.

*g. Évaluation économique :*

En 2003, il n'existe pas d'étude médico-économique française. La littérature anglophone ne permet pas de promouvoir un dépistage fondé sur la seule recherche de l'HPV. Elle montre, en revanche, que l'association de la recherche d'HPV avec un frottis peut présenter un rapport coût efficacité favorable sous certaines conditions de performance du test et de délai de transition entre l'infection à HPV et la lésion. Il n'existe pas d'étude qui permette de définir ces conditions pour la France. Une modélisation économique fournirait ces éléments et permettrait d'estimer le coût global de l'adjonction du test HPV (cotation B180) à un frottis (cotation B55).

*h. Recommandations existantes :*

Seule la Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis) a approuvé l'utilisation du test HPV en association au frottis cervico-utérin dans le dépistage primaire du cancer du col : il est réservé aux femmes de plus de 30 ans et ne doit pas être répété à un intervalle inférieur à 3 ans en cas de résultats négatifs de la cytologie et du test HPV. L'American Cancer Society (ACS) et des experts européens (Eurogin) ont proposé le test HPV en association au frottis chez les femmes de plus de 30 ans. Les

algorithmes de prise en charge en fonction des résultats des tests reposent sur des avis d'experts. Aucun consensus n'a été établi par les autorités officielles.

Les évaluations réalisées par les agences anglaises comme le National Institute for Clinical Excellence (NICE) et canadiennes comme le Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) concluaient que le rapport coût-résultat du test HPV en situation de dépistage et couplé à la cytologie devait être étudié dans le contexte national.

*i. Études en cours :*

Trois essais randomisés sont en cours :

- au Royaume-Uni : cytologie en milieu liquide et test HPV avec randomisation sur l'exploitation du test HPV ; le critère principal est l'incidence des CIN 3 au frottis de dépistage à 3 ans ; une étude de l'impact psychologique ainsi qu'une évaluation économique seront réalisées ;
- au Canada : comparaison de la cytologie conventionnelle et du test HPV avec évaluation des performances des tests, le sujet étant son propre témoin, et évaluation économique ;
- en Italie : comparaison du frottis conventionnel et du frottis en milieu liquide associé à un test HPV et évaluation de la sensibilité et de la spécificité du test HPV par rapport aux frottis.

Différents algorithmes de prise en charge sont suivis selon les résultats des tests. La fin prévue de ces essais est estimée à 2005 à 2007 selon les études. Des études de cohortes sont en cours en France et à l'étranger. La durée de suivi atteint 6 à 10 ans.

### 5.3.2 Avis des experts du groupe de travail et de lecture

La plupart des experts considèrent que le dépistage par le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié. Dans le futur, le test HPV pourrait peut-être permettre de trier les femmes devant bénéficier de la cytologie.

L'utilisation du test HPV associé au frottis en première intention fait l'objet d'un débat :

- une majorité d'experts estime que l'introduction de ce test pour le dépistage primaire est prématurée (21/39 réponses) ou non justifiée (4/39 réponses) : de nombreuses inconnues persistent en termes d'efficacité (baisse de l'incidence du cancer du col), de modalités de prise en charge des femmes (en particulier en cas de cytologie normale et de test HPV positif), d'impact sur les pratiques et d'impact psychologique ; elle n'est pas prioritaire par rapport à une optimisation du dépistage actuel et doit être évaluée dans un modèle médico-économique adapté au contexte français (épidémiologie de l'HPV par tranche d'âge, et en fonction des lésions cytologiques, pratiques du dépistage et des modalités de prise en charge) ; la comparaison des tests Hybrid Capture® 2 et PCR serait nécessaire ;
- les experts qui soutiennent le test HPV associé au frottis en première intention (13/38) considèrent majoritairement que le test HPV devrait être proposé aux femmes de plus de 30 ans : la sensibilité supérieure du test HPV et la valeur prédictive négative élevée de l'association des 2 tests permettent dès à présent d'améliorer la prise en charge des patientes [diagnostic des lésions précancéreuses plus précoce chez des femmes ayant une cytologie normale, intervalle de 3 ans entre les tests en cas de résultats négatifs (recommandation actuelle pas toujours appliquée)] ; des algorithmes de prise en charge ont été proposés par les experts.

### *5.3.3 Conclusions et perspectives :*

Le test de détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. En France, en 2004, la place exacte du test en première intention reste à déterminer :

- le test HPV associé au frottis offre des perspectives prometteuses : le bénéfice médical et économique devra être réévalué après le résultat des essais randomisés et des études de cohortes en cours, et la réalisation d'un modèle coût-efficacité ;
- le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié : c'est une hypothèse à évaluer à plus long terme.

L'opportunité d'utiliser ce nouveau test dans le cadre du dépistage devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du dépistage actuel dans l'optique d'une meilleure couverture. Dans la perspective d'une mise en œuvre future de ce test, des prérequis seront indispensables : confirmation de la population cible, algorithmes de prise en charge, définition des conditions techniques et des modalités du contrôle de qualité, formation des professionnels et information des patientes, évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles.

## 5.4 CHOIX DU TYPE D'ETUDE :

### *5.4.1 Caractère descriptif de l'étude :*

Cette étude cherche à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une technique de dépistage qui n'a jamais été utilisée auparavant pour cette pathologie. Le test est connu et correctement évalué sur le plan épidémiologique (voir la partie concernant

les tests) mais son utilisation au cours de la grossesse ne l'est pas. Il s'agit par ailleurs de développer une technique de dépistage nouvelle pour cette pathologie (le choix du moment de la grossesse). Deux possibilités se présentent dans ce cas : soit une évaluation analytique en comparant ce type de dépistage à un autre soit une observation descriptive du déroulement du procédé. Nous avons choisi la deuxième possibilité car elle permet une ouverture sur un plus grand nombre d'évènements rattachés à l'évaluation du critère principal (que nous avons réunis sous le terme de critères secondaires). En effet, une étude analytique implique que le promoteur de l'essai ait une idée ou au moins une arrière-pensée si son idée directrice n'est pas clairement affirmée, et qu'il mette cette idée à l'épreuve. Seulement il se prive de l'intégration des faits inattendus même si il peut toujours les observer. Notre étude va nous permettre en plus de vérifier que l'on peut dépister le cancer du col de l'utérus pendant la grossesse d'observer la réaction des investigateurs et des patientes au déroulement de ce dépistage. L'épidémiologie des dépistages (cf.) nous a appris que le but de tout dépistage est l'éducation de la population. Cette éducation nécessite le recrutement, la communication et la compréhension entre dépisteur et dépisté ; notre étude veut avoir la possibilité d'observer tous ces paramètres de la plus haute importance parallèlement au relevé des tests de dépistage en eux-mêmes.

#### *5.4.2 Choix de la population :*

La population de femmes enceintes a été choisie pour son aspect captif. Cependant elle pose le principal problème de la sélection du fait du lieu de dépistage : les patientes consultant au CHU ne sont pas forcément strictement représentatives de la population générale des femmes enceintes : le CHU de Nantes assure 22% des naissances sur le département Loire-Atlantique [126]. Si on part du principe (et il

faudra malheureusement parler de principe dans ce domaine car le secteur privé ne fait que très rarement l'objet d'études) que les populations les moins favorisées consultent plutôt au CHU pour le suivi d'une grossesse normale, les femmes enceintes que nous allons observer présentent alors un facteur de risque en ce qui concerne l'infection HPV. Ceci représente donc un biais de sélection des patientes à l'origine qui pourrait augmenter artificiellement l'incidence observée et donc fausser les résultats du dépistage du fait des retentissements que cela aurait sur les valeurs prédictives. Ce paramètre est observé dans l'étude car le questionnaire du cahier d'observation comporte une partie réservée à l'appréciation de la catégorie socioprofessionnelle ainsi que de la situation sociale particulière de la patiente (situation maritale, enfants à charge). Cependant, il n'est pas contrôlable compte tenu du mode de recrutement et de l'absence de donnée disponible sur le profil épidémiologique des patientes qui ne consultent pas au CHU. Il faut ajouter à ce biais de recrutement des patientes incluse dans l'étude un biais de sélection : les patientes ayant les pathologies obstétricales les plus à risque ou ayant un déroulement pathologique peuvent être transférés au CHU depuis les autres CH ou depuis le secteur privé. Inversement le CHU peut transférer pour raison de disponibilité des grossesses de déroulement à priori normal dans le secteur privé de la ville. Ce n'est pas non plus contrôlable et il faudra en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Ces différents biais ont une importance particulière quand on considère que les patientes de niveau social généralement plus élevé (comme c'est le cas pour le secteur privé) sont à priori à risque moins élevé de pathologies en rapport avec HPV, mais elles ne sont pas forcément les patientes qui seront le mieux suivies en question

de dépistage de pathologie cancéreuse (voir chapitre sur les caractéristiques des patientes échappant au dépistage).

## 5.5 OBSERVATION DE LA POPULATION :

### 5.5.1 Détermination des paramètres d'observation :

Les paramètres étudiés se répartissent en plusieurs catégories :

- Évaluation de la patiente : état civil, situation sociale, profil médical.
- Évaluation de la grossesse en cours : détermination des paramètres de cette grossesse : antécédents obstétricaux, parité, gestité, terme, déroulement ; évaluation du caractère potentiellement pathologique.
- Évaluation de la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus chez cette patiente : nombre de frottis effectués, etc.
- Examen gynécologique : recherche d'éléments pathologiques à priori devant modifier la prise en charge voire exclure la patiente de l'étude.
- Réalisation des prélèvements, remarques des investigateurs et/ou des patientes sur la réalisation.
- Relevé de prise en charge de pathologie dépistée (colposcopie, anatomopathologie, traitement éventuel).
- Évaluation de l'impact du protocole sur les patientes : en fin d'étude, nous avons demandé aux patientes si elles se souviennent avoir participé à une étude, si elles se rappellent le but de ce dépistage et si elles en connaissent les modalités ultérieures en fonction des résultats. Nous cherchons ainsi à évaluer l'impact de ce dépistage en termes d'information sur le dépistage du cancer du col de l'utérus d'une manière générale.

- Relevé de la survenue d'événement indésirable grave.

### 5.5.2 Documents en rapport avec l'observation :

#### a. Protocole :

Conformément à l'article R.1123-20 du code de la santé publique, document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche. Le terme protocole s'applique au protocole initial et aux amendements apportés à celui-ci.

Le protocole (voir annexes) est disponible pour tous les investigateurs et résumé dans la feuille d'information remise aux patientes.

#### b. Feuille d'information aux patientes et recueil de consentement éclairé :

« Manifestation libre, éclairée et écrite de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L.1122-1 du code de la santé publique, ainsi que les documents afférant à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L.1122-2 du code de la santé publique. » [124].

Deux parties constituent ce document (voir annexes). La première (2 pages) comporte les mentions légales relatives à la participation à l'étude, la deuxième (une page) est le formulaire de recueil de consentement. Cette dernière partie est remplie par la participante en présence de l'investigateur qui la gardera pour la transmettre avec le cahier d'observation.

#### c. Cahier d'observation

- *Définition* : Document quel que soit son support (par exemple support papier, optique, magnétique ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les

informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche et devant être transmis au promoteur [124].

- *Physionomie du cahier d'observation (voir annexes) :* le cahier comporte les mentions légales indispensables à tout essai clinique. Les données concernant le coordinateur et le promoteur sont clairement identifiables pour pouvoir joindre plus facilement en cas d'incident notamment. Le lecteur trouvera ensuite le « FLOW CHART » qui résume le design de l'étude ; ce renseignement est destiné à l'investigateur pour qu'il puisse dès la première prise de contact expliquer et organiser la suite des événements avec la patiente. On trouvera ensuite les différents documents à remplir par l'investigateur dans l'ordre chronologique du déroulement de l'étude (inclusion, bilan initial, enquête, relevé d'examen clinique...). La suite du cahier comporte les documents concernant les événements indésirables graves : les définitions, les questions qui se rattachent à ces événements et le feuillet de déclaration. On trouve ensuite les annexes. A la fin du cahier d'observation on peut trouver en annexe des remarques sur le mode de remplissage du cahier : des informations sur le but des différentes questions, et ce que l'on veut trouver dans les réponses.
- *Contenu du cahier d'observation :* le cahier d'observation ne se contente pas de résumer les paramètres techniques et les différents examens à pratiquer ainsi que leur chronologie. Les examens para-cliniques à pratiquer concernent certes le critère principal de l'étude (évaluation du portage de HPV), mais le reste du cahier d'observation et notamment la partie interrogatoire vise à évaluer des critères secondaires. Ces critères secondaires permettront d'interpréter les résultats de l'évaluation du critères principal et de donner éventuellement des

explications. Ils pourraient aussi ouvrir la voie à de nouvelles perspectives scientifiques ou épidémiologiques.

- « *Inclusion* »: cette partie est essentiellement technique. Les critères d'inclusion doivent être validés par l'investigateur avant de pouvoir inclure la patiente. Ils sont peu nombreux et uniquement liés à des paramètres techniques concernant l'étude : il s'agit de l'âge supérieur à 30 ans (nécessaire d'un point de vue virologique, cf. partie virologie) et de la capacité de la patiente à suivre le protocole de l'étude. Le caractère peu contraignant de ces paramètres d'inclusion devrait concourir à assurer la représentativité de notre échantillon de femmes enceintes. Une fois les critères vérifiés, l'investigateur fait parvenir la fiche d'inclusion à l'attaché de recherche clinique.
- *Feuilles d'observation (voire cahier d'observation en annexe)* : les feuillets d'observation permettent le recueil des données concernant les critères d'observation de l'étude. Pour pouvoir exploiter le plus facilement et le plus efficacement possibles ces données, il faut que les questions à poser et les réponses que l'investigateur doit fournir soient le plus standardisées possible. Dans le bilan initial, on cherche à évaluer des paramètres sociaux de manière à préciser le statut de chaque catégorie sociale concernant le dépistage. On ne peut évidemment pas poser la question « quelle est votre catégorie sociale ? Quel est votre mode de vie ? », il faut donc cerner le plus clairement possibles des paramètres auxquels la patiente puisse répondre et sur lesquels on pourra ensuite juger de la catégorie sociale. On s'intéresse donc au statut marital, à la profession exercée et à celle du conjoint éventuel ainsi qu'au régime social. Les questions concernant le profil médical de la patiente cherchent à évaluer l'état de morbidité en termes de pathologie à éventuels retentissement général ou état de

morbidité du col de l'utérus de la patiente. Une fois de plus les questions sur les antécédents de la patiente sont très directives car la question « antécédents ? » seule aurait amené à trop de digressions de la part des investigateurs qui auraient pu oublier de centrer leur interrogatoire sur les éléments les plus importants. Les questions sur la grossesse en cours sont peu penchées vers l'évaluation de véritables paramètres obstétricaux mais plus vers des caractéristiques sociales indirectes (gestité parité, IVG) ; la question sur l'antécédent de FIV cherche à évaluer une possible retentissement des perturbations hormonales liées à la grossesse sur le col. Les questions sur le début de grossesse cherchent des éléments de perturbations de la pratique des tests (métrorragies, perte de liquide amniotique...). La dernière catégorie de questions permettra de valider le principe global de l'étude en demandant à la patiente s'il s'agit du premier examen gynécologique qu'elle subit et sinon à quelles occasions elle en a subi. De ce paramètre sont attendues des informations potentiellement intéressantes sur la pertinence du choix du moment de la grossesse pour compléter la couverture du dépistage chez les femmes qui ne consultent pas habituellement de gynécologue.

- *Niveau de connaissance sur le cancer du col de l'utérus* : la rédaction du cahier d'observation revêt une importance toute particulière à ce niveau car on attend beaucoup de l'interrogatoire des patientes. En effet, on cherchera par ce moyen à récupérer un maximum de données sur le niveau de connaissance des patientes concernant l'intérêt de ce dépistage. On voit dans cette partie du questionnaire que l'on cherche à savoir si la patiente connaît le lien entre le dépistage du cancer de l'utérus et la réalisation de frottis cervico-vaginaux, que la patiente se soit soumise à ce dépistage ou non. O'Campo [127] a utilisé cette méthode pour

évaluer chez les femmes enceintes leur niveau de connaissance sur le fait d'être atteinte par le VIH pendant la grossesse. Il avait poussé ce principe encore plus loin en remettant un questionnaire pour tester littéralement les connaissances des patientes sur la question. Les entretiens qui ont été menés pour cette étude impliquaient des personnes spécialement formées pour l'occasion compte tenu de la gravité éventuelle de la prise en charge. Nous avons décidé de ne pas prendre cette précaution car la partie de l'étude concernée n'est pas aussi importante que dans l'étude de 31, et nous pensons que les investigateurs sauront poser les questions qui leur permettront une bonne évaluation de leur connaissance de la pathologie. La deuxième phase d'évaluation de la compréhension et de la connaissance de la patiente sur le dépistage se déroule à la visite du post-partum où l'on pourra évaluer ce que la patiente a retenu du déroulement de l'étude et cela nous donnera des informations importantes sur les possibilités de réalisation de dépistage pendant la grossesse.

- *Evaluations des critères principaux de l'étude* : les critères principaux sont de deux ordres : para-cliniques et cliniques. Les critères para-cliniques (typages HPV, frottis, biopsies) sont référencés en accord avec les services concernés. Un double de tous les résultats des examens pratiqués dans le cadre de l'étude est envoyé au coordonnateur. Les examens cliniques ainsi que les colposcopies sont à noter directement sur le cahier d'observation en utilisant des conventions qui auront été rappelées aux investigateurs avant le début de l'étude et dont la symbolique est reportée en tête de chaque examen. Le but de cette directivité est encore de conserver la possibilité de récupérer des informations fiables, précises et comparables d'un investigateur à l'autre. Cependant il nous a semblé important que les investigateurs puissent exprimer des remarques ou des détails qui leur

ont semblé intéressants au cours des examens cliniques car on ne peut pas toujours tout transcrire (physionomie particulière de la patiente, attitude, problèmes techniques simples inattendus avec le matériel, circonstances de consultation etc.). Pour cela on a réparti des cases « commentaire » dans les différents examens cliniques et il y a aussi une partie réservée aux commentaires de l'observateur et de la patiente en fin d'observation. A la fin de l'observation (test négatif ou phase de prise en charge terminée) la visite de fin d'étude évalue la qualité de la communication sur le sujet pour savoir si les patientes ont bien compris le sens de cette étude et le bénéfice qu'elle peuvent en tirer. Il cherche aussi à évaluer si les patientes ont compris la suite des événements en ce qui concerne ce dépistage (les patientes savent-elle dans combien de temps elles doivent consulter à nouveau, réaliser un frottis ou un prélèvement HPV). Le dernier paramètre relevé est rempli par l'investigateur, il s'agit du signalement d'un événement indésirable grave.

- *Evénement indésirable* : Conformément au 1° de l'article R.1123-39 du code de la santé publique, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. En ce qui concerne notre test de dépistage, l'effet indésirable attendu était la rupture prématurée des membranes.
- *Evénement ou effet indésirable grave* : Conformément au 6° de l'article R.1123-39 du code de la santé publique, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une

incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée.

*d. Rédaction d'un récapitulatif (« Mode d'emploi ») de l'organisation pour les investigateurs :*

Cette étude comporte un suivi des patientes sur plusieurs mois avec des examens cliniques et des prélèvements à réaliser à divers moments. Pour augmenter la fiabilité de la chronologie de ces relevés, nous avons rédigé un résumé pratique du protocole qui a été remis aux investigateurs et laissé dans les salles de consultation. On retrouve dessus les éléments les plus importants. (voir annexes). Il s'agit donc d'une brochure investigateur qui répond à un cadre légal : [124]

« Document, mentionné à l'article R.1123-20 du code de la santé publique et défini dans l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, qui décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le médicament expérimental, qui sont pertinentes pour l'étude de ce médicament chez l'être humain. Ce document fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans la recherche biomédicale des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, tels que le dosage du médicament expérimental, la posologie, le mode d'administration et les modalités de surveillance de la sécurité. Les informations figurant dans la brochure pour l'investigateur sont présentées sous une forme concise, simple, objective, et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de la recherche biomédicale proposée en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celle-ci. Ceci s'applique également à toute

mise à jour de la brochure pour l'investigateur. » Ces dispositions concernent l'expérimentation pharmacologique mais sont étendues au cas de notre étude.

### *5.5.3 Investigation :*

#### *a. Investigateurs :*

- Investigateur(s) : Conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique, la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. L'article L.1121-3 du code de la santé publique décrit notamment les conditions de direction et de surveillance de la recherche.
- Investigateur principal : Si, sur un lieu de recherches, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe pour cette recherche et peut être appelé investigateur principal.
- Investigateur coordonnateur : Conformément au 7ème alinéa de l'article L.1121-1 du code de la santé publique, lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

Pour le CHU de Nantes, l'inclusion des patientes se fait à deux niveaux : aux consultations et au Suivi Intensif de Grossesse. Les investigateurs ont été choisis sur la constitution de leur consultation. Il fallait évidemment qu'ils voient des femmes enceintes. Les professeurs Philippe (investigateur principal) et Lopes, les docteurs Le Vaillant, Caroit Cambazard, Winer, et Paumier sont les investigateurs. Nous voulions inclure également les sages-femmes mais cela n'a pas été possible malgré leur grande motivation pour le protocole car il fallait que le consentement soit recueilli par un médecin thésé.

#### *b. Lieu :*

Il s'agit du lieu mentionné à l'article L.1121-1 du code de la santé publique, y compris lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale. Certaines recherches biomédicales nécessitent d'être réalisées dans des lieux autorisés conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'étude se déroule sur plusieurs centres (Nantes et Angers).

#### *5.5.4 Suivi des patientes :*

En premier lieu il a fallu pouvoir localiser les dossiers des patientes qui ont été incluses. Les secrétaires d'accueil avaient pour consigne de remettre à toute femme de plus de trente ans et enceinte se présentant pour une consultation la feuille d'information sur le protocole en cours, en précisant que de plus amples informations seraient données au moment de la consultation, la feuille de recueil de consentement leur était remise par la même occasion. Au niveau des suivi intensif de grossesse, la sage-femme qui accueille les patientes se chargeait de cette tâche. A chaque fois que cette feuille d'information a été remise à une femme, une étiquette d'enregistrement lui correspondant était reportée sur un relevé. Nous avons donc jour par jour le nom et les caractéristiques des femmes à qui l'on avait fait part du protocole de recherche. Ce relevé nous a permis d'estimer le taux d'inclusion dans l'essai. Les patiente qui sont effectivement incluses dans l'étude sont signalées par une étiquette apposée sur la feuille de suivi (voir annexes « SUIVI DES PATIENTES »), laquelle feuille était relevée quotidiennement. Les dossiers sont

ensuite aisément repérés dans les secrétariats respectifs des praticiens qui ont inclus des patientes grâce à une étiquette spécifique apposée sur l'enveloppe du dossier. Tous les examens permettant d'évaluer les paramètres principaux de l'étude sont repérés par les mêmes étiquettes spécifiques du PHRC : elles sont collées sur les prélèvements HPV ou frottis et sur les bons d'examen qui les accompagnent pour que les laboratoires de virologie et d'anatomo-pathologie puissent lister les patientes. Pour le cas où une patiente n'aurait pas été repérée correctement par ce moyen, une confrontation de listing avec les prélèvements estampillés « PHRC » au laboratoire de virologie permet un contrôle : la liste des patientes qui ont subi un test HPV dans le cadre de l'étude nous est envoyé régulièrement pour récupérer un dossier qui aurait éventuellement pu échapper à notre vigilance. Les cahiers d'observations sont ensuite vérifiés avec les dossiers médicaux des patientes, le recueil de consentement est agrafé sur la dernière page, la patiente se voit attribuer un numéro d'inclusion, et on procède au premier recueil de données. Le cahier est ensuite remis en place pour que l'investigateur puisse y inscrire ses consultations suivantes (annonce de résultats, prise en charge thérapeutique, etc.). Les cahiers d'observation ne seront retirés définitivement des dossiers des patientes qu'après la visite de fin d'étude qui survient à différents moments de la grossesse en fonction des résultats des prélèvements. Un double des résultats nous est communiqué dès qu'ils sont disponibles mais on respecte un délai variable en fonction des plannings de consultation des investigateurs pour qu'il puissent revoir les patientes, leur communiquer les résultats et remplir l'évaluation de fin d'étude. Quand une patiente est revue dans le cadre du protocole, une étiquette est à nouveau apposée sur la feuille de suivi, son dossier sera à nouveau examiné, pour voir si la visite de fin

d'essai à été remplie et si le dossier est clos ou si de nouvelles consultations sont attendues (contrôle en suite de couches, colposcopie, etc.).

## 5.6 RECUEIL DES DONNÉES :

### *5.6.1 Taux d'inclusion*

La première information que l'on récupère est le nombre de patientes qui ont été incluses par rapport au nombre de feuilles d'information sur le protocole. En effet le relevés des noms des patientes relate toute les patientes à qui l'on a donné le formulaire, mais pas forcément toutes celles qui sont incluses dans le protocole. En fonction du temps que chaque praticien a pu consacrer à l'étude on relève des taux d'inclusion variables. Il faut aussi retrancher du nombre de formulaires donnés le nombre de patientes non inclus pour cause de présence d'un paramètre d'exclusion, à savoir l'inaptitude de la patiente à comprendre l'étude, ce qui rend le recueil de consentement éclairé impossible.

### *5.6.2 Inclusion par la cellule de recherche :*

Une fois la patiente inclus dans l'étude, on envoie le formulaire d'inclusion dûment rempli à la cellule de promotion. Ces inclusions sont groupées et faxées à la cellule de promotion.

### *5.6.3 Recueil des critères d'observation :*

On complète alors le cahier d'observation si nécessaire en s'aidant des informations recueillies sur par le dossier de suivi de grossesse.

Les données ainsi complétées sont récapitulées dans un tableau de recueil des données de type « excel » avec les identifications des patientes, le numéro d'anonymisation et les éléments des premières observations (voir annexe). Ces données sont codées pour favoriser la standardisation des données en vue de

faciliter leur exploitation (0 signifie une absence ou une négation, 1 une affirmation ou une présence, de nombres pour les éléments quantitatifs, des codes de chiffres pour les réponses à choix orienté).

La deuxième information qui nous parvient est le résultat du dépistage HPV et de l'éventuel frottis qui est reporté dans le tableau de recueil des données.

En cas de test positif on relève les dossiers pour récupérer les données supplémentaires une fois que la patiente aura été revue en consultation (signalé par l'investigateur) : colposcopie, microbiopsies, traitements etc. Tous ces éléments sont alors annotés dans le tableau de recueil au fur et à mesure qu'ils sont disponibles.

Une des principales difficultés de la mise en place de cette étude a été de pouvoir effectuer la visite de fin d'essai avec l'annonce du résultat du typage HPV avant que la patiente ne soit perdue de vue. Ce recueil d'information pouvait être fait à trois moments : tout d'abord en consultation, par l'investigateur qui a réalisé le prélèvement et qui dispose du résultat. Seulement il faut pour cela que la patiente soit revue par l'investigateur, et en cas d'inclusion au 8<sup>e</sup> mois ou d'inclusion en suivi intensif de grossesse cela n'a été que peu souvent possible. Le recueil pouvait être fait en service de suite de couches. Quelques patientes ont échappé à ce niveau de filtrage du fait de la tardivité de la transmission de l'information quant à l'inclusion de cette patiente dans l'étude. Le contrôle en suites de couches n'était pas envisageable car il était peu prévisible de savoir si la patiente pourrait obtenir un rendez-vous de visite post-natale avec le même praticien. Le dernier niveau de recueil de cette information finale a été l'appel téléphonique, le protocole ne mentionnant aucune interdiction à ce niveau, et les informations à recueillir étant toutes communicables par ce moyen.

## CONCLUSION :

A l'heure des questions sur les modalités de la vaccination contre le virus HPV, il nous semble important de faire le point sur l'état du dépistage du cancer du col. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France comporte un certain nombre de lacunes qui sont essentiellement d'ordre épidémiologique. La mise en œuvre d'un PHRC nécessite une organisation lourde et implique un bon nombre d'intervenants, mais donne la possibilité d'explorer des nouvelles ressources. L'utilisation de la grossesse comme moment de communication sur ces problèmes surtout avec des patientes peu ou pas suivies pourrait être une ressource capitale dans la lutte contre le cancer de l'utérus. Notre étude confirmera ou non cette hypothèse, mais nous espérons que cela permette au moins la sensibilisation de la population sur le sujet à un moment où cela est peut-être crucial : l'arrivée prochaine sur le marché du vaccin HPV comporte en effet le risque d'une dégradation de la pratique des frottis chez des femmes se croyant protégées contre ce problème définitivement, et cela pourrait être très préoccupant d'un point de vue épidémiologique.

Les moyens thérapeutiques comme ce vaccin ne sont pas forcément la clé du problème : si nous étions capables de dépister toutes les patientes qui ont ou qui vont développer une dysplasie du col de l'utérus, il est probable que les cas de cancer du col ne seraient réduits qu'à un nombre peu important de patientes. Ce n'est pas le cas aujourd'hui car nous avons vu que le principal problème de cette pathologie est le recrutement des patientes. Quel peut être l'intérêt du vaccin si la couverture des campagnes de vaccination ne surpasse pas celle du dépistage ? Nous aurions toujours la même proportion de patientes qui ne participent pas à cette prévention et qui seront celles qui développeront la maladie.

Quand bien même le vaccin serait efficace pour prévenir cette pathologie pendant une période valable, il faudrait aussi se poser la question du moyen de recruter les patientes qui sont le plus à risque de ne pas participer spontanément aux campagnes de vaccination. Nous pensons donc que les modalités de dépistage en utilisant par exemple la grossesse comme passage obligatoire pour cette vaccination (comme on peut le faire pour la vaccination contre la rubéole en post-partum) resterons toujours au centre du combat contre le cancer du col de l'utérus, quelles que soient les armes que l'on utilise.

ANNEXES :

voir thèse papier pour consulter l'ensemble des annexes

*PROTOCOLE CLINIQUE DE RECHERCHE*

**Evaluation de la prévalence du portage HPV au cours de la grossesse et de son évolution après la grossesse, en vue de la mise en oeuvre d'une stratégie de dépistage de cancer du col utérin dans une population captive, les femmes enceintes.**

**Promoteur**

CHU de Nantes  
5 Allée de l'Île Gloriette  
44093 Nantes Cedex 1

Investigateur coordinateur :

Professeur Henri-jean Philippe  
Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Mère Enfant Quai Moncouso  
44093 Nantes cedex 1

Investigateurs :

Professeur C. Laboisie  
Service d'anatomie pathologique  
Immeuble Jean Monet CHU Nantes

Docteur M. Coste-Burel  
Unité fonctionnelle de Virologie      CHU Nantes

Professeur P. Lopes  
Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Mère Enfant Quai Moncouso  
44093 Nantes cedex 1

Docteur C. Bossard  
Service d'anatomie pathologique  
Immeuble Jean Monet CHU Nantes CHU Nantes

Professeur P. Descamps  
Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Angers

**Type d'étude** : étude de cohorte prospective, multicentrique, avec bénéfice individuel direct.

Durée de l'étude :

Durée de l'inclusion : 2 ans,

Durée du suivi : 1 an.

**Nombre de patientes prévues** : 1000

**Lieu de l'étude** :

Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Nantes

Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Angers



## RESUME :

**Le dépistage du cancer du col utérin** repose actuellement sur les frottis cervico-vaginaux. Depuis 1995, date de la conférence de consensus sur les modalités de dépistage du cancer du col utérin, l'incidence et la mortalité ont diminué soit une mortalité de 1,9/100.000 femmes en 2000.

**Les deux principaux écueils du dépistage** sont la faible sensibilité du frottis cervical (60%) et la difficulté de mettre en place la stratégie recommandée. Une population reste exclue, la population à plus haut risque.

**A la suite de travaux de Cuzick J.**, la mise en évidence **d'HPV oncogènes** au niveau du col utérin est le test le plus pertinent pour le dépistage chez des femmes de plus de 30 ans.

**L'objet de ce travail** de recherche épidémiologique est d'évaluer l'évolution du portage HPV dans une population non sélectionnée et captive, celle des femmes enceintes de plus de 30 ans au cours de la grossesse versus après la grossesse.

**L'hypothèse du projet** est que l'utilisation d'un test de dépistage sensible et spécifique au cours de la grossesse permettrait d'identifier des femmes à risque de cancers du col utérin, femmes dont certaines ne consultent pas habituellement et qui sont contraintes de consulter du fait de la grossesse.

**La population** étudiée est celle des femmes de plus de 30 ans en raison des caractéristiques virologiques de l'H.P.V. chez la femme jeune.

**L'effectif calculé** est de 1000 femmes en tenant compte de la prévalence des infections à HPV oncogènes chez les femmes, estimée à 20%, de l'association à des lésions histologiques dans 15% des cas c'est-à-dire 200 femmes avec HPV oncogènes et 30 lésions du col au cours de la grossesse et 20 lésions persistantes après.

### **La méthodologie :**

La stratégie de dépistage consistera à réaliser une recherche d'HPV au niveau du col utérin. En cas de mise en évidence d'HPV oncogène, une exploration complémentaire par frottis et colposcopie sera réalisée. Si une lésion est identifiée, une nouvelle exploration cyto-colposcopique sera réalisée 3 mois après l'accouchement. En cas de carcinome invasif, un traitement sera effectué pendant la grossesse.

Si aucune lésion n'est identifiée, une nouvelle recherche d'HPV sera pratiquée 3-6 mois après l'accouchement

En l'absence d'HPV oncogène, aucune exploration complémentaire ne sera réalisée

**Le critère principal** de jugement sera l'évaluation de la prévalence du portage persistant en post-partum (visite 3-6 mois après l'accouchement).

**Les critères secondaires** seront l'étude de la compliance des femmes de plus de 30 ans au dépistage classique, la prévalence des lésions du col pendant et après la grossesse, la corrélation HPV / anomalies cytologiques et colposcopiques, et enfin, la morbidité liée aux explorations pendant la grossesse.

## Introduction

Le dépistage du cancer du col utérin repose actuellement sur les frottis cervico-vaginaux (FCV).

Depuis 1995, date de la conférence de consensus sur les modalités de dépistage du cancer du col utérin, l'incidence et la mortalité ont diminué soit une mortalité de 1,9/100.000 femmes en 2000.

Les deux principaux écueils du dépistage sont la faible sensibilité du frottis cervical (60%) et la difficulté de mettre en place la stratégie recommandée. Une population reste exclue, la population à plus haut risque.

L'objet de ce travail de recherche épidémiologique est d'évaluer l'application d'une nouvelle stratégie de dépistage primaire des lésions pré-cancéreuses du col utérin (CIN) (Annexe 4) dans une population non sélectionnée et captive, celle des femmes enceintes de plus de 30 ans.

A cet âge, les chances de régression spontanée des lésions du col sont faibles (<30%).

Si les lésions mises en évidence au cours de la grossesse ne régressent pas en post-partum dans la majorité des cas, on pourra identifier une population à risque de lésions précancéreuses, au cours de la grossesse.

L'intérêt de mettre en œuvre une stratégie au cours de la grossesse est qu'il s'agit d'une population captive c'est-à-dire non sélectionnée qui est contrainte de consulter.

## Etat des connaissances scientifiques

### **Contexte : Situation du dépistage du cancer du col utérin :**

#### ***Fréquence :***

Selon le Ministère de la Santé, la prévalence du cancer du col de l'utérus était en 2000 de 3387 cas responsables de 1004 décès. On note une évolution favorable de l'incidence : entre 1978 et 2000 : - 2.9% par an, mise en rapport avec l'efficacité du dépistage et l'amélioration de l'hygiène. La baisse de la mortalité est cependant moins franche : 3.3 pour 100000 en 1975 contre 1.9 pour 100000 en 2000.

Dans les Pays de Loire, 144 nouveaux cas de cancers invasifs du col utérin sont diagnostiqués par an. De 1990 à 2000, le taux d'incidence a baissé de 26% soit de 8,3 /100.000 à 6,1/100.000 femmes.

Avec 150 décès par cancer du col par an, c'est la 6<sup>ème</sup> cause de décès chez la femme.

L'incidence du carcinome in situ pendant la grossesse est de 0.15%

#### ***Mortalité dans les formes tardives et précoces :***

La mortalité du cancer du col est en France de 1.9 pour 100000 en 2000.

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, bien qu'incomplètement connue, passe par une longue phase de dysplasie cellulaire liée à une infection par certains types de *human Papilloma Virus* (HPV).

L'action thérapeutique à des stades précoces permet d'améliorer la survie à 5 ans, et le traitement au stade de lésions précancéreuses permet d'améliorer encore plus les résultats en terme de population. Il s'agit d'une stratégie de prévention primaire.

#### ***Pertinence du Frottis Cervico-Vaginal (FCV) :***

Cas général :

Les recommandations de l'ANAES préconisent en France de réaliser chez toutes les femmes un frottis tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle, entre 25 et 65 ans. Toutefois, il n'existe pas de programme national de dépistage en France.

La sensibilité du FCV est difficile à évaluer compte tenu du nombre de renseignements sujets à interprétation ; elle se situe autour de 47 à 51% la spécificité est de 95 à 98% selon les études .

D'après l'article de Renshaw AA et al, on note un taux de faux négatifs au frottis pour l'adénocarcinome in situ du col de 11,7%, alors qu'il est de 4.6% pour les lésions de haut grade, de 3.3% pour les carcinomes in situ. (15)

Pendant la grossesse :

Depuis 20 ans, le nombre des lésions précancéreuses du col de l'utérus augmente chez les femmes jeunes (13,14), ce qui accroît la probabilité de retrouver ces lésions chez des femmes enceintes. De 1 à 5 % des frottis réalisés pendant la grossesse révèlent des anomalies, dont 1,2% de carcinomes invasifs. Michael CW et al se sont interrogés sur la fiabilité du frottis cervico-vaginal pendant la grossesse, et retrouvent un grand nombre de faux positifs après les contrôle à la biopsie (24% de résultats concordants), selon le reste de la littérature, la concordance cyto-histologique approximative varie de 58 à 86% (9). Une étude réalisée récemment dans notre service retrouve un taux de concordance de 71% en cas de diagnostic final de CIN III (12).

### ***Pertinence de la recherche des human Papilloma Virus (HPV) Oncogènes :***

Cas général

L'incidence de l'infection HPV au niveau du col chez les adolescentes après en moyenne 2 ans d'activité sexuelle est 64 % dont 77% de HPV oncogènes .

Le récent article de J Cuzick et al évalue la recherche des HPV oncogènes comme dépistage du cancer du col de l'utérus. Il retrouve une sensibilité de 97.1% contre 76.6% pour la cytologie, mais une spécificité moindre (93.3 vs 95.8%) pour détecter les CIN 2 et plus. Il propose d'utiliser l'HPV seul comme moyen de dépistage après 30 ans (3).

Dans la méta-analyse de Arbyn et al sur la détermination de l'intérêt du typage HPV versus une surveillance cytologique en cas de résultats de frottis intermédiaires, les résultats montrent que la recherche du virus apporte un gain de sensibilité et de spécificité par rapport au frottis cervico-vaginal (84.4 à 94.8% versus 81.8 % et 67.3 à 72.9% versus 57.6 %) (1).

N.B. : les différences de résultats pour HPV sont dues aux méthodes de recherche du virus. D'après l'article de Krane JF et al, la recherche de HPV par PCR en cas d'atypies cellulaires non classifiables de type glandulaire (AGUS) permet de prédire la survenue d'une dysplasie de haut grade avec une sensibilité de 83%, une spécificité de 78 à 82%, une valeur prédictive positive de 57 à 61%, et une valeur prédictive négative de 91 à 95% (7). Des résultats similaires ont été retrouvés en ce qui concerne les atypies cellulaires non classifiables de type épidermoïde (ASCUS) (16).

Ces différentes études essaient de situer la place du typage HPV dans le dépistage des lésions précancéreuses du col.

Au cours de la grossesse, la situation est différente :

La prévalence de l'infection à HPV chez la femme enceinte serait pour certains auteurs plus élevée que chez celles qui ne sont pas enceintes (5,6) et non modifiée pour d'autres. (8,17)

Le nombre de femmes HPV positives augmentent tout au long de la grossesse puis diminuent en post-partum. (2)

Les HPV oncogènes seraient détectés avec une plus grande fréquence pendant la grossesse. (5,6)

L'incidence des CIN durant la grossesse est de 0,5 à 3%.

Les lésions de haut grade restent stables au cours de la grossesse puis régressent dans 30 à 70 % des cas tandis que les lésions de bas grade s'aggravent au cours de la grossesse dans 2% des cas puis régressent dans 64 % des cas.(11, 18)

### ***Modalités du dépistage en France :***

D'après l'enquête Baromètre Santé 2000 : 85.1% des femmes de 18 ans et plus ont eu un frottis dans leur vie et parmi elles 85.6% l'avaient effectué au cours des trois années précédentes. Ces chiffres sont en accord avec ceux retrouvés dans la plupart des pays industrialisés. En France pour l'année 2000, 5.476.844 frottis ont été réalisés pour 16 millions de femmes entre 25 et 65 ans, ce qui constitue en théorie une couverture de l'ensemble de la population, cependant on note des disparités importantes en fonction des populations : il existe une population cible de femmes qui n'ont pas accès à ce dépistage (femmes immigrées, situation précaire, milieu rurale, ménopausées non substituées...). Parmi les professions indépendantes, les femmes qui font le moins de frottis sont majoritairement retraitées, assurées des caisses de commerçants et ont des revenus faibles ou nuls. D'après les données du programme de dépistage dans le Bas-Rhin (4) parmi les carcinomes ou les adénocarcinomes du col, 30 à 46% des femmes n'avaient eu aucun frottis ou un seul frottis dans les 4 dernières années, dans 29 à 39 % des cas, elles avaient eu un frottis jugé normal dans les années précédentes alors que plus d'un tiers présentaient déjà des anomalies cancéreuses, le reste des cas est représenté par des frottis anormaux négligés.

### ***Dépistage du cancer du col utérin au cours de la grossesse :***

Ces différentes considérations font de la grossesse un moment potentiellement intéressant pour réaliser un point de dépistage systématique du cancer du col de l'utérus. Ce point est d'ailleurs un objectif mentionné par le Ministère de la Santé (bulletin d'Octobre 2003). Le dépistage en France n'est pas organisé, et la grande majorité des FCV est effectuée par les gynécologues obstétriciens, contrairement aux autres pays. La grossesse étant un point d'examen gynécologique à priori obligatoire et souvent le premier examen, il devrait être le moment de compléter la couverture nationale de dépistage. Les différents moyens restent efficaces pendant cette période, mais ils sont à employer et interpréter différemment par rapport au cas général.

## Références :

Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 18;96(4):280-93.

Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol.* 2002 Jun;54(3):225-37.

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1871-6.

Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P; Membres du bureau de l'Association EVE. EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives] *Presse Med.* 2003 Oct 11;32(33):1545-51.

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 May;174(5):1487-93.

Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1110-4.

Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol.* 2004 Jan;121(1):87-92.

Meisels A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus. Influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol.* 1992 Jul-Aug;36(4):480-2.

Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1997 Aug;17(2):99-107. Review.

Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 Mar 30;359(9312):1093-101.

Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori.* 2002 May-Jun;88(3):246-50.

Pigeau H, Lopes P. Cancer du col utérin et grossesse . in 33èmes journées nationales de la société française de médecine périnatale 2003 :269-82

Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet.* 1995 Jun 10;345(8963):1469-73.

Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ*. 2003 Apr 26;326(7395):901.

Renshaw AA, Dubray-Benstein B, Cobb CJ, Lozano RL, Neal MH, Prey M, Schulte MA; Gynecologic Cytology Committee, College of American Pathologists. Cytologic features of squamous cell carcinoma in ThinPrep slides: evaluation of cases that performed poorly versus those that performed well in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Apr;128(4):403-5.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9. Review.

Tenti P, Romagnoli S, Silini E, Pellegata NS, Zappatore R, Spinillo A, Zara C, Ranzani GN, Carnevali L. Analysis and clinical implications of K-ras gene mutations and infection with human papillomavirus types 16 and 18 in primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Cancer*. 1995 Feb 20;64(1):9-13.

Yost NP, Owen J, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):457-62.

## **Hypothèses de travail et objectifs de l'étude**

**L'hypothèse du projet** est que l'utilisation d'un test de dépistage sensible et spécifique réalisé au cours de la grossesse permettra d'identifier des femmes à risque de cancers du col utérin dans une population non sélectionnée.

**Le critère principal** de jugement sera l'évaluation de la prévalence du portage persistant en post-partum.

(En effet, si la majorité des lésions régressent, les identifier pendant la grossesse n'aura pas d'intérêt)

**Les critères secondaires** de jugement seront :

L'étude de la compliance des femmes de plus de 30 ans au dépistage classique du cancer du col utérin

la prévalence des des lésions cervicales pendant et après la grossesse

la corrélation HPV oncogènes / anomalies cytologiques et colposcopique pendant la grossesse,

la morbidité liée aux explorations pendant la grossesse.

## **Méthodologie**

### **Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, monocentrique, avec bénéfice individuel direct.

### **Critères d'éligibilité et de non éligibilité**

Les critères d'inclusion seront toutes les femmes enceintes de plus de 30 ans consultant à la maternité du CHU de Nantes ayant donné leur accord après information sur l'étude  
Les critères de non éligibilité seront les femmes pour lesquelles il existe des difficultés de compréhension de l'étude.

### **Bilan initial :**

L'interrogatoire identifie :

tous les facteurs de risque de pathologie cervicales (DES Syndrome)

des infections cervico-vaginales,

des antécédents de pathologie du col

Vérification des résultats des frottis antérieurs avec la date de réalisation

Détermination précise du terme de la grossesse

### **Description de la procédure**

Moment de la grossesse : dès la première consultation au CHU

Matériel de prélèvement et de transport :

Cytobrosse type Scrinet™ (CCD)

Milieu de transport : tampon PBS stérile (1ml) dans tube à vis type sérothèque. Conservation à température ambiante avant utilisation.

Technique de prélèvement :

Sous spéculum, examen clinique du col

Frottis appuyé sur la zone de jonction

Dépôt de la cytobrosse dans le milieu de transport et acheminement rapide au laboratoire de virologie.

Technique de laboratoire

Recherche et typage d'HPV

Extraction d'ADN, automatisée sur MagNA Pure (Roche diagnostic).

Amplification génique par PCR temps réel en système Sybergreen sur Rotorgen à l'aide des amorces consensus dégénérées MY09 et MY11 permettant d'amplifier la totalité des génotypes d'HPV. Contrôle de l'absence d'inhibiteur de PCR et de la quantité de cellules recueillies lors du prélèvement par quantification du gène albumine sur le même extrait d'ADN.

Typage des échantillons positifs après purification du produit de PCR par séquençage à l'aide du kit Big Dye terminator (Applied) et analyse sur le séquenceur capillaire ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems). Détermination du génotype après alignement de la séquence déterminée sur Gen Bank.

En fonction du résultat : (annexe)

Pas d'HPV ou HPV non oncogène => surveillance habituelle (FCV < 3 ans)

HPV oncogène => Frottis + Colposcopie (+/- Biopsie)

puis, en fonction des résultats.

N.B. : la colposcopie ne présente pas de risque pendant la grossesse en dehors de celui lié à l'utilisation d'un colorant comportant de l'iode (en cas d'allergie) et de celui lié à la pratique de microbiopsies (risque de saignement très modéré)

Colposcopie pathologique

=> **en cas de CIN bien identifié** : colposcopie à 6 mois de grossesse puis à 3 mois après l'accouchement (***pas de traitement pendant la grossesse***)

=> **en cas de CIN étendu** avec une zone de jonction non visible : ***discuter une conisation en fonction du terme***

=> **en cas de carcinome** micro-invasif ou invasif : ***traitement chirurgical***

Frottis anormal et colposcopie normale => Colposcopie 3 mois après l'accouchement

Frottis et colposcopie normale => HPV 3-6 mois après l'accouchement

### **Paramètres de jugement :**

Principal : l'évaluation de la prévalence du portage persistant en post-partum (3-6 mois après l'accouchement).

Secondaires :

L'étude de la compliance des femmes de plus de 30 ans au dépistage classique du cancer du col utérin

la prévalence des lésions cervicales per et post-partum

la corrélation HPV oncogènes / anomalies cytologiques et colposcopique pendant la grossesse,

Morbidité liée aux explorations et aux traitements pendant la grossesse

Evaluation économique des procédures

**Nombre de sujets nécessaires** : L'effectif calculé est de 1000 femmes en tenant compte de la prévalence des infections à HPV oncogènes chez les femmes, estimée à 20%, de l'association à des lésions histologiques dans 15% des cas c'est-à-dire 200 femmes avec HPV oncogènes et 30 lésions du col.

### **Principes et contrôles concernant le recueil de données :**

Recueil des informations sur les antécédents et la grossesse en cours par le clinicien pratiquant le prélèvement HPV => ***Cahier d'observation***

Transfert des résultats au clinicien

En cas de colposcopie, réalisation d'une colposcopie par un spécialiste => schéma et photographie des lésions et frottis => ***Cahier d'observation***

Résultats des explorations adressés au clinicien initial pour la prise en charge thérapeutique  
Stratégie thérapeutique => ***Cahier d'observation***

En cas de colposcopie de contrôle, réalisation d'une colposcopie par un spécialiste => schéma des lésions et frottis => ***Cahier d'observation***

Récupération des informations clinique (frottis, colposcopique, thérapeutique), virologique et cytologique par ARC ⇔ ***Cahier d'observation***

### **Analyse des données**

Méthode statistique : le critère de jugement principal sera l'évaluation de la prévalence du portage persistant en post-partum appréciées à 3-6 mois postpartum .

Gestion des pertues de vue : une femme dont la recherche d'HPV est positive, mais chez laquelle la colposcopie et /ou la biopsie ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du suivi, sera une donnée non analysable pour le critère de jugement principal. Les données initiales seront analysées pour les critères secondaires.

### **Evènements indésirables graves :**

Evènements attendus :

RPPDE (rupture prématurée de la poche des eaux)

Accouchements prématurés

CAT => prévenir l'investigateur principal

Déclaration des Evènements indésirables graves :

**Un événement indésirable grave (EIG) se définit comme toute manifestation qui laisse présager la survenue d'un risque important pour le patient et/ou l'existence d'une contre-indication à la poursuite de l'étude. Dans l'expérience clinique, cette définition comprend tout événement qui est :**

**\*fatal**

**\*met la vie en danger**

**\*nécessite une hospitalisation non prévue**

**\*engendre un handicap ou une incapacité durable ou importante du patient**

**\*est une anomalie congénitale ou une malformation de naissance**

**\*est une néoplasie secondaire**

**\*est significatif d'un point de vue médical ou nécessite une opération afin d'empêcher l'apparition de l'une ou l'autre des issues énumérées ci-dessus**

**L'investigateur doit notifier au promoteur (Fax : 02 40 08 71 67) tout événement indésirable considéré comme GRAVE dans un délai d'un jour ouvrable**

## **CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES**

### **1) Consentement éclairé écrit**

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole et à lui demander un consentement éclairé et écrit (annexes 2 et 3). Il remettra au patient un exemplaire de la notice d'information et une feuille de consentement. Le patient ne pourra être inclus dans l'étude qu'après avoir pris connaissance du formulaire d'information et signé le consentement. Le patient et l'investigateur devront en garder chacun un exemplaire. L'original de l'investigateur sera classé dans le classeur investigateur. Une copie du consentement sera transmise au promoteur pour suivi des inclusions et sera conservée dans une enveloppe fermée.

### **2) Assurances**

Le promoteur déclare avoir souscrit une police d'assurance garantissant, selon les clauses prévues au contrat et dans la limite des sommes fixées, les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de l'application de l'article L 209-7 du code de la Santé Publique. La police couvre notamment les investigateurs ainsi que l'ensemble de leurs collaborateurs et préposés effectuant les essais cliniques en conformité avec les lois en vigueur. La souscription d'une telle police par le promoteur n'a pas d'effet de le priver de ses droits de recours contre les personnes précitées en cas de fautes de celles-ci.

### **3) Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale**

L'investigateur principal s'engage à soumettre le projet d'étude à l'avis préalable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) n°2 des Pays de Loire. Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

#### **Déclaration d'Helsinki - loi Huriet**

L'investigateur principal s'engage à réaliser cette étude selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki, les dispositions de la loi numéro 88-1138 du 20 Décembre 1988, dite loi Huriet, modifiée par la loi numéro 90-86 du 23 Janvier 1990, la loi numéro 90-549 du 2 juillet 1990 et la loi numéro 91-73 du 18 Janvier 1991 et l'article R.94630 du 25 Juillet 1994 et selon les bonnes Pratiques Clinique (ICH, mai 1997).

#### **Amendements au protocole**

Toute modification du protocole doit faire l'objet d'un amendement ou d'une note d'information au CCPPRB n°2 des Pays de Loire (le protocole amendé devra faire l'objet d'une version actualisée datée). Elle ne prendra effet qu'après l'avis favorable du CCPPRB n°2 des Pays de Loire et notification au ministère. Les formulaires d'information et de recueil du consentement du patient devront être modifiés si besoin.

#### **Anonymat des patients**

**En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude. Un numéro de cahier sera donné lors de la pré-inclusion du patient. Les 3 premières lettres du nom, les 3 premières lettres du prénom, et la date de**

naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation et qui permettront de rattacher à posteriori le cahier d'observation au patient.

### **Confidentialité**

**Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), en application de la loi « informatique et libertés ». Les données médicales ne pourront être transmises qu'au promoteur et/ou au service responsable de la saisie des données, sous la responsabilité du promoteur, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.**

**Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et régulations.**

## Considérations pratiques

### Gestion des inclusions

**Chaque inclusion sera transmise par fax avec le document approprié à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique (Fax : 02-40-08-71-67).**

### Cahiers d'observation

**Un cahier d'observation sera créé par patient. Il sera complété par l'investigateur ou un ARC, sous la responsabilité de l'investigateur. En cas de données manquantes, l'investigateur devra inscrire DM (données manquantes). En cas de modification d'une donnée inscrite, la donnée fautive sera barrée, la valeur exacte sera notée à côté et la modification sera datée et annotée des initiales de l'investigateur. Le cahier d'observation reprendra les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Les cahiers seront datés et signés lorsque le patient sera sorti d'essai afin d'en valider les données.**

### Archivage des données

**Les données individuelles seront toutes notées sur le cahier d'observation. Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, pendant 15 ans.**

### Monitoring de l'étude

**Il sera assuré par la cellule de promotion de la recherche clinique. Il aura pour but de s'assurer de la présence des consentements, de la transmission des EIG en temps voulu, de l'adhésion au protocole.**

**Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.**

**Le protocole a été classé selon le risque II.**

**Il sera suivi de la manière suivante :**

**Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal sera faite avant le début de l'essai (validation de la qualification du risque, rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).**

**Il sera demandé à l'investigateur de transmettre en temps réel les inclusions à la cellule de promotion de la recherche clinique.**

**Les événements indésirables graves (EIG) doivent être signalés dans les 24 heures au promoteur.**

**Les visites de monitoring sur site seront organisées après rendez-vous avec l'investigateur, les ARC de promotion devront pouvoir consulter :**

- les cahiers de recueil de données des patients inclus**
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients**
- le classeur investigateur**

**Le monitoring de base vérifiera les 6 points suivants :**

- la présence des consentements éclairés signés**
- le respect des critères d'inclusion**
- le critère principal de jugement**
- les critères secondaires de jugement**
- la surveillance et la déclaration des EIG**

**- le signalement de faits nouveaux (amendements)**  
**Lors du monitoring, 50 % des dossiers seront évalués à 100%.**

## REFERENCES

- Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, Hakama M, Parkin DM. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Mar;14(3):677-86.
- Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, Gauthier GP, Garnier A. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer*. 2000 Nov;36(17):2215-20.
- Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire. Le cancer du col de l'utérus dans la région et les départements. 2006 Mar:56-79.
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1749-57.
- Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul;106(1):115-20.
- Ho GY, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, Romney SL. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 1998 Oct 29;78(3):281-5.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jun 7;87(11):796-802.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072-9.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15
- Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992 Mar;79(3):328-37.
- Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*. 1993 Sep-Oct;20(5):274-8.
- Nindl I, Lorincz A, Mielzynska I, Petry U, Baur S, Kirchmayr R, Michels W, Schneider A. Human papillomavirus detection in cervical intraepithelial neoplasia by the second-generation hybrid capture microplate test, comparing two different cervical specimen collection methods. *Clin Diagn Virol*. 1998 May 1;10(1):49-56.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical

Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27.

IARC. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2005.

Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):965-71.

Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, Meijer CJ. 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 Jul 15;87(2):221-7.

Maehama T. Epidemiological study in Okinawa, Japan, of human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005 Jun;13(2):77-80.

Zoundi-Ouango O, Morcel K, Classe JM, Burtin F, Audrain O, Leveque J. Uterine cervical lesions during pregnancy: diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006 May;35(3):227-36.

Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Groneisen Y, Kohls A, Guski H, Lichtenegger W. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol*. 1999 Mar-Apr;43(2):195-200.

Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Jul;78(6):486-92.

Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003 May 19;88(10):1570-7.

Forslund O, Antonsson A, Edlund K, van den Brule AJ, Hansson BG, Meijer CJ, Ryd W, Rylander E, Strand A, Wadell G, Dillner J, Johansson B. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol*. 2002 Apr;66(4):535-41. Erratum in: *J Med Virol* 2002 Jul;67(3):467.

Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, Gilkisson G, McGoogan E. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol*. 2004 Jan;57(1):68-72.

Baay MF, Tjalma WA, Lambrechts HA, Pattyn GG, Lardon F, Weyler J, Van Royen P, Van Marck EA, Vermorken JB. Combined Pap and HPV testing in primary screening for cervical abnormalities: should HPV detection be delayed until age 35? *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2704-8. Epub 2005 Oct 18

Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep;183(3):561-7.

Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jan;13(1):110-6.

Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sep 20;87(18):1365-71

Romney SL, Ho GY, Palan PR, Basu J, Kadish AS, Klein S, Mikhail M, Hagan RJ, Chang CJ, Burk RD. Effects of beta-carotene and other factors on outcome of cervical dysplasia and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 1997 Jun;65(3):483-92.

Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*. 1994 Feb;169(2):235-40.

Hinchliffe SA, van Velzen D, Korporaal H, Kok PL, Boon ME. Transience of cervical HPV infection in sexually active, young women with normal cervicovaginal cytology. *Br J Cancer*. 1995 Oct;72(4):943-5.

Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Wadell G. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis*. 1995 Apr;171(4):1026-30.

Brisson J, Bairati I, Morin C, Fortier M, Bouchard C, Christen A, Bernard P, Roy M, Meisels A. Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix. *J Infect Dis*. 1996 Apr;173(4):794-9.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):277-84.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, Rohan TE. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999 Nov;180(5):1415-23.

Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1831-6.

Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, Safaeian M, Astemborski J, Daniel R, Shah K. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001 Sep 15;184(6):682-90.

Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P, Olvera S, Hatch K. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis*. 2002 Aug 15;186(4):462-9.

Xi LF, Carter JJ, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Lee SK, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Apr;11(4):343-51.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coutlee F, Franco EL. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jun;12(6):485-90.

Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mouglin C. 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 Sep 1;106(3):396-403.

Sellers JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, Sparrow J, Lorincz A; Survey of HPV in Ontario Women Group. Incidence, clearance and

predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ*. 2003 Feb 18;168(4):421-5.

Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, Meijer CJ, Munoz N, Franceschi S; HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 1;158(5):486-94.

de Sanjose S, Bosch FX, Tafur LA, Nascimento CM, Izarzugaza I, Izquierdo A, Barricarte A, Shah KV, Meijer CJ, Munoz N. Clearance of HPV infection in middle aged men and women after 9 years' follow up. *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):348.

Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Munoz A; Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004 Dec 15;190(12):2077-87.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;190(1):37-45.

Perrons C, Jelley R, Kleter B, Quint W, Brink N. Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF10/LiPA. *J Clin Virol*. 2005 Apr;32(4):278-85.

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15;191(2):182-92.

Thierry F. HPV proteins in the control of HPV transcription. In: C.Lacey (ed.), *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses*, Leeds University Press, Leeds. 1996:21-9.

Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Kimberger O, Denk C, Grunberger W. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis. *Anticancer Res*. 2002 Nov-Dec;22(6B):3733-6.

Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):937-42.

Martin PM. Nutrition et cancer. Cours de DESC de Cancérologie. Hormonologie des cancers, Marseille 2006

Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper ME, Meijer CJ, Walboomers JM. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*. 1993 Apr 1;53(6):919-23.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Wacholder S, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jun 16;85(12):958-64.

Ngelangel C, Munoz N, Bosch FX, Limson GM, Festin MR, Deacon J, Jacobs MV, Santamaria M, Meijer CJ, Walboomers JM. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jan 7;90(1):43-9.

Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, Parmenter CA, Stidley CA, Jamison SF, Jordan SW. Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in

southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Mar;3(2):113-9.

Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Jun;4(4):415-28.

Lopes P, Papy C, Coste-Burel M. Detection of human papillomavirus in depistage of cervix cancer. *La lettre du gynécologue.* 2005 May;302(TAP).

Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, Denny LE, Shapiro S, Williamson AL. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer.* 2006 May 23;6:135.

Denny L, Walraven S, Myer L, Allan B, Williamson A. Management of cervical disease in HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S14-5.

Bollen LJ, Chuachoowong R, Kilmarx PH, Mock PA, Culnane M, Skunodom N, Chaowanachan T, Jetswang B, Neeyapun K, Asavapiriyant S, Roongpisuthipong A, Wright TC, Tappero JW. Human papillomavirus (HPV) detection among human immunodeficiency virus-infected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization. *Sex Transm Dis.* 2006 Apr;33(4):259-64.

Lissoni P, Meregalli S, Bonetto E, Mancuso M, Brivio F, Colciago M, Gardani G. Radiotherapy-induced lymphocytopenia: changes in total lymphocyte count and in lymphocyte subpopulations under pelvic irradiation in gynecologic neoplasms. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2005 Jul-Dec;19(3-4):153-8.

Ho GY, Palan PR, Basu J, Romney SL, Kadish AS, Mikhail M, Wassertheil-Smoller S, Runowicz C, Burk RD. Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *Int J Cancer.* 1998 Nov 23;78(5):594-9.

Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ.* 2003 Aug 2;327(7409):289-90.

DGS/GTND0. Cancer du col de l'utérus. Mise à jour 13/03/03.  
[http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/losp/32cancer\\_coluterus.pdf#search=%22dgs%20gtndo%20cancer%20col%20%22](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/losp/32cancer_coluterus.pdf#search=%22dgs%20gtndo%20cancer%20col%20%22)

Enquête Baromètre Santé 2000.  
<http://www.cfes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/Baro2000/Presentation/presentation.asp>

Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P; Membres du bureau de l'Association EVE. EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives. *Presse Med.* 2003 Oct 11;32(33):1545-51

Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer.* 2000 Nov;36(17):2260-5.

Gornick ME, Eggers PW, Riley GF. Associations of race, education, and patterns of preventive service use with stage of cancer at time of diagnosis. *Health Serv Res.* 2004 Oct;39(5):1403-27.

Doyle Y. A survey of the cervical screening service in a London district, including reasons for non-attendance, ethnic responses and views on the quality of the service. *Soc Sci Med.* 1991;32(8):953-7.

Bonelli L, Branca M, Ferreri M, Barizzone D, Rossi E, Cedri S, Bruzzi P, Santi L. Attitude of women towards early cancer detection and estimation of the compliance to a screening program for cervix and breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 1996;20(4):342-52.

Campbell H, MacDonald S, McKiernan M. Promotion of cervical screening uptake by health visitor follow-up of women who repeatedly failed to attend. *J Public Health Med.* 1996 Mar;18(1):94-7.

Summers A, Fullard B. Improving the coverage and quality of cervical screening: women's views. *J Public Health Med.* 1995 Sep;17(3):277-81.

Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract.* 1998 Aug;48(433):1509-14.

Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer.* 2004 Aug 31;91(5):935-41.

Orbell S, Crombie I, Robertson A, Johnston G, Kenicer M. Assessing the effectiveness of a screening campaign: who is missed by 80% cervical screening coverage? *J R Soc Med.* 1995 Jul;88(7):389-94.

Peters RK, Bear MB, Thomas D. Barriers to screening for cancer of the cervix. *Prev Med.* 1989 Jan;18(1):133-46.

Bulletin Officiel du Ministère de la Santé. 2003 Oct.  
<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2003/03-44/c044.htm>

Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003 Oct;31(10):851-5.

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1871-6.

Renshaw AA, Henry MR, Birdsong GG, Wang E, Haja J, Hughes JH. Cytologic features of squamous cell carcinoma in conventional smears: comparison of cases that performed poorly with those that performed well in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Sep;129(9):1097-9.

Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer.* 1999 Oct;81(3):554-8.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006 Sep 1;119(5):1095-101.

Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS.* 1996 May-Jun;7(3):197-200.

Ramirez JE, Ramos DM, Clayton L, Kanowitz S, Moscicki AB. Genital human papillomavirus infections: knowledge, perception of risk, and actual risk in a nonclinic population of young women. *J Womens Health.* 1997 Feb;6(1):113-21.

Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 18;96(4):280-93.

Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol.* 2004 Jan;121(1):87-92.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001

Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.

ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal-actualisation 2002. [http://www.has-sante.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RE\\_LILF-5MJCW2/\\$File/frottis\\_cervico\\_uterin.pdf?OpenElement#search=%22anaes%20conduite%20frottis%22](http://www.has-sante.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RE_LILF-5MJCW2/$File/frottis_cervico_uterin.pdf?OpenElement#search=%22anaes%20conduite%20frottis%22)

Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1982 Jun;59(6):735-46.

Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G 3rd, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol*. 1993 Oct;82(4 Pt 1):598-602.

Institut de Veille Sanitaire. Rapport Cancer 2003. [http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport\\_cancer](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer)

Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1995 Mar;50(3):228-39.

Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G. Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001 Oct;30(6):552-64.

Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):832-8.

Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet*. 1995 Jun 10;345(8963):1469-73.

Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ*. 2003 Apr 26;326(7395):901. Erratum in: *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):325.

Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, Elkas JC. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004 Aug 25;102(4):228-32.

Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori*. 2002 May-Jun;88(3):246-50.

Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, Rose GS. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1116-20.

Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1997 Nov;67(2):162-5.

Murta EF, de Andrade FC, Adad SJ, de Souza H. Low-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy: conservative antepartum management. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(5):600-2.

Meisels A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus. Influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol*. 1992 Jul-Aug;36(4):480-2.

Tenti P, Pavanello S, Padovan L, Spinillo A, Vesentini N, Zappatore R, Migliora P, Zara C, Ranzani GN, Carnevali L. Analysis and clinical implications of p53 gene mutations and human papillomavirus type 16 and 18 infection in primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Pathol*. 1998 Apr;152(4):1057-63.

Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol*. 1996 Mar;60(3):355-62.

Peng TC, Searle CP 3rd, Shah KV, Repke JT, Johnson TR. Prevalence of human papillomavirus infections in term pregnancy. *Am J Perinatol*. 1990 Apr;7(2):189-92.

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 May;174(5):1487-93.

Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1110-4.

Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol*. 2002 Jun;54(3):225-37.

Cheng X, Bian X, Lang J, Gai M, Liu X, Zhang J, Liu M. Papanicolaou test in pregnancy. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2000 Apr;22(2):174-6.

Siddiq TS, Twigg JP, Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jan 1;124(1):93-7.

Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol*. 1997 Aug;17(2):99-107.

Pigeau H, Lopes P. Cancer du col utérin et grossesse. 33èmes journées nationales de la société française de médecine périnatale. 2003:269-82.

Boardman LA, Goldman DL, Cooper AS, Heber WW, Weitzen S. CIN in pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology. *J Reprod Med*. 2005 Jan;50(1):13-8.

Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):295-304

Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF, Cohen JM. Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women. *Acta Cytol*. 2001 May-Jun;45(3):294-9.

McDonald SD, Faught W, Gruslin A. Cervical cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002 Jun;24(6):491-8.

Giraud JR, Poulain P, Renaud-Giono A, Burtin F, Burtin JF, Proudhon JF, Leveque J. CIN and pregnancy. Apropos of 16 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26(5):496-502

Averette HE, Nasser N, Yankow SL, Little WA. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol*. 1970 Feb 15;106(4):543-9.

Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Apr;79(4):306-10.

DRRC. Missions des DRC et des DIRC.  
[www.drcc.aphp.fr/phrc\\_archiv/phrc\\_2006/annexe2\\_06.doc](http://www.drcc.aphp.fr/phrc_archiv/phrc_2006/annexe2_06.doc) -

Karr A, A.P.S, Banks DL. Data quality : a statistical perspective. *Statistical Methodology*. 2006;3(2):137-73.

Code de la Santé Publique.  
[www.legifrance.gouv.fr/citoyen/uncode.ow?code=CSAN...](http://www.legifrance.gouv.fr/citoyen/uncode.ow?code=CSAN...)

AFSSAPS. Projet décision Bonnes Pratiques Cliniques.  
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/tabgen.pdf#search=%22afssaps%20bonne%20pratique%20clinique%22>

ANAES. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains(HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. [http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/SY\\_LILF-64PC4R/\\$File/HPV\\_synth.pdf?OpenElement#search=%22evaluation%20interet%20hpv%20anaes%22](http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/SY_LILF-64PC4R/$File/HPV_synth.pdf?OpenElement#search=%22evaluation%20interet%20hpv%20anaes%22)

Réseau Sécurité Naissance Naître ensemble Pays de la Loire. Bilan d'activités 2005 Prévisions 2006. <http://www.reseau-naissance.com/index.asp>

O'Campo P, de Boer M, Faden R, Kass N, Gielen A, Barbacci M. Confirmation of self-report of HIV testing among a cohort of pregnant women. J Clin Epidemiol. 1997 Jan;50(1):57-61.

NOM : PIGEAU

PRENOM : HUGO

TITRE DE THESE :

EVALUATION DE LA PRÉVALENCE DU PORTAGE HPV AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE SON ÉVOLUTION APRÈS LA GROSSESSE, EN VUE DE LA MISE EN ŒUVRE D'UNE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DE CANCER DU COL UTÉRIN DANS UNE POPULATION CAPTIVE, LES FEMMES ENCEINTES : JUSTIFICATION ET MISE EN ŒUVRE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE.

RESUME :

On dénombrait encore 3387 cas de cancers du col de l'utérus en 2000 responsables de 1004 décès. La pratique de frottis à 3 ans d'intervalle instaurée en 1990 a permis une baisse de l'incidence de cette maladie, mais il n'existe toujours pas à l'heure actuelle de dépistage organisé en France. Deux cas de cancer sur 3 sont liés à l'absence de dépistage correctement conduit. Le dépistage par recherche d'infection du col à HPV oncogènes est un moyen fiable, mais le plus important semble d'atteindre une population mal suivie médicalement et qui ne bénéficiera donc pas de cette technique, quel que soit son niveau de performance. Au CHU de Nantes, nous avons pris le parti d'étudier, au sein d'un PHRC, la grossesse en tant que passage obligatoire dans un service de gynécologie obstétrique pour évaluer en même temps que la faisabilité et l'efficacité de la recherche d'infection par HPV du col de l'utérus chez les femmes enceintes de plus de trente ans, l'opportunité que cela offre d'augmenter la couverture de dépistage. Nous avons discuté la mise en œuvre de ce PHRC.

MOTS-CLES :

HPV, oncogène, PHRC, épidémiologie, cancer, col de l'utérus, grossesse, dépistage, essai clinique, méthodologie.