

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 131

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

par

Edouard VAUCEL

né le 8 novembre 1978 à Bourg-la-Reine (Hauts-de-Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2009

Evaluation de la prévalence du portage HPV en cours de grossesse et de son évolution dans le post-partum en vue de la mise en place d'une stratégie de dépistage du cancer du col utérin dans une population captive

Président et Directeur de thèse : Professeur Henri-Jean Philippe

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	5
II.	Contexte général	5
A.	Généralités	5
1.	Le cancer du col utérin	5
2.	Human papilloma virus (HPV).....	6
3.	L'évolution naturelle de la maladie	6
B.	Le dépistage du cancer du col utérin	7
1.	Actuellement en France	7
2.	Place du test HPV	7
3.	Vaccination et évolution du dépistage.....	9
C.	Objectifs de l'étude.....	9
1.	Préalable	9
2.	Hypothèses	10
III.	Matériel et méthode.....	11
A.	Description de l'étude.....	11
B.	Analyse des données et des prélèvements.....	12
1.	Technique de prélèvement et transport	12
2.	Technique en laboratoire de Virologie	12
3.	Anatomo-pathologie et cytologie	12
4.	Analyse statistique	13
IV.	Résultats.....	14
A.	Suivi de l'inclusion à l'accouchement	14
1.	Description de la population étudiée.....	14
2.	Population HPV positive	14
3.	Comparaison des populations HPV HR positif versus HPV HR négatif	18
4.	Age gestationnel au moment du prélèvement	20
5.	Le FCV en cours de grossesse	21
B.	Suivi dans le post-partum.....	22

1. Clairance de l'HPV	22
2. Corrélation Viro-Cyto-Histologique	25
V. Discussion.....	30
A. La clairance virale.....	30
B. Le taux de CIN2+ dans le post-partum.....	30
C. Réalisation du test HPV en cours de grossesse	31
D. Population de patientes HPV HR positif.....	32
E. FCV et grossesse	32
F. Intérêt du génotypage	33
G. Description de la population HPV HR positif.....	33
VI. Conclusion	34
VII. Bibliographie	35

<i>Figure 1 : Protocole de suivi des patientes HPV HR positif</i>	<i>11</i>
<i>Figure 2 : Répartition (n) par classe d'âges à l'inclusion.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 3 : Distribution des génotypes HPV</i>	<i>15</i>
<i>Figure 4 : Répartition (n) des génotypes HPV HR.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 5 : Répartition (n) des génotypes HPV BR</i>	<i>16</i>
<i>Figure 6 : Répartition (n) des génotypes à l'inclusion chez les femmes dont le suivi permettait de diagnostiquer un CIN 2+.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 7 : Répartition (n) des patientes HPV HR positif et négatif en fonction de l'âge gestationnel (SA)</i>	<i>20</i>
<i>Figure 8 : Taux HPV HR (%) en fonction de l'âge gestationnel (SA).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 9 : Répartition (n) du délai entre les deux HPV (par classe)</i>	<i>23</i>
<i>Figure 10 : Taux de clairance virale (%) par échantillonnage de 6 patientes en fonction du délai moyen (en mois).</i>	<i>24</i>
<i>Figure 11 : Taux de clairance virale (%) en fonction du délai (en mois), courbe de tendance.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 12 : Répartition des cytologies et histologies dans le post-partum en fonction de la persistance virale. ..</i>	<i>27</i>
<i>Figure 13 : Répartition des cytologies et histologies en cours de grossesse et dans le post-partum pour les patientes HPV HR positif ayant un FCV datant de moins de 3 ans.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 14 : Répartition des cytologies et histologies en cours de grossesse et dans le post partum pour les patientes HPV HR positif n'ayant pas de FCV daté de moins de 3 ans au moment de l'inclusion.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 1 : Modification du génotype de la grossesse au post-partum, n=6.</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 2: Comparaison des patientes HPV HR positif versus HPV HR Négatif.....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 3: Corrélation suivi cytologique et HPV en cours de grossesse</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 4: Description de la clairance virale</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 5: Génotype HPV et diagnostic histologique dans le suivi.</i>	<i>26</i>

I. Introduction

Le dépistage du cancer du col utérin en France est individuel et repose sur la réalisation de frottis cervico-vaginaux (FCV) tous les 3 ans après deux FCV consécutifs normaux. Il y a deux limites à ce dépistage : 1) Le taux de couverture est insuffisant, inférieur à 60% tous âges confondus (1), 2) La sensibilité du FCV est relativement faible, plus faible que celle du test HPV chez les femmes de plus de trente ans. En effet, depuis les travaux de J Cuzick, il est admis qu'un test HPV négatif est associé à un risque infime de dysplasie cervicale. Par contre un test HPV positif et surtout la persistance d'un test HPV positif est très corrélée à un risque de dysplasie (2).

La population des femmes enceintes est une population captive au dépistage, les consultations médicales du début de grossesse à la visite post-natale sont nombreuses et permettent la réalisation d'un test de dépistage et d'un suivi si besoin. L'objectif de l'étude est d'évaluer le test HPV en cours de grossesse chez les femmes de plus de trente ans : la prévalence de l'infection, la clairance virale et le taux de dysplasie dans le post-partum, la réalisation pratique du test HPV en comparaison avec celle du FCV. Il n'y a pas à ce jour d'étude comparable dans la littérature médicale.

II. Contexte général

A. Généralités

1. Le cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique majeur dans le monde. Chez la femme il s'agit du 2ème cancer le plus fréquent après le cancer du sein, avec 493 000 nouveaux cas recensés en 2002. Il constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme âgée de moins de 44 ans, avec environ 274 000 décès en 2002 (3). En Union Européenne, en 2004, le nombre de nouveaux cas a été estimé à 30 400 et le nombre de décès à 13 500 (4). En France, le pic d'incidence de ce cancer se situe entre 35 et 44 ans et 3068 nouveaux cas et 1067 décès ont été décrits pour l'année 2005 (5). L'incidence et la

mortalité de ce cancer ont diminué dans les pays industrialisés, notamment grâce au test de dépistage.

2. Human papilloma virus (HPV)

Il est établi que plus de 99% des cancers du col de l'utérus sont dus à l'HPV, d'où la notion de cancer viro-induit (6). L'HPV est un virus à ADN qui peut avoir un tropisme cutané ou muqueux. Il existe une centaine de génotypes, dont certains ont un tropisme pour la région ano-génitale. Parmi eux on a pu identifier des génotypes à haut risque oncogène vis-à-vis du col de l'utérus (HPV HR): 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. (Sont ici associés les virus à « probablement haut risque »), et les virus à bas risque (HPV BR) : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 (7). Le virus HPV 16 est responsable de 53% des cancers du col de l'utérus. Les virus HPV 16 et 18 sont responsables à eux seuls de 70% des cancers du col utérin (8).

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible. La prévalence de l'infection est variable selon l'âge. Le pic de fréquence de l'infection se situe autour de 25 ans (15 à 20% en Europe) puis diminue sensiblement avec l'âge (9). Le calcul du risque cumulé a permis d'estimer que 70% des femmes seront en contact avec un HPV HR au cours de leur vie (10). Dans la majorité des cas (en particulier chez les femmes de moins de 30 ans) il y a élimination spontanée du virus (clairance) en quelques mois (11). On estime que 80% des patientes ont éliminé le virus dans un délai de deux ans (12). Par contre la persistance virale, est corrélée avec le risque de survenue de lésion de haut grade. Certains co-facteur favorisent la persistance de l'infection: 1) Facteur exogène (ex : Tabagisme, infection herpes ou chlamydia, immunodépression), 2) Facteur viraux (ex : génotype 16, multi-infection), 3) Facteurs endogènes (13).

3. L'évolution naturelle de la maladie

L'évolution naturelle de la maladie est lente puisqu'un délai de plus de 10 ans est le plus souvent nécessaire entre l'infection et l'apparition d'un cancer. L'histoire naturelle de cette maladie comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN, classées de 1 à 3), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène (14). Dès lors que le diagnostic de CIN est porté,

différentes options de traitement peuvent être envisagées en fonction de la gravité de la lésion.

Ces options peuvent aller, dans le cas de dysplasies légères, de la simple surveillance à la destruction de la lésion (vaporisation laser). Dans le cas des lésions sévère, le traitement est systématique. Les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées (15).

B. Le dépistage du cancer du col utérin

1. Actuellement en France

Le dépistage est individuel, il repose sur le frottis cervico-vaginal (FCV) au rythme d'un FCV tous les 2 ou 3 ans, après deux FCV consécutifs normaux à 1 an d'intervalle jusqu'à l'âge de 65 ans. La prise en charge des FCV pathologiques répond à un algorithme validé permettant d'aboutir au diagnostic des lésions CIN2+ qui sont la cible du dépistage (15). Les FCV sont analysés par le cyto-pathologiste selon la classification de Bethesda 2001.

Les deux principaux écueils du dépistage par FCV sont la faible sensibilité du FCV (chapitre IB2a) et le faible taux de couverture : Le taux de couverture moyen (tous âges) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de 3 ans entre 1995 et 2000 (1). Dans les conditions du dépistage en France, une étude rétrospective sur 148 femmes traitées pour un cancer du col retrouve que 36.5% des femmes n'ont jamais bénéficié de frottis, 34.5% avaient un suivi occasionnel avec un FCV datant de plus de 3 ans, 8.1% ont été perdues de vue après un FCV pathologique. Enfin, 17.5% des femmes avaient un suivi régulier avec un FCV datant de moins de 3 ans, considéré comme normal (16).

2. Place du test HPV

a) Etude HART et Etude NTCC

Dans l'Etude HART (2) (n=11 085, patientes de plus de 30 ans) la performance du test HPV est comparée à celle du FCV pour le dépistage de lésions CIN2 et plus (CIN2+). La sensibilité du test HPV est de 97.1% pour le test HPV versus 76.6% pour le FCV. Par contre la spécificité du test HPV est inférieure (93.3% versus 95.8%). Les auteurs concluent à la supériorité du test HPV en dépistage primaire avec triage par le FCV des patientes HPV positives. Dans le

suivi à long terme, le risque de développer un CIN2+ dans les 5 ans après un test HPV négatif est de 0.22% versus 0.47% après un FCV normal. Le risque de CIN2+ à 3 ans après FCV normal (0.27%) est supérieur au risque de CIN2+ à 5 ans après test HPV négatif. Pour les auteurs, en cas de dépistage primaire par test HPV, on pourrait alors élargir le délai entre deux tests à 5 ans (17). Selon l'étude NTCC (18) le test HPV permet un gain en sensibilité d'un facteur 1.92 (IC 95% 1.28 – 2.27) au dépend d'une baisse d'un facteur 0.8 (non significatif) de la valeur prédictive positive (VPP) du test par rapport au FCV conventionnel (série de 49196 de femmes de 35 à 60 ans).

La supériorité de la sensibilité du test HPV par rapport au FCV est maintenant admise, cependant la diffusion du test est freinée pour deux raisons principales : 1) Le coût du test HPV reste supérieur à celui de FCV, 2) La baisse de la VPP du test HPV par rapport au FCV induit un suivi spécifique des patientes HPV HR positif générateur de consultations itératives.

b) En France

En France, en 2009, le test HPV est recommandé et remboursé uniquement dans certaines situations (15):

- Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS)

Les FCV ASCUS représentent 43% des FCV pathologiques (19). Trois options sont possibles: 1) Colposcopie d'emblée, 2) Frottis de contrôle 6 mois plus tard, 3) Test HPV.

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LIEBG)

Les LIEBG représentent 37.1% des FCV pathologique (19). Le test HPV est recommandé en cas de colposcopie non satisfaisante.

c) Recommandations américaines

La Food and Drug Administration (États-Unis) a approuvé l'utilisation du test HPV en association au FCV 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 (20). En effet si le test HPV est couplé avec un FCV, lorsque ces deux test sont négatifs, la sensibilité de ce double test pour le dépistage de lésion CIN2+ est proche de 100% (95% CI: 96,0-100) (2).

3. Vaccination et évolution du dépistage

Un vaccin prophylactique contre l'infection par l'HPV est commercialisé par deux laboratoires (GSK: vaccin bivalent 16-18 et Sanofi pasteur MSD : Vaccin quadrivalent 16-18-6-11). Ces deux vaccins sont préférentiellement destinés aux populations naïves (n'ayant pas été en contact avec le virus HPV). En France ils sont recommandés à l'âge de 14 ans, avec un rappel possible jusqu'à l'âge de 23 ans pour les patientes n'ayant pas eu de rapport sexuels (ou au plus tard vaccination dans l'année suivant les premiers rapports sexuels). Le vaccin quadrivalent rapporte à 3 ans une protection vis-à-vis des CIN2+ de 42.7% (21) (98% des lésions CIN2 et CIN3 induites par les HPV 16, 18, 6 ou 11 (22)). Le vaccin bivalent rapporte à 3 ans une protection vis-à-vis des CIN2+ de 70.2% (98.4% pour les lésions induites par les HPV 16 et 18) (23). Ces deux résultats concernent les patientes a priori naïves pour le virus HPV au moment de la vaccination.

Avec l'arrivée du vaccin, le dépistage ne doit pas disparaître pour plusieurs raisons : 1) Délai de 10 à 20 ans avant de voir apparaître les effets bénéfiques de la vaccination, 2) Persistance de lésions CIN2+ malgré la vaccination, 3) Diffusion incomplète de la vaccination.

La stratégie du dépistage va devoir prendre en considération l'effet de la baisse de l'incidence des lésions sur les valeurs prédictives positives et négatives du test (24).

C. Objectifs de l'étude

Evaluation de la prévalence du portage HPV en cours de grossesse après 30 ans et de son évolution dans le post-partum en vue de la mise en place d'une stratégie de dépistage du col utérin dans une population captive.

1. Préalable

a) Prévalence de l'HPV pendant la grossesse

Pendant la grossesse, la prévalence de l'infection HPV est comparable (25; 26) voire supérieure (27) selon les séries, à celle de la population générale. Il a été rapporté que des facteurs hormonaux ou immunologiques pouvaient expliquer un taux de positif plus élevé (27). Mais l'association HPV et grossesse est peu retrouvée dans la littérature.

b) FCV et grossesse

La fiabilité du FCV est aussi bonne pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse, et les risques inhérents au FCV sont marginaux (28).

Il n'existe pas de grosse série française de FCV en cours de grossesse. Selon les auteurs étrangers, 5 à 8% des FCV sont anormaux durant la grossesse (29; 30) ce qui est supérieur au taux dans la population générale (3 à 4 % en France toutes classes d'âge confondue) (19). La réalisation du FCV en cours de grossesse permet de dépister des patientes peu ou pas suivies sur le plan gynécologique (31).

c) Test HPV à partir de 30 ans

La prévalence de l'HPV est variable selon l'âge. Après trente ans la prévalence est plus faible, et le taux de faux positifs diminue (augmentation de la VPP), C'est aussi après l'âge de trente ans que l'on retrouve le plus d'infections persistantes ayant des conséquences cyto-histologiques. Le pic de lésions CIN2 et CIN3 serait vers 30 ans. La pertinence du test HPV est donc surtout intéressante après 30 ans (2).

2. Hypothèses

a) Grossesse = population captive au dépistage

La grossesse est un point de passage obligatoire pour les patientes à l'hôpital (consultation avec un médecin ou une sage-femme). C'est donc une population captive au dépistage. Actuellement le dépistage du cancer du col de l'utérus est insuffisant en cours de grossesse, en témoigne le taux de couverture du dépistage par FCV. L'intérêt du test HPV réside dans la technique de prélèvement (simple brossage de l'endocol) : plus simple et réalisable quel que soit le terme de la grossesse.

b) Suivi de patientes à risque

Les caractéristiques du test HPV semble s'accommoder du suivi de la grossesse :

- Les patientes HPV négatif peuvent être rassurées (bonne sensibilité du test HPV),
- Les patientes HPV positif doivent être revues pour différencier les infections chroniques avec conséquences cyto-histologiques des infections transitoires sans conséquences (spécificité relativement faible du test) ; Le suivi de grossesse avec les consultations mensuelles et la visite post-natale permet de faire ce bilan.

c) Pertinence du Test HPV chez les femmes enceintes

Le test HPV en cours de grossesse est pertinent s'il permet de cibler une population à risque. Pour cela il faut une corrélation forte entre l'infection par le virus en cours de grossesse et la présence de lésion CIN2+ dans le post-partum ou entre la persistance virale dans le post-partum immédiat et la présence de lésion CIN2+.

III. Matériel et méthode

A. Description de l'étude

Des tests HPV étaient proposés chez toutes les femmes enceintes de plus de 30 ans pendant la période de Mai 2006 à Décembre 2008. Les patientes ayant signé librement consentement après information étaient incluses pour l'analyse.

Au cours de la consultation l'interrogatoire identifiait les antécédents médico-chirurgicaux et gynéco-obstétricaux, ainsi que différents paramètres démographiques. Seules Les patientes positives pour un HPV HR étaient suivies dans le cadre de l'étude. Un bilan (FCV et colposcopie +/- biopsie) en cours de grossesse était réalisé (quand cela était possible en fonction du terme). Son objectif était le diagnostic puis le traitement en cours de grossesse d'un cancer invasif, micro-invasif ou une lésion étendue. Les autres lésions étaient réévaluées dans le post partum.

Toutes les patientes HPV HR positif en cours de grossesse étaient convoquées dans le post partum pour un contrôle de l'HPV et un bilan FCV, colposcopie +/- Biopsie (figure 1).

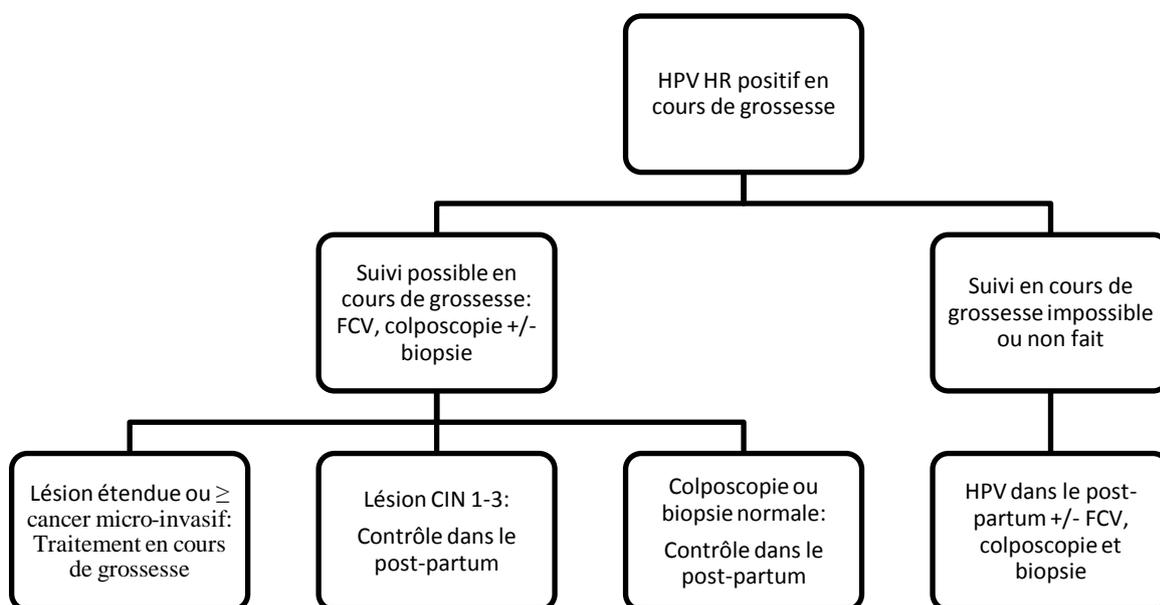


Figure 1 : Protocole de suivi des patientes HPV HR positif

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la prévalence du portage persistant dans le post-partum. Les critères secondaires étaient la compliance des femmes de plus de

trente ans au dépistage classique du cancer du col utérin, la prévalence des lésions cervicales per et post-partum, la corrélation HPV/cytologie/colposcopie/histologie, la morbidité liée aux explorations et au traitement pendant la grossesse.

B. Analyse des données et des prélèvements

1. Technique de prélèvement et transport

Le prélèvement pour le test HPV s'effectuait lors d'un examen avec un spéculum, il consistait en un brossage de l'endocol à l'aide d'un écouvillon de type Bactopic®. La tête de l'écouvillon était brisée et laissée dans le milieu de transport. Le milieu de transport est un tampon PBS stérile (1 ml) dans un tube à vis type sérothèque (confection : CHU Nantes). Il était maintenu à -20°C jusqu'au jour du prélèvement, puis conservé au +4°C jusqu'à son acheminement dans le service de Virologie.

2. Technique en laboratoire de Virologie

L'extraction d'ADN, était automatisée sur MagNA Pure (Roche diagnostic). Une amplification génique par PCR temps réel en système Sybergreen sur Rotorgen à l'aide des amorces consensus dégénérées MY09 et MY11 permettait d'amplifier la totalité des génotypes d'HPV. L'absence d'inhibiteur de PCR et de la quantité de cellules recueillies lors du prélèvement était contrôlée par quantification du gène albumine sur le même extrait d'ADN. Les échantillons positifs étaient typés après purification du produit de PCR par séquençage à l'aide du kit Big Dye terminator (Applied Biosystems) et analysés sur le séquenceur capillaire ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems). Le génotype était déterminé après alignement de la séquence déterminée sur Gen Bank.

3. Anatomopathologie et Cytologie

Les FCV étaient réalisés par le praticien en suivant les recommandations de l'HAS (15). Nous avons définis 5 groupes de patientes en fonction du suivi cytologique à l'inclusion: 1) FCV contrôlé : compte rendu du FCV daté de moins de 3 ans dans le dossier, dans le clinicom ou date et résultat précisés clairement dans le dossier. 2) FCV fait : Le FCV est fait au moment de l'inclusion selon l'appréciation de l'opérateur. 3) FCV non fait : ne répondant pas au critère du groupe FCV fait. 4) FCV non contrôlé : ne répondant pas aux critères du groupe FCV contrôlé. 5) FCV fait et contrôlé.

Les frottis cervico-vaginaux (conventionnels) étaient interprétés selon la classification Bethesda 2001. Les pièces histologiques (biopsie et conisation) étaient interprétées selon la classification de Richart.

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur par le logiciel Excel. Les comparaisons de moyenne ont été réalisées par le test de student et les comparaisons de pourcentage par le test de Chi-deux. Le seuil de significativité est établi à 0.05.

IV. Résultats

A. Suivi de l'inclusion à l'accouchement

1. Description de la population étudiée

Au total, 888 patientes ont été incluses dans l'analyse. L'âge moyen était de 34.4 ans (écart type: 3.24 ; min-max: 29.1-44.7). (Figure 2)

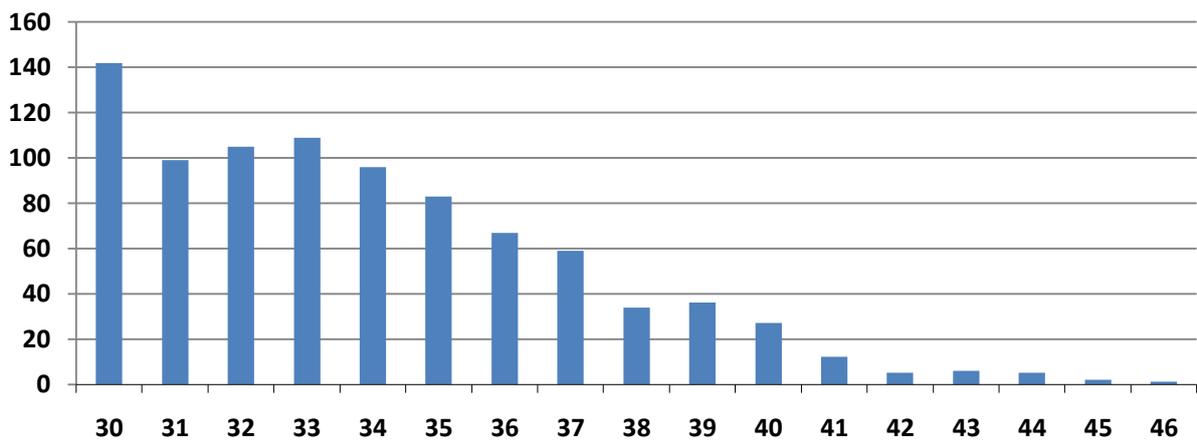


Figure 2 : Répartition (n) par classe d'âges à l'inclusion

L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement était de 39.6 semaines d'aménorrhée (SA), IC95% [39.5-39.8]. 12 patientes ont été perdues de vue avant l'accouchement, pour les 876 patientes restantes, il y avait 82% d'accouchement par voie basse, 18% de césarienne (dont 7.5% en cours de travail)

2. Population HPV positive

Le taux d'HPV positif était de 13.2%. Le taux d'HPV HR positif était de 8.8% (n=78) dont 11.5% (n=9) multi-infections. Le taux d'HPV BR positif était de 4.4% (n= 39) dont 5.9% (n=2) multi-infections.

Au total, 127 génotypes dont 3 douteux (D) ont été retrouvés. L'HPV 16 est le premier génotype retrouvé (21.3%). Les 3 génotypes les plus communs étaient l'HPV 16, l'HPV 31 (10.2%) et l'HPV 53 (9.4%). (figure 3, 4, 5)

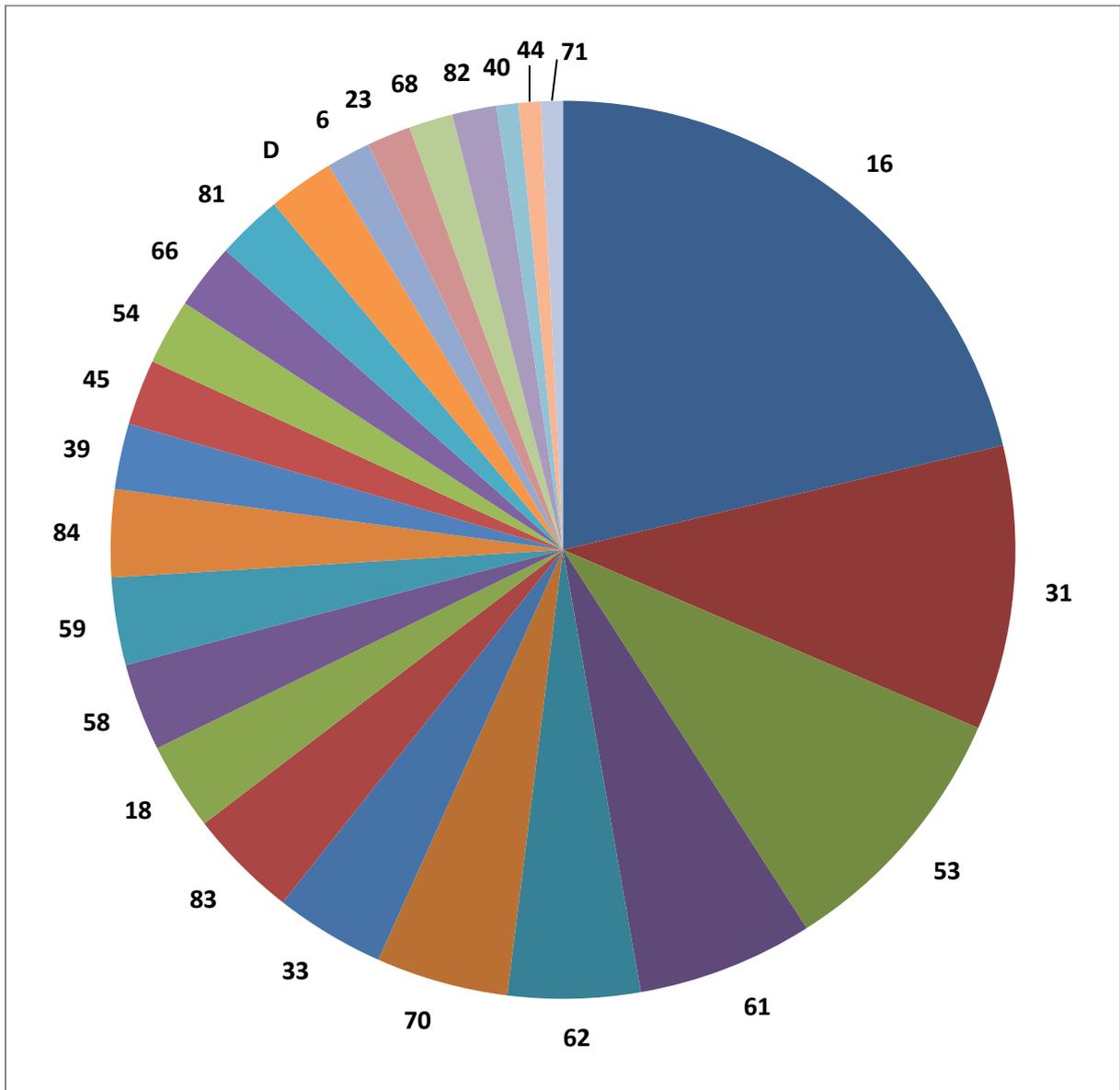


Figure 3 : Distribution des génotypes HPV

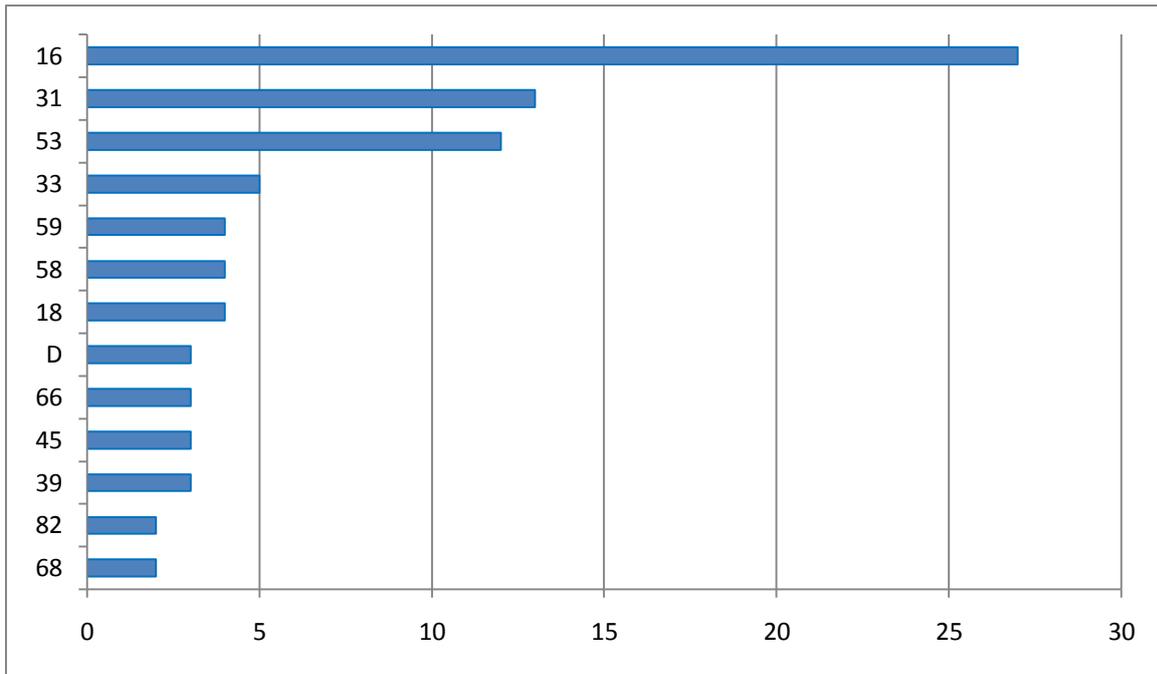


Figure 4 : Répartition (n) des génotypes HPV HR

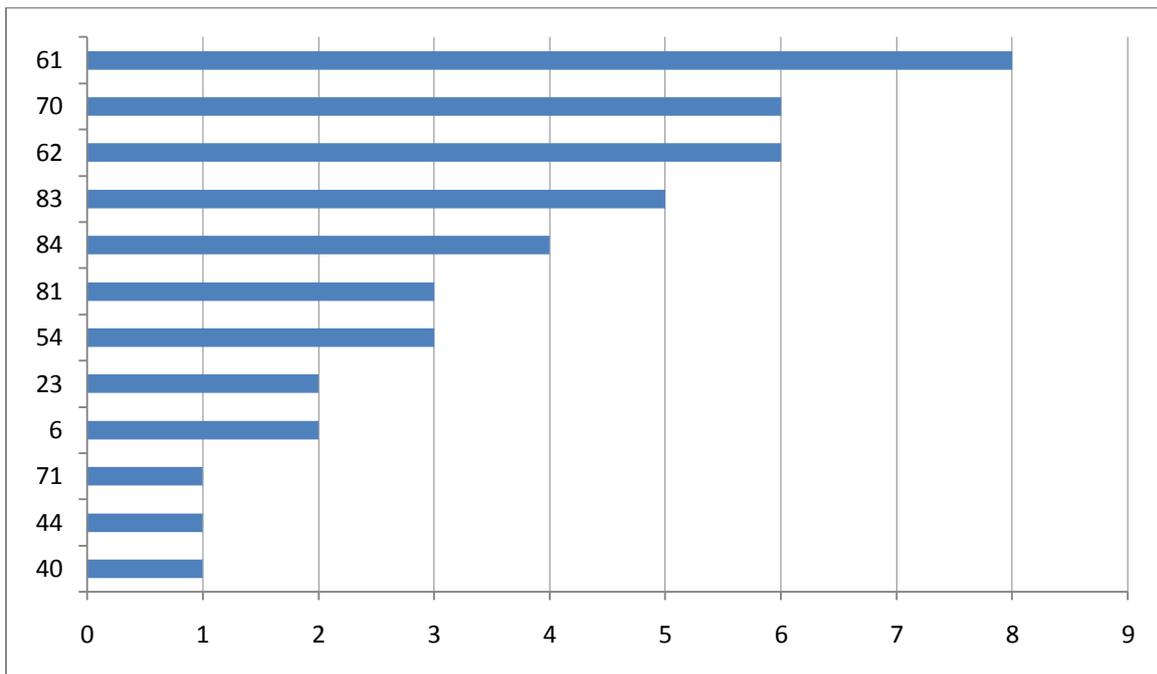


Figure 5 : Répartition (n) des génotypes HPV BR

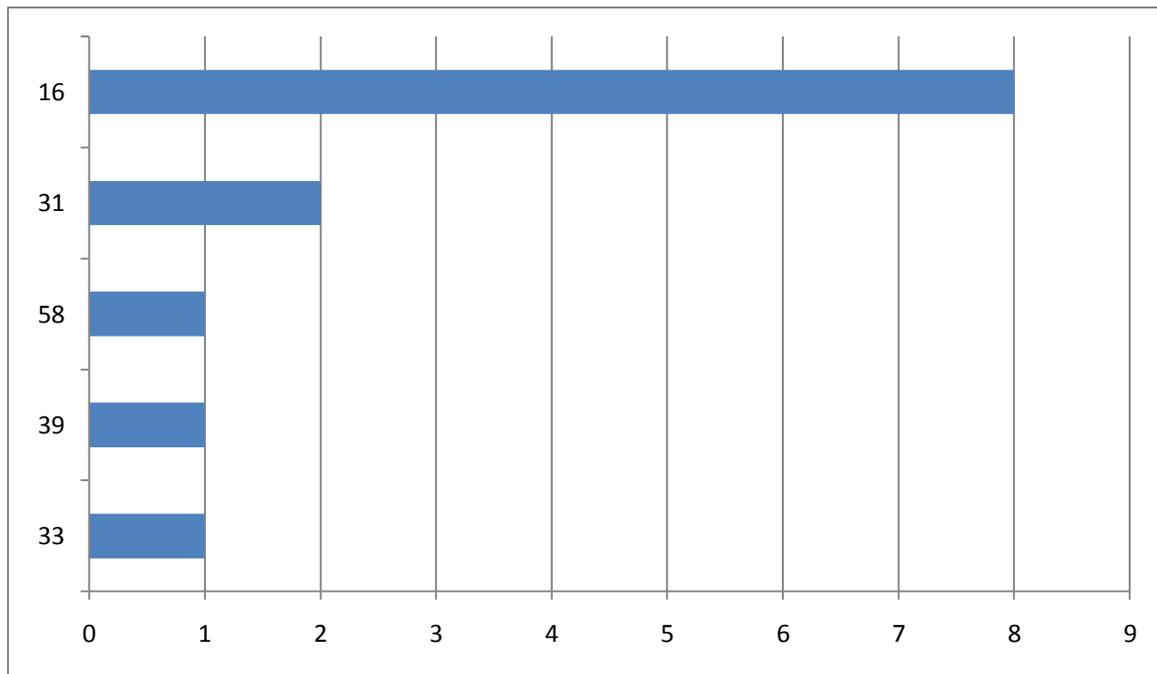


Figure 6 : Répartition (n) des génotypes à l'inclusion chez les femmes dont le suivi permettait de diagnostiquer un CIN 2+

Le génotype 16 était le plus en cause dans les dysplasies CIN2+ diagnostiquées dans le post-partum (61.5%). (figure 6)

Concernant le test HPV de contrôle dans le post-partum le génotype retrouvé était le même dans 83.8% des cas. Pour 6 patientes le génotype retrouvé n'était pas le même.

Tableau 1 : Modification du génotype de la grossesse au post-partum, n=6.

Génotype en cours de grossesse	Génotype dans le post-partum
16	31 – 16
16	Douteux
18	53
31	33
45 - 66	18 - 66
45 - 39	33

Pour les 3 génotypes classés comme douteux en cours de grossesse, le contrôle dans le post-partum s'est avéré négatif.

3. Comparaison des populations HPV HR positif versus HPV HR négatif

Il y avait une différence significative entre la population HPV HR positif et la population HPV HR négatif sur plusieurs critères recherchés à l'interrogatoire :

- Le statut marital annoncé par la patiente au moment de l'inclusion : mariée (ou PACS), en couple, seule (ou divorcée).
- L'intoxication tabagique : pas de tabagisme, tabagisme estimé inférieur à 10 paquets-année (PA) (ou tabagisme non quantifié), et tabagisme estimé supérieur à 10 PA.
- L'infection HIV (n=11), avec ou sans traitement.
- L'antécédent de condylome ou de dysplasie cervicale (interrogatoire)

Concernant l'antécédent d'infection herpes génital symptomatique (interrogatoire) on retrouvait une différence entre les deux groupes mais elle n'était pas significative.

Concernant l'âge au moment de l'inclusion, la parité, la gestité, l'âge gestationnel au moment de test HPV et l'âge gestationnel à l'accouchement, on ne retrouvait pas de différence significative entre la population des patientes HPV HR positif et la population de patientes HPV HR négatif. (tableau 2)

Tableau 2: Comparaison des patientes HPV HR positif versus HPV HR Négatif

		Total* n	HPV HR		p
			négatif n	positif n %	
Statut marital	Mariée	369	424	28 6.19	<0.005
	Couple	452	328	41 11.11	
	Seule	22	17	5 22.73	
Tabagisme	Non	572	537	35 6.12	<0.0001
	<10 PA	124	102	22 17.74	
	>10 PA	167	149	18 10.72	
HIV	Non	871	799	72 8.27	<0.005
	Oui	11	6	5 45.45	
Antécédent d'infection HPV	Non	826	759	67 8.11	<0.05
	Oui	57	47	10 17.54	
Antécédent d'infection Herpes génital	Non	851	780	71 8.34	ns, <0.1
	Oui	32	26	6 18.75	
Age au moment de l'inclusion (a)	30-35	551	505	46 8.35	ns
	35-40	279	255	24 8.60	
	>40	58	50	8 13.79	
Parité (b)	0-1	589	540	49 8.32	ns
	2-3	258	233	25 9.69	
	>3	36	32	4 11.11	
Gestité (c)	1-2	425	394	31 7.29	ns, <0.1
	3-4	343	303	40 11.66	
	>4	116	109	7 6.03	
Age gestationnel à l'accouchement (SA) (d)	<37	42	39	3 7.14	ns
	37-38	180	161	19 10.56	
	39-40	231	213	18 7.79	
	>40	413	377	36 8.72	
Mode d'accouchement	Voie basse	707	640	67 10.46	ns
	Césarienne	155	145	10 6.45	

* : toutes les données n'ont pu être obtenues pour chaque patientes. Le total de chaque item n'est pas toujours égal au nombre d'inclusions.

a : Age moyen des HPV HR positif : 34.9, IC 95% [34.2 – 35.7] versus HPV HR négatif : 34.4, IC95% [34.1 – 34.6].

b : Parité moyenne des HPV HR positif : 1.27, IC 95% [1.00 – 1.54] versus HPV HR négatif : 1.22, IC95% [1.14 – 1.30].

c : Gestité moyenne des HPV HR positif : 2.87, IC 95% [2.52 – 3.22] versus HPV HR négatif : 2.84, IC95% [2.74 – 2.96].

d : Age gestationnel moyen des HPV HR positif : 39.7, IC 95% [39.5 – 39.8] versus HPV HR négatif : 39.6, IC95% [39.3 – 39.9].

4. Age gestationnel au moment du prélèvement

L'âge gestationnel au moment du prélèvement était de 32.3 SA, IC95% [31.8-32.8]. Le test HPV a été fait dans 77.0% des patientes après 30SA.

Pour les patientes HPV HR positif le terme moyen au moment du prélèvement était de 31.9 SA, IC95% [30.1-33.6] et il était de 32.4 SA, IC95% [31.8-32.9] pour les patientes HPV HR négatif (non significatif). (figure 7)

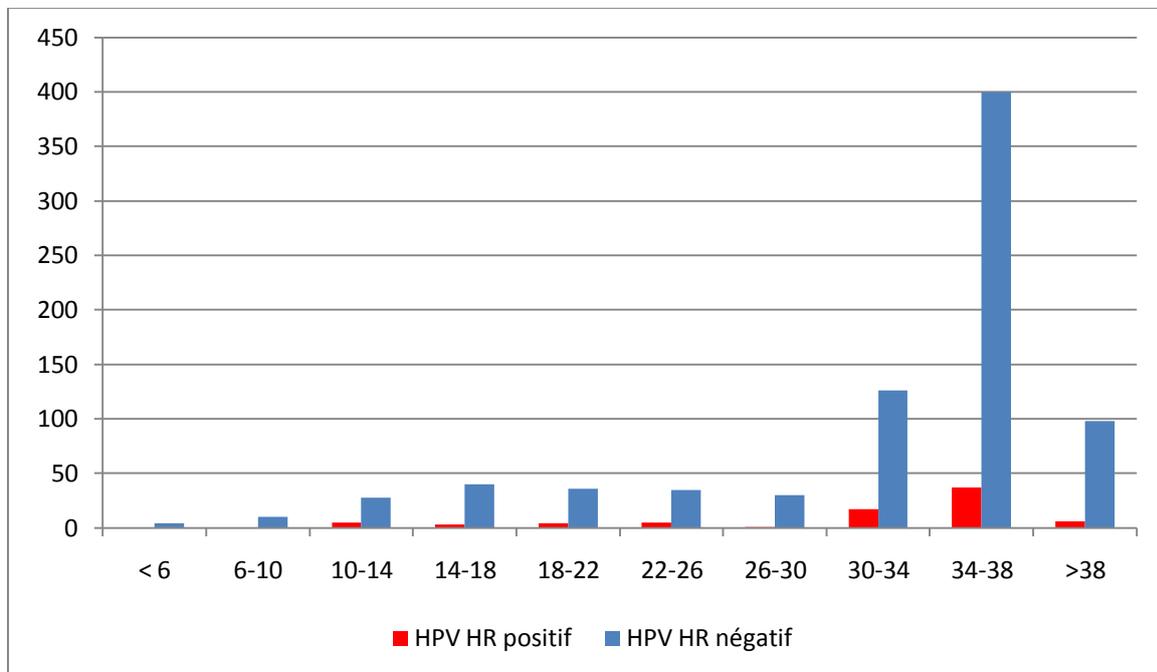


Figure 7 : Répartition (n) des patientes HPV HR positif et négatif en fonction de l'âge gestationnel (SA)

Il n'y avait pas de différence significative du taux d'HPV HR en fonction du terme de la grossesse. Avant 26 SA le taux de HPV HR était de 10.0%, il était de 8.5% après 26 SA. (figure 8)

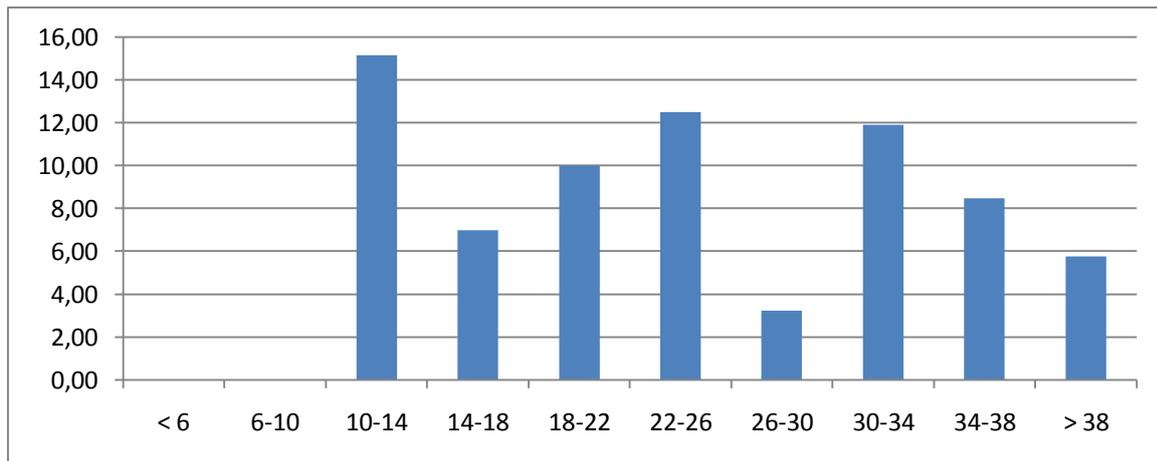


Figure 8 : Taux HPV HR (%) en fonction de l'âge gestationnel (SA)

5. Le FCV en cours de grossesse

Au moment de l'inclusion 256 FCV ont été faits (28.8 % des patientes), dont 20 FCV sont absents du dossier mais ils ont fait l'objet d'un courrier rassurant par leur médecin sur le résultat du FCV : ils sont comptabilisés comme normaux. Il y avait 2 LIEHG (0.8 %), 3 LIEBG (1.1 %), 10 ASCUS (3.8 %) et 249 FCV normaux (94.3 %). Le terme moyen de réalisation de ces FCV en cours de grossesse était de 31.3 SA, IC95% [30.2-32.3].

Par ailleurs, 337 FCV ont été contrôlés au moment de l'inclusion (cf définition chapitre IIB3, page 11), soit 37.9% des patientes. Il y avait 2 LIEHG (0.6 %), 6 LIEBG (1.8 %), 2 ASCUS (0.6 %) et 327 FCV normaux (97.0 %).

543 patientes (61.1 %), avaient un FCV non contrôlé à l'inclusion, pour ces patientes le taux d'HPV HR était de 7.9%.

Au total 311 patientes (35.0 %) ont échappé au dépistage par le FCV (FCV non fait et non contrôlé), pour ces patientes le taux d'HPV HR était de 5.1%.

Pour les patientes ayant un FCV fait ou contrôlé, le taux de FCV \geq ASCUS était de 4.7% (n=26). (tableau 3)

Tableau 3: Corrélation suivi cytologique et HPV en cours de grossesse

		Total	HPV HR négatif	HPV HR positif	
		n	n	n	%
FCV fait (28.8%)	Normal	231	193	28	13.0
	ASCUS	10	10	0	
	LIEBG	3	1	2	
	LIEHG	2	0	2	
FCV contrôlé datant de moins de 3 ans (37.9%)	Normal	326	296	30	10.1
	ASCUS	1	1	0	
	ASCH	2	0	2	
	LIEBG	6	6	0	
LIEHG		2	0	2	
FCV non contrôlé (61.1%)		543	500	43	7.9
FCV non fait, non contrôlé (35.0 %)		311	295	16	5.1

B. Suivi dans le post-partum

78 patientes étaient porteuses d'un HPV HR en cours de grossesse, 8 patientes ne se sont présentées à la visite du post-partum qui leur avait été proposée, 4 patientes ont été revues dans le post-partum mais l'HPV de contrôle n'a pas été réalisé (FCV et/ou colposcopie/biopsie sans test HPV).

1. Clairance de l'HPV

Un test HPV de contrôle a été réalisé chez 66 patientes. La clairance virale était de 43.9 % (n=29/66) IC95% [32.6 – 55.9] dans un délai moyen de 7.2 mois (écart type: 3.9, min-max: 1.9 - 21.8). Le délai entre le test HPV réalisé à l'inclusion et le test HPV de contrôle dans le post-partum était inférieur à 1 an dans 90.9% des cas. (Figure 9)

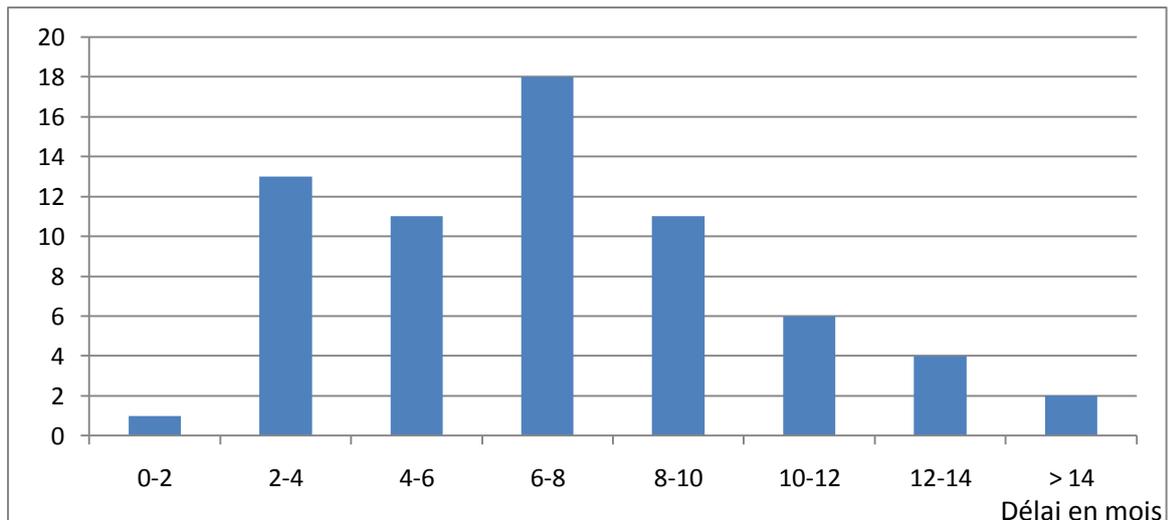


Figure 9 : Répartition (n) du délai entre les deux HPV (par classe)

Le taux de clairance virale était variable selon le délai entre les deux prélèvements. Pour un délai inférieur à 6 mois, la clairance virale était de 48,0% (n=12/25), et pour un délai de 6 à 12 mois, la clairance virale était de 40,0% (n=14/35).

Si l'on réalisait une analyse du taux de clairance par échantillonnage (taux de clairance pour chaque sous-groupe de 6 patientes en fonction du délai moyen dans chaque sous-groupe), on remarquait la grande variabilité de la clairance virale en fonction du délai (figure 10). La courbe de tendance passant à l'origine (pour un délai nul la clairance virale est nulle) permettait de prévoir un délai médian de la clairance virale à 8.3 mois (figure 11).

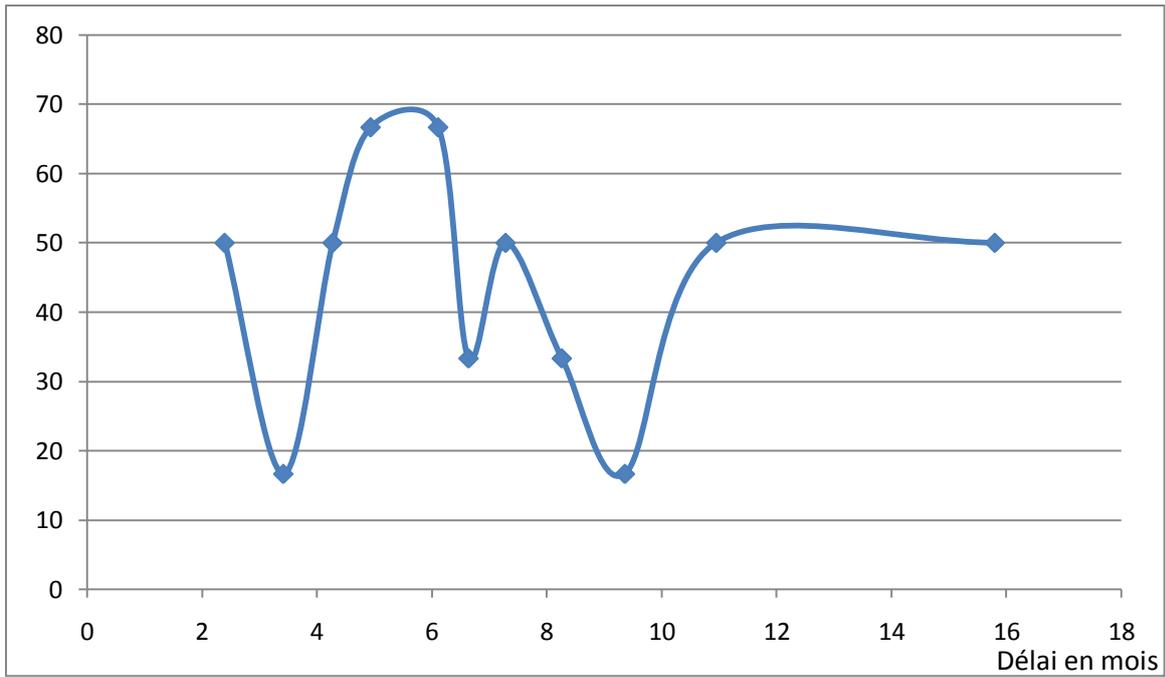


Figure 10 : Taux de clairance virale (%) par échantillonnage de 6 patientes en fonction du délai moyen (en mois).

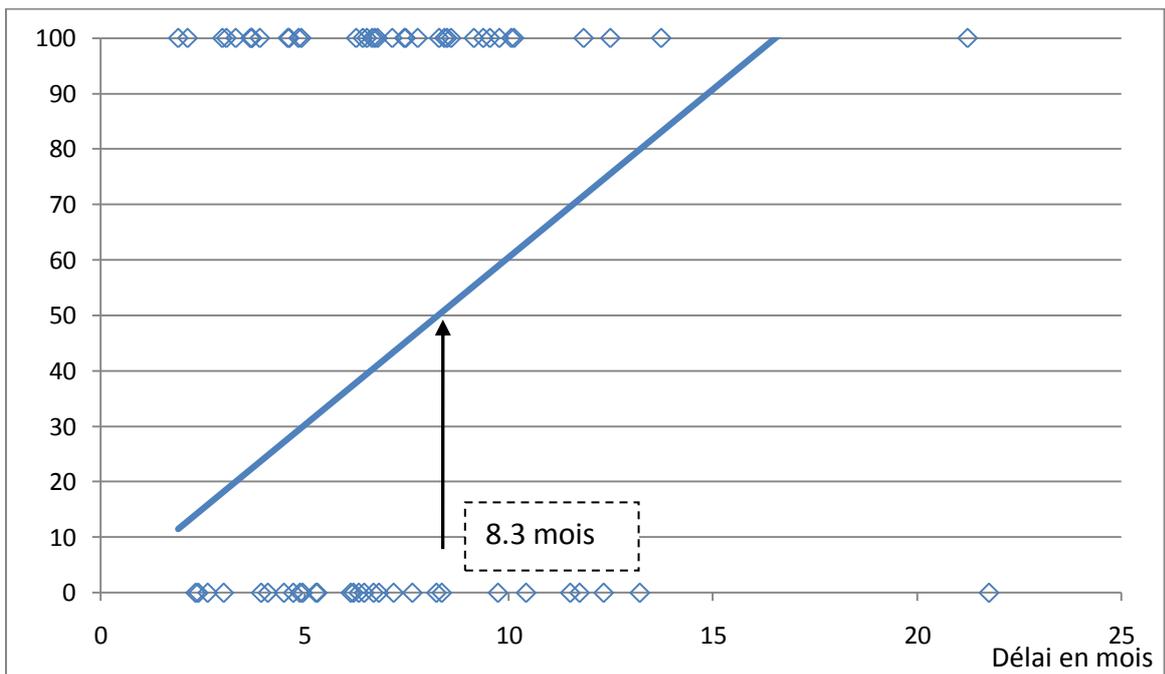


Figure 11 : Taux de clairance virale (%) en fonction du délai (en mois), courbe de tendance

L'âge moyen des patientes ayant éliminé le virus était de 34.6 ans, 35.5 ans pour les patientes ayant une infection persistante (non significatif). La clairance virale était plus importante en cas de mono infection non HPV 16 et en cas de tabagisme < 10 PA (non significatif). (Tableau 4)

Tableau 4: Description de la clairance virale

	Total		Clairance Virale			
	n	n	%	p	Délai	
					Moyen	Ecart-type
Total patientes	66	29	43.9		7.22	3.89
HPV persistant	37	0	0		7.24	3.77
Clairance virale	29	29	100		7.20	4.11
HPV 16	24	9	37.5	ns, p<0.1	7.88	4.07
Infection HPV multiple	6	1	16.7		7.27	2.50
Mono infection HPV non 16	36	18	50.0		6.77	3.98
VIH	3	2	66.7			
Pas de tabagisme	31	16	51.6	ns, p<0.1	6.92	4.09
Tabagisme < 10 PA	14	7	50.0		6.54	3.69
Tabac > 10 PA	18	4	22.2		8.03	3.85

2. Corrélation Viro-Cyto-Histologique

Il y avait 13 lésions CIN2+ diagnostiquées au cours du suivi dans cette étude (dont 3 diagnostics précoces en cours de grossesse non traités). Le taux de CIN2+ après HPV HR en cours de grossesse est donc de 18.6% IC95% [11.0 – 29.4]. Le délai moyen par rapport à la date d'inclusion du résultat histologique le plus péjoratif (ou sur pièce opératoire si idem) était de 10.8 mois (écart type = 4.5, min-max : 2.5 - 16.2).

a) HPV persistant et dysplasie

Les patientes ayant un HPV persistant dans le post-partum avaient un taux de CIN2+ de 29.7% (n=11/37) IC95% [17.4 - 45.9]. Les patientes qui avaient un HPV éliminé dans le post-partum avaient un taux de CIN 2+ de 3.4% (n=1/29), (p<0.05).

Deux femmes ayant un CIN3 diagnostiqué dans le post-partum n'ont pas été comptabilisées comme HPV HR persistant :

(1) Cas N° 1

Pour une patiente ayant un CIN3 HPV HR négatif il s'agissait d'un HPV 39 en cours de grossesse qui n'avait pas été retrouvé au test HPV dans le post partum (délai de 2.4 mois), la présence d'une lésion histologique a fait motiver un contrôle au laboratoire de virologie. On identifiait alors un HPV 52 (par une PCR utilisant des amorces différentes : GP5+/GP6+ puis séquençage par Innolipa®). Et une recherche sur coupe paraffiné de la biopsie retrouve aussi un HPV 52 (PCR GP5+/GP6+ et séquençage par Innolipa®).

(2) Cas N°2

Pour une seule patiente ayant un CIN3 le deuxième test HPV n'avait pas été réalisé (oubli), mais il a été fait sur les coupes paraffinés de la biopsie, il s'agissait d'un HPV 16 persistant. (Figure 12).

b) Génotype et dysplasie

61.5% des CIN2+ sont liés à l'HPV16 (infection unique). Dans le suivi, 29.6% des infections HPV 16 (et 46.6% des infections HPV 16 persistantes) ont développés des lésions CIN2+ (n=8/27). Pour les autres infections HPV (non 16 et infections multiples) le pourcentage de lésion CIN 2+ dans le suivi était de 9.8% (n=5/51), différence non significative (p<0.1).

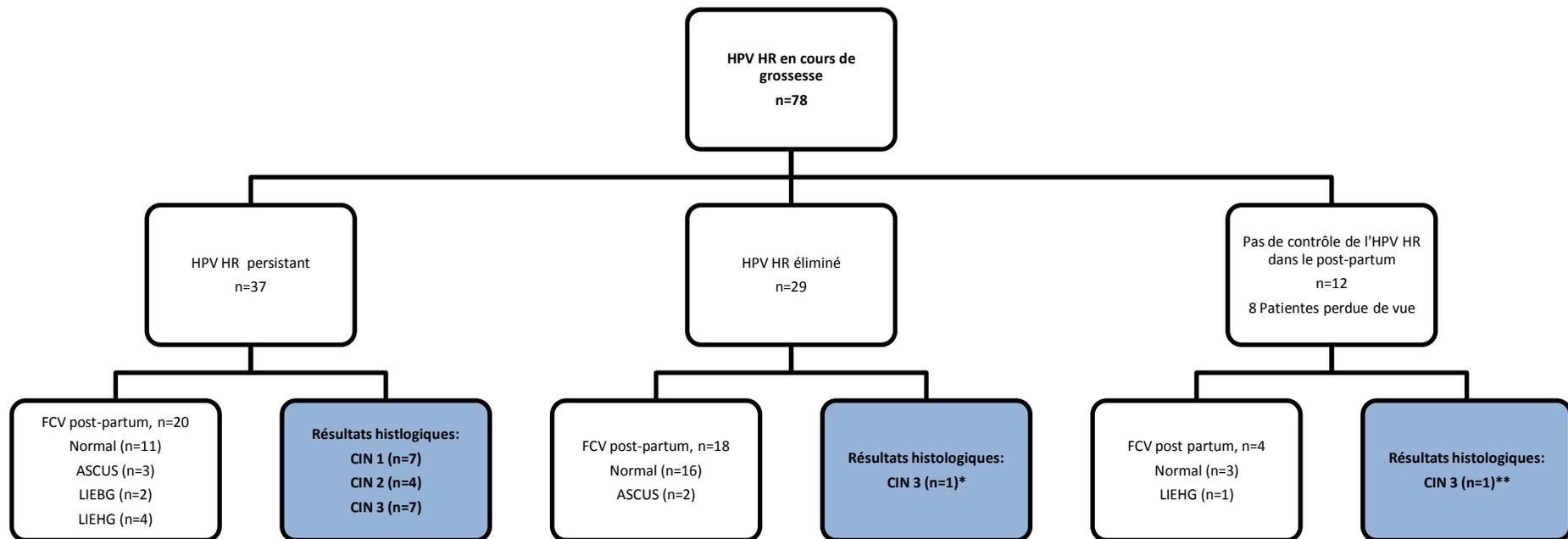
Tableau 5: Génotype HPV et diagnostic histologique dans le suivi.

		CIN 1	CIN 2	CIN 3
HPV HR total	HPV 16, n=27	3	2	6
	Autres Infection HPV, n=51	5	2	3
HPV HR persistant	HPV 16, n=15	2	2	5
	Autres infection HPV, n=22	4	2	2

c) Test HPV, FCV et dysplasie

Chez les patientes HPV HR positif et ayant un FCV contrôlé normal daté de moins de 3 ans (n=30), 2 lésions CIN2 ont été diagnostiquées dans le suivi.

Chez des patientes HPV HR positif et n'ayant pas de notion de FCV pathologique à l'inclusion (FCV fait à l'inclusion et normal ou FCV non contrôlé et non fait ou FCV contrôlé et normal. n=70), 8 lésions CIN2+ ont été diagnostiquées. Pour 3 d'entre elles le FCV était « non contrôlé, non fait », et pour 2 d'entre elle le FCV fait à l'inclusion était normal. (figure 13, 14)



* : CIN 3 avec clairance de l'HPV 39 retrouvé en cours de grossesse. A posteriori un HPV 52 est retrouvé sur le brossage et sur la biopsie, en utilisant pour la PCR les amorces GP5+/GP6+ et avec un séquençage par Innolipa®.

** : CIN 3 diagnostiqué très précocement après la grossesse sans test HPV de contrôle. Une recherche d'HPV a posteriori sur la biopsie permettait d'identifier un HPV 16 persistant.

Figure 12 : Répartition des cytologies et histologies dans le post-partum en fonction de la persistance virale.

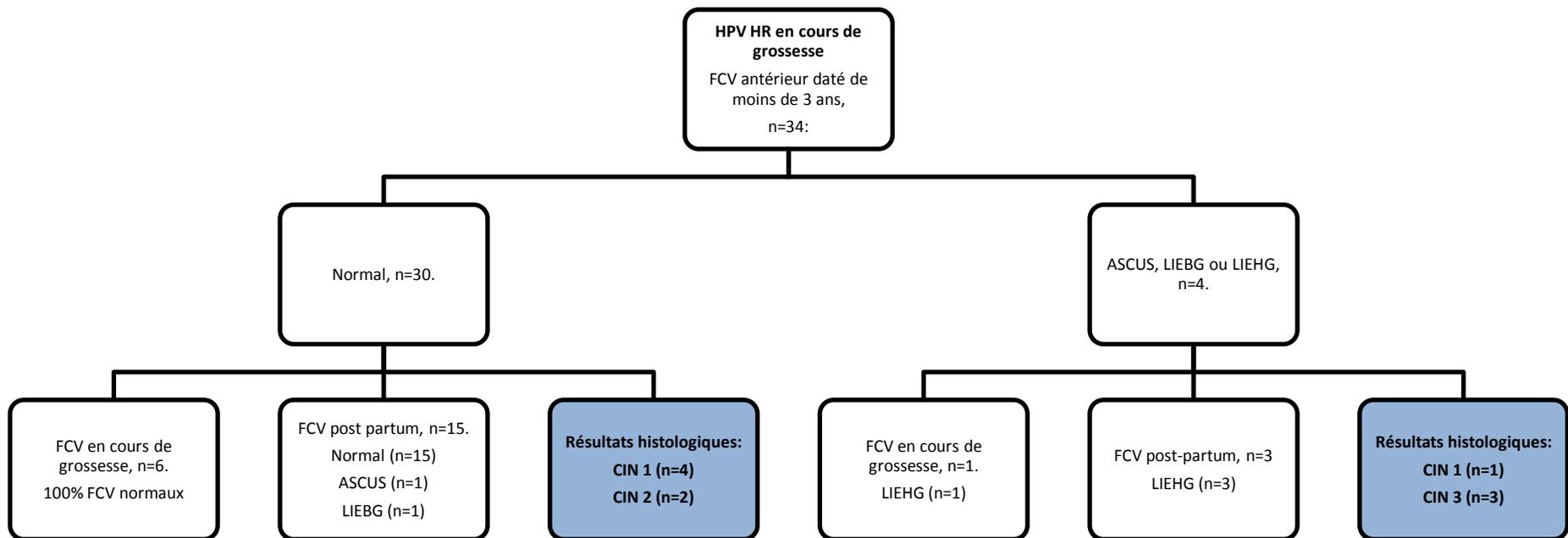
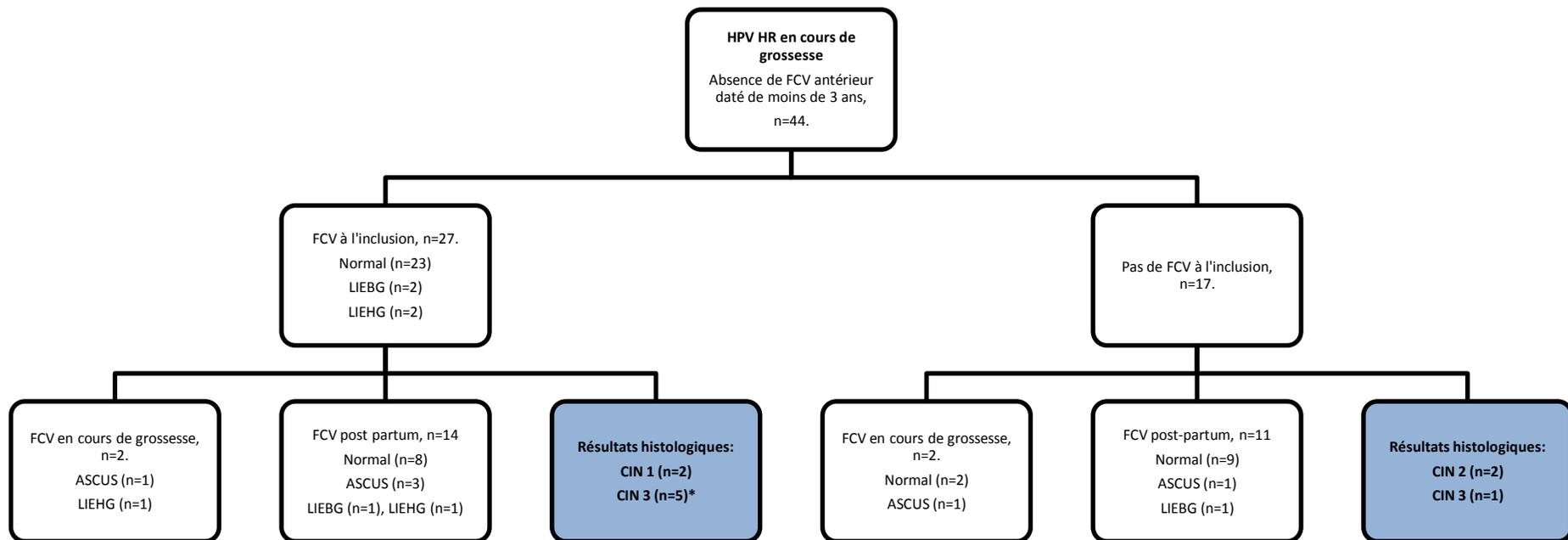


Figure 13 : Répartition des cytologies et histologies en cours de grossesse et dans le post-partum pour les patientes HPV HR positif ayant un FCV datant de moins de 3 ans



* : 5 CIN 3 dont 2 ont eu un FCV normal à l'inclusion.

Figure 14 : Répartition des cytologies et histologies en cours de grossesse et dans le post partum pour les patientes HPV HR positif n'ayant pas de FCV daté de moins de 3 ans au moment de l'inclusion

V. Discussion

Il s'agit d'une étude originale, prospective. Un test HPV était réalisé à 888 femmes enceintes de plus de trente ans, les patientes positives pour un virus HPV à haut risque oncogène sont suivies dans le post partum. Nous ne retrouvons pas d'étude similaire dans la littérature médicale indexée sur le moteur de recherche Medline.

A. La clairance virale

La durée médiane de clairance virale est estimée dans la littérature à 6 mois et la corrélation entre le délai et la clairance virale est forte avant 1 an, puis en plateau (corrélation logarithmique) (32). Il n'y a pas de données dans la littérature médicale sur la clairance virale dans le post-partum. Dans notre étude, la durée médiane de clairance virale était estimée à 8.3 mois. Nous avons retrouvé une clairance virale globale dans le post-partum de 43.9%. Il y avait une corrélation faible entre le délai et la clairance virale (Figure 11). Peut-on en conclure que la fin de la grossesse est un facteur indépendant gommant l'effet du délai sur la clairance virale ? Cette donnée est à confirmer sur une série plus importante.

B. Le taux de CIN2+ dans le post-partum.

Pour les patientes ayant un HPV HR en cours de grossesse le taux de CIN2+ dans le post-partum était de 18.6% (n=13/70). Pour les patientes ayant un HPV HR persistant dans le post-partum, le taux de CIN2+ était de 29.7% (n=11/37).

La sélection des patientes par le test HPV en cours de grossesse est donc intéressante, rendant un bilan colposcopique nécessaire, d'autant plus que l'HPV est persistant.

En prenant en compte les deux cas particuliers (cf chapitre IIIB2 page 25) le taux de CIN2+ en cas d'HPV persistant dans le post-partum était à 33.3% (n=13/39). A titre de comparaison, dans une étude Française, sur 66 infections HPV persistantes, on retrouvait 21 lésions CIN 2+ chez des patientes de plus de trente ans (31.8%) mais le suivi était plus long. L'incidence cumulée à 2 ans de CIN2+ était de 36% (33).

Concernant le cas N°1, nous rappelons l'intérêt des renseignements cliniques destinés aux Virologues, qui peuvent adapter les techniques de laboratoire en fonction des cas

particuliers (page 25 : Pour une patiente ayant un test HPV négatif dans le post-partum, un CIN 3 a été mis en évidence. Une recherche d'HPV a été faite a posteriori et retrouvait un HPV avec une autre technique de laboratoire mais sur le même prélèvement, le génotype était différent (HPV 39 puis HPV 52) de celui retrouvé lors de l'inclusion). Ce dossier peut faire évoquer une mutation du virus HPV 52 au niveau de la zone de fixation des amorces MY09/MY11, mais ne remet pas en cause la technique de prélèvement par brossage de l'endocol.

Le taux de CIN2+ dans la population globale de l'étude était de 1.4% (n=13/888). Ce taux est supérieur à l'incidence de cette lésion en population générale. Pour des femmes américaines de 30 à 39 ans, l'incidence annuelle de CIN2 et CIN3 serait de 3.2‰ (34). Nous ne pouvons pas exclure que l'inclusion dans l'étude n'a pas été plus encouragée pour les patientes à risque (biais de sélection). Cependant pour les patientes ayant un FCV fait ou contrôlé, le taux de FCV \geq ASCUS était de 4.7% ce qui est le taux habituel de FCV pathologiques (19).

Seules les patientes HPV HR positif en cours de grossesse ont bénéficié d'un suivi dans le post-partum, rendant impossible le calcul de sensibilité ou spécificité du test HPV. Une autre limite de notre étude est la non réalisation systématique de biopsies dans le post-partum (en cas de FCV normal et/ou de coloscopie normale).

C. Réalisation du test HPV en cours de grossesse

Nous signalons une simplicité technique excellente dans la réalisation du prélèvement en cours de grossesse, à tous les âges gestationnels. Le moment où le prélèvement était le plus souvent fait était à la consultation du 8^{ème} ou du 9^{ème} mois. En effet le plus souvent les patientes consultent à la maternité en fin de grossesse, le prélèvement par brossage de l'endocol peut donc être réalisé en même temps que la recherche de vaginose à streptocoque B qui est recommandée en fin de grossesse. Le rendez vous du post-partum est donc l'occasion du suivi des patientes HPV HR positif. Nous pensons que le dépistage systématique en cours de grossesse permettrait d'atteindre des femmes qui ne sont pas dépistées par le dépistage individuel recommandé, soit parce que ces femmes ne consultent pas de médecins soit par méconnaissance des recommandations sur la réalisation de FCV. Cependant, nous avons à déplorer 8 perdus de vue sur 78 patientes (habitant à distance ou souhaitant consulter leur médecin traitant). L'information du test HPV positif ou négatif est plus simple à comprendre pour les patientes et le résultat est plus simple à transmettre au

médecin traitant (ou au gynécologue) que le résultat d'un FCV. L'échange des informations se fait simplement, laissant permettre un suivi par une autre équipe.

D. Population de patientes HPV HR positif

Le taux d'HPV HR était de 8.8% dans cette population de femmes enceinte de plus de trente ans. Selon la population étudiée le taux d'HPV positif est variable. Par exemple dans une étude américaine sur plus de 580 000 patientes de plus de trente ans, le taux d'HPV HR était de 6.3% (35), il était de 10.8% dans une étude française sur 2145 patientes de plus de 30 ans (36).

Comme nous l'avons expliqué précédemment, il y a un risque de biais de sélection dans l'étude, en sollicitant plus les patientes à risque pour l'inclusion dans l'étude, ce qui peut augmenter artificiellement le taux d'HPV HR.

E. FCV et grossesse

Il est difficile d'évaluer la couverture du dépistage par FCV des patientes incluses dans l'étude, en effet si une patiente dit avoir un FCV daté de moins de 3 ans mais n'en n'apporte pas la preuve, il n'est pas comptabilisé. A l'inverse l'inclusion dans l'étude a motivé les praticiens ou sages femmes à la réalisation de FCV en cours de grossesse pour les patientes n'ayant pas de FCV récent. On peut aussi rajouter que dans certains cas, le praticien a préféré proposer à la patiente de réaliser le FCV dans le post-partum, il n'était pas comptabilisé dans l'étude.

Cependant, 35% des patientes avaient un FCV « non fait et non contrôlé » à l'inclusion ce taux est comparable aux 40% de patientes n'ayant pas de FCV régulièrement tous les 3 ans (1). Dans ce cas là, le « pressentiment » du praticien semblait justifié car dans cette population de patientes le taux d'HPV HR était faible, à 5.1% signe d'une population à faible risque (mais néanmoins le taux d'HPV HR était non nul !).

Nous ne pouvons pas évaluer la sensibilité et la spécificité du FCV en cours de grossesse dans notre étude (contrôle systématique uniquement pour les HPV HR positif). Mais nous pouvons constater que sur les 13 femmes ayant un CIN2+, 2 avaient un FCV de moins de 3 ans normal, 2 avaient un FCV en cours de grossesse normal et 3 n'avaient pas de FCV daté de

moins de 3 ans. Ce qui schématise les lacunes du FCV : couverture du dépistage insuffisante, sensibilité du test insuffisante.

F. Intérêt du génotypage

La majorité des larges études épidémiologiques ayant pour objectif de valider la réalisation du test HPV pour le dépistage du cancer du col utérin utilisent un Kit commercial (Hybride capture II® commercialisé par Digene). Ce test retrouve par hybridation les HPV faisant partie d'un panel de 13 HPV HR sans pouvoir identifier le génotype en cause.

Nous avons procédé dans cette étude à un génotypage par séquençage après amplification par PCR en utilisant des amorces consensus. Cette technique permet d'identifier le génotype en cause. L'HPV 16 est le génotype le plus fréquent et le plus pathogène, dans notre étude il était plus souvent persistant et plus souvent responsable de dysplasies CIN2+, l'identification du génotype 16 est donc pour le praticien le signe d'une infection potentiellement plus à risque. Nous pouvons avoir la même réflexion sur les infections multiples. De plus lors du contrôle à distance le fait de retrouver le même génotype n'a pas la même signification que de retrouver un autre génotype (impliquant clairance et ré-infection).

Par ailleurs le génotype 53 est le 3^{ème} génotype retrouvé (9.4%, n=12). Il est classé comme haut risque ou probablement haut risque selon les publications, ce génotype ne fait pas partie des génotypes recherché par les Kit commerciaux, ce qui induit un résultat faussement négatif.

G. Description de la population HPV HR positif

Sur plusieurs critères nous avons retrouvé une différence significative entre les populations HPV HR positive et négative. Il s'agit des co-facteurs reconnus (tabagisme, statut marital, HIV) (13) ou en cas d'antécédents connu par la patiente d'infection HPV. Ces éléments de l'interrogatoire permettent au praticien de redoubler de vigilance : par exemple, les patientes chez qui le praticien a réalisé un FCV en cours de grossesse avaient un taux d'HPV HR à 13%. Cependant l'objectif du dépistage de masse est de tout mettre en œuvre pour proposer au plus grand nombre le test de dépistage. Dans le cas du cancer du col de l'utérus, les populations les plus défavorisées sont les plus à risque (association au tabagisme, à la

multi-parité, au MST) et ce sont ces populations qui ont le moins de recours spontané vers leur médecin.

VI. Conclusion

La réalisation du test HPV chez la femme enceinte pourrait permettre une plus large couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus que celle du dépistage individuel par FCV. Le prélèvement peut être fait à tout instant en cours de grossesse, particulièrement au 8^{ème} ou 9^{ème} mois de grossesse et ne pose pas de problème dans sa réalisation pratique.

La présence d'un HPV HR en cours de grossesse après 30 ans justifie la réalisation d'une colposcopie au plus tard à la visite post-natale. Si un test HPV de contrôle réalisé dans le post-partum est positif, le taux de CIN2+ est de plus de 30%.

NOTE : Cette étude clinique a reçu un financement « Protocole Hospitalier de Recherche Clinique Inter-régional »

VII. Bibliographie

1. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, et al. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* n°19/2002.
2. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003;362(9399):1871-1876.
3. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(2):207-225.
4. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann. Oncol*. 2007;18(10):1708-1715.
5. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Incidence et mortalité du cancer en France sur la période 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56(3):159-175.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*. 1999;189(1):12-19.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003;348(6):518-527.
8. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer*. 2004;111(2):278-285.
9. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459.
10. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;357(9271):1831-1836.
11. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
12. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J. Clin. Pathol*. 2005;58(9):946-950.
13. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.

14. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1998;338(7):423-428.
15. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-vaginal anormal - Actualisation 2002. HAS.
16. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, et al. Histoire cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002;30(3):210-217.
17. Cuzick J, Mesher D, Szarewski A, et al. HART long-term follow-up among women screening by cytology and HPV testing. *25th International Papillomavirus.* O-20.03.
18. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol. Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S230-232.
19. Barrès D, Bergeron C. Reproductibilité du diagnostic cytologique, Etude du CRISAP Ile de France. *Gynecol Obstet Fertil.* 2000;28(2):120-126.
20. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol. Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):S14-18.
21. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J. Infect. Dis.* 2009;199(7):926-935.
22. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br. J. Cancer.* 2006;95(11):1459-1466.
23. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Final phase III efficacy analysis of cervarix in young women. *25th International Papillomavirus.* Abstract O 29.06.
24. Ronco G, Carozzi F, Del Mistro A, et al. Typing for triaging HPV positive women and expected vaccination effect. *25th International Papillomavirus.* Abstract O 21.5.
25. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, et al. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol. Oncol.* 1996;60(3):355-362.
26. Chan PKS, Chang AR, Tam W, Cheung JLK, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J. Med. Virol.* 2002;67(4):583-588.
27. Fife KH, Katz BP, Roush J, et al. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174(5):1487-1493.
28. Stillson T, Knight AL, Elswick RK. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997;45(2):159-163.
29. Sarkar S, Yusif S, Egan D. Cervical screening during pregnancy. *Ir Med J.* 2006;99(9):284-285.
30. He G, Bian M, Wang Y, Liu X. Cervical cytological screening and management in pregnant and postpartum women. *Chin. Med. Sci. J.* 2005;20(4):242-246.

31. Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. Prise en charge d'une néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus en cours de grossesse. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31(10):851-855.
32. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
33. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet J, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer*. 2003;106(3):396-403.
34. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004;191(1):105-113.
35. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):595-600.
36. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616-23.

Titre de Thèse :

Evaluation de la prévalence du portage HPV en cours de grossesse et de son évolution dans le post-partum en vue de la mise en place d'une stratégie de dépistage du cancer du col utérin dans une population captive

RESUME**a) Introduction**

Depuis les travaux de J Cuzick, il est admis qu'un test HPV négatif est associé à un risque infime de dysplasie cervicale. Par contre un test HPV positif et surtout la persistance d'un test HPV positif est très corrélée à un risque de dysplasie. Le dépistage du cancer du col utérin en France est individuel et repose sur la réalisation de frottis cervico-vaginaux (FCV) tous les 3 ans. La sensibilité du FCV étant inférieure à celle du test HPV et le taux de couverture du dépistage insuffisant, l'objectif de notre travail est d'évaluer le test HPV dans une population captive au dépistage : Les femmes enceintes.

b) Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au CHU de Nantes de Mai 2006 à Décembre 2008. Un test HPV a été réalisé chez les femmes enceintes de plus de 30 ans. Les patientes HPV Haut risque (HPV HR) positives étaient suivies en cours de grossesse et dans le post-partum, un test HPV de contrôle était réalisé dans le post-partum. Les tests HPV étaient réalisés par séquençage après amplification par PCR sur les amorces consensus MY09 et MY11.

c) Résultats

888 patientes ont été incluses dans l'étude, l'âge moyen était de 34.4 ans. La réalisation du test HPV a été possible quelque soit le terme, le plus souvent il a été fait après le 8^{ème} mois au moment de prélèvement vaginal pour la recherche recommandée de vaginose à streptocoque B. Le taux d'HPV HR était de 8.8% (n=78). Les 3 génotypes les plus fréquents étaient l'HPV 16 (21.3%), l'HPV 31 (10.2%) et l'HPV 53 (9.4%). Le statut marital, le tabagisme, l'infection VIH et l'antécédent de pathologie liée à l'HPV était significativement corrélés présence d'un HPV HR.

Le taux de clairance virale dans le post-partum était de 43.9% (n=29), le délai médian de la clairance virale était calculé à 8.3 mois. Chez les patientes HPV HR en cours de grossesse le taux de CIN2+ dans le post-partum était de 18.6% (n=13). Chez les patientes ayant un virus persistant dans le post-partum, le taux de CIN2+ était de 29.7% (n=11). Le dépistage par FCV était mis en défaut dans 53.8% (n=7) des CIN2+ diagnostiqués (> 3 ans ou normal). Les femmes HPV 16 avaient un taux plus élevé de persistance virale et de CIN2+ dans le post-partum.

d) Conclusion

La réalisation du test HPV chez la femme enceinte ne pose pas de problème dans sa réalisation pratique. La présence d'un HPV HR en cours de grossesse après 30 ans justifie la réalisation d'une colposcopie au plus tard à la visite post-natale. Si l'HPV dans le post-partum est persistant, le taux de CIN2+ est proche de 30%.

MOTS-CLES

CANCER DU COL UTERIN, DEPISTAGE, GROSSESSE, HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)