

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°29

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Anne AURAY

Présentée et soutenue publiquement le 10 JUIN 2003

**LES DIFFERENTS GENOTYPES DE PAPILLOMAVIRUS OU HPV ET DEPISTAGE
DU CANCER DU COL UTERIN**

Président : Mr le Pr P. LOPES

Membres du Jury : Mme le Pr S. BILLAUDEL
Mr le Pr C. LABOISSE
Mme M. COSTE-BUREL
Mr JM. TOBIE

A Monsieur **P. LOPES**

Professeur de gynécologie au CHU Hôtel-Dieu de Nantes,
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Madame **S. BILLAUDEL**

Professeur de virologie à la faculté des sciences pharmaceutiques de Nantes,
qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

A Monsieur **C. LABOISSE**

Professeur d'anatomie pathologique au laboratoire d'anatomie pathologique A du
CHU Hôtel-Dieu de Nantes,
qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

A Madame **M. COSTE-BUREL**

Praticien hospitalier au laboratoire de Virologie du CHU Hôtel-Dieu de Nantes,
qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Merci pour tous les conseils que vous m'avez prodigués tout au long de ce travail.

A Monsieur **JM. TOBIE**

Docteur en Médecine Générale,
Qui m'a fait l'honneur d'être membre du jury.

Merci de votre soutien et tous vos conseils pour mes débuts dans ce métier.

SOMMAIRE



<u>INTRODUCTION</u>	p 11
----------------------------------	------

<u>PARTIE I : RAPPELS DES DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LE CANCER ET LES DYSPLASIES DU COL UTERIN, ET LES PAPILLOMAVIRUS</u>	p 14
--	------

<u>I – Le cancer du col utérin : généralités</u>	p 15
---	------

<u>A – Epidémiologie</u>	p 15
---------------------------------------	------

<u>B – Rappels histologiques concernant le col utérin</u>	p 17
--	------

1 – Anatomie et histo-cytologie du col normal	p 17
---	------

<i>a – Anatomie</i>	p 17
---------------------------	------

<i>b – Cytologie</i>	p 17
----------------------------	------

2 – Modifications histo-physiologiques du col au cours de la vie génitale	p 19
--	------

<i>a – Le col de la puberté</i>	p 19
---------------------------------------	------

<i>b – Le col de la grossesse et de l'accouchement</i>	p 19
--	------

<i>c – Le col au cours du cycle et sous traitement oestro-progestatif</i>	p 20
---	------

<i>d – Le col de la ménopause</i>	p 20
---	------

3 – Histologie des cols anormaux en dehors du cancer	p 21
--	------

<i>a – Les lésions inflammatoires</i>	p 21
---	------

<i>b – Les dystrophies simples du col</i>	p 21
---	------

<i>c – Les dystrophies pseudo-tumorales et les tumeurs bénignes</i>	p 22
---	------

<u>C – Histoire naturelle des dysplasies, des lésions précancéreuses</u>	p 23
---	------

1 – Les papillomes ou condylomes	p 23
--	------

2 – Histoire naturelle des dysplasies	p 24
---	------

<u>D – Anatomopathologie des cancers du col utérin</u>	p 26
---	------

1 – Le carcinome épidermoïde	p 26
------------------------------------	------

<i>a – carcinome épidermoïde in situ</i>	p 26
--	------

<i>b – carcinome épidermoïde invasif</i>	p 27
--	------

2 – Adénocarcinome	p 28
--------------------------	------

<u>E – Facteurs de risque</u>	p 29
--	------

1 – Les HPV	p 29
-------------------	------

2 – Le comportement sexuel	p 30
----------------------------------	------

3 – L'immuno dépression	p 31
-------------------------------	------

4 – Autres facteurs	p 32
---------------------------	------

<i>a – Autres agents infectieux</i>	p 32
---	------

<i>b – Facteurs diététiques</i>	p 32
---------------------------------------	------

<i>c – Le tabac</i>	p 32
---------------------------	------

<i>d – Facteurs socio-démographiques</i>	p 33
--	------

<i>e – Carcinogènes environnementaux</i>	p 33
--	------

F – Diagnostic	p 34
1 – Symptômes et signes d’appel	p 34
a – Découverte lors d’un examen gynécologique systématique	p 34
b – Les signes précoces	p 34
c – Les signes tardifs	p 35
2 – Examen clinique	p 35
3 – Examens complémentaires	p 36
a – Les prélèvements biopsiques	p 36
b – La radiographie pulmonaire	p 36
c – L’échographie	p 36
d – Le scanner	p 36
e – L’IRM	p 37
f – L’urographie intraveineuse	p 37
g – L’hystérogaphie	p 37
h – La lymphographie	p 37
i – Cystoscopie, rectoscopie	p 37
j – Les marqueurs tumoraux	p 38
G – Dépistage du cancer du col utérin	p 39
1 – Le frottis cervico-vaginal	p 39
a – Présentation	p 39
b – Résultats	p 41
c – Objectifs	p 44
d – Limites	p 45
2 – La colposcopie	p 46
a – Description	p 46
b – Résultats d’un col anormal	p 46
c – Objectifs	p 48
d – Limites	p 48
3 – Biopsies	p 49
4 – Une nouvelle technologie de dépistage : le frottis en couche mince ou en phase liquide	p 51
a – La technique du frottis en phase liquide	p 52
b – Avantages et inconvénients de cette technique	p 53
5 – Les différentes classifications des lésions du col utérin	p 55
H – Pronostic	p 56
I – Traitement des dysplasies cervicales	p 58
1 – Abstention	p 58
2 – Traitement médical : la vaccinothérapie	p 58
3 – Traitements chirurgicaux	p 59
a – Vaporisation laser	p 59
b – Cryothérapie	p 60
c – Electrocoagulation	p 60
d – Electrocautérisation	p 60
e – Electrorésection à l’anse diathermique	p 61
f – Conisation	p 61
g – Amputation intravaginale du col	p 62

J – <u>Traitement du cancer avéré</u>	p 63
1 – Chirurgie radicale	p 63
2 – Radiothérapie	p 64
a – Radiothérapie externe	p 64
b – Curiethérapie	p 64
c – Chimiothérapie	p 65
K – <u>Indications thérapeutiques</u>	p 66
1 – Carcinomes in situ	p 66
2 – Carcinomes micro-invasifs	p 66
3 – Carcinomes invasifs	p 67
a – Les cancers au début (Ib-IIa)	p 67
b – Les cancers avancés (IIb à IV)	p 68
L – <u>Evolution</u>	p 69
1 – Cancers au début	p 69
2 – Cancers avancés	p 69
3 – cancers du col utérin et grossesse	p 69

II – Le papillomavirus : description et rôles dans la carcinogenèse du cancer cervical

p 70

A – <u>Historique</u>	p 70
B – <u>Caractéristiques générales des HPV</u>	p 72
1 – Structure générale	p 72
2 – Rôles des protéines virales	p 74
a – La protéine E1	p 74
b – La protéine E2	p 74
c – La protéine E4	p 75
d – La protéine E5	p 75
e – La protéine E6	p 76
f – La protéine E7	p 77
g – La protéine L1	p 79
h – La protéine L2	p 79
3 – Mutation du génome viral	p 80
4 – Les différents types d'HPV	p 81
C – <u>Expression des gènes viraux ou devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales</u>	p 84
1 – Infection productive	p 84
2 – Infection latente	p 85
3 – Intégration de l'ADN viral au génome cellulaire	p 86
D – <u>Transmission des HPV</u>	p 87
1 – Transmission sexuelle	p 87
2 – Transmission non sexuelle	p 88
a – Transmission materno-fœtale	p 88
b – Transmission iatrogène	p 88
c – Auto-contamination	p 88

E – <u>histoire naturelle de l'infection à HPV</u>	p 89
1 – Pénétration du virus dans le tractus génital	p 89
2 – Infection asymptomatique	p 90
3 – Infection virale productive	p 90
4 – Lésions cervicales	p 91
a – <i>Lésions intra épithéliales de bas grade</i>	p 91
b – <i>Lésions intra épithéliales de haut grade</i>	p 92
F – <u>Rôle de l'immunité</u>	p 93
1 – L'immunité à médiation cellulaire	p 93
2 – L'immunité à médiation humorale	p 94
a – <i>Réponse humorale systémique</i>	p 94
b – <i>Réponse humorale muqueuse</i>	p 94
G – <u>Les facteurs de risque</u>	p 95
1 – Les facteurs ayant une action locale	p 95
2 – Les facteurs ayant une action systémique	p 96
H – <u>Détection des papillomavirus</u>	p 98
1 – Sérologie	p 98
2 – Microscopie électronique	p 98
3 – Immuno histochimie	p 99
4 – Biologie moléculaire	p 99
a – <i>Hybridation moléculaire</i>	p 99
b – <i>PCR ou Polymerase Chain Reaction</i>	p 103
c – <i>Autres techniques</i>	p 105
I – <u>Traitement des lésions HPV</u>	p 108
1 – Les différents traitements	p 108
a – <i>La podophylline</i>	p 109
b – <i>La podophyllotoxine à 0.5 % ou condyline</i>	p 109
c – <i>L'acide trichloro-acétique</i>	p 110
d – <i>le 5 fluoro-uracile</i>	p 110
e – <i>L'imiquimod ou aldera</i>	p 111
f – <i>L'isoprinosine</i>	p 111
g – <i>La cryothérapie</i>	p 112
h – <i>le laser CO2, et l'électrocoagulation, l'électrocautérisation</i>	p 112
2 – Traitement du partenaire	p 113
3 – Traitement de la femme enceinte	p 114

III – <u>Conduite à tenir et perspectives d’avenir</u>	p 115
A – <u>Intérêt du typage viral</u>	p 115
1 – Utilisation du typage viral	p 115
2 – Intérêt de la détection de HPV	p 117
<i>a – Le dépistage primaire</i>	p 117
<i>b – Prise en charge des frottis ASCUS</i>	p 117
<i>c – Prise en charge des frottis évoquant une lésion de bas grade</i> ..	p 118
<i>d – Intérêt de la détection des HPV pour le suivi des femmes</i> <i>traitées</i>	p118
3 – Arbre décisionnel proposé	p119
B – <u>Conduite thérapeutique</u>	p 121
1 – Traitement des condylomes	p 121
2 – Traitement des dysplasies légères CIN I du col utérin et CIN II	p 122
3 – Traitement des dysplasies sévères et du carcinome in situ du col utérin	p 123
4 – Cas des frottis évoquant une lésion glandulaire	p 123
5 – Suivi post-thérapeutique	p 124
C – <u>Perspectives vaccinales</u>	p 125
1 – La vaccination prophylactique	p 126
2 – La vaccination thérapeutique	p 127

PARTIE 2 : ETUDE PERSONNELLE

I – Objectifs

II – Matériels

A – Population étudiée

B – Prélèvements

III – Méthodes

IV – Résultats	p 133
A – Caractéristiques de la population étudiée	p 133
B – Analyse des frottis cervico-vaginaux et des biopsies	p 135
C – Détection et répartition des différents types d'HPV	p 137
D – Répartition des HPV, et en particulier des HPV à haut risque oncoène , en fonction de l'âge des patientes	p 138
E – Répartition des résultats cytologiques et du typage des Papillomavirus	p 140
1 – Répartition des résultats des différents FCV et du typage HPV	p 140
2 – Répartition des résultats des différentes biopsies et du typage HPV	p 142
F – Répartition des résultats cytologiques en fonction de l'âge des patientes	p 144
G – Répartition en fonction des différentes tranches d'âge, des résultats de la cytologie, des tests HPV et du typage HPV	p 148
1 – Les patientes âgées de moins de 20 ans	p 148
2 – Les patientes âgées de 21 à 30 ans	p 150
3 – Les patientes âgées de 31 à 40 ans	p 152
4 – Les patientes âgées de 41 à 50 ans	p 154
5 – Les patientes âgées de 51 à 60 ans	p 156
6 – les patientes âgées de plus de 60 ans	p 158
7 – Tableaux récapitulatifs des résultats selon la cytologie et la détection, le typage des HPV pour toutes les tranches d'âge	p159
H – Récapitulatif des résultats en fonction de l'âge, selon la cytologie et le typage HPV	p 160
I – Comparaison des résultats cytologiques aux biopsies pour les femmes ayant eu les deux examens	p161
J – Tableaux simplifiés qui font une synthèse des résultats obtenus	p 165
1 – Répartition des résultats cytologiques et du typage des papillomavirus	p 165
2 – Répartition des frottis cervico-vaginaux et des biopsies	p 166
3 – Répartition des FCV et du dépistage UPV en fonction des biopsies	p167

K – <u>Etude de dossiers</u>	p 168
1 – Etude de dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène associé à un frottis cervico-vaginal normal ou de bas grade	p 168
<i>a – Dossiers de patientes ayant nécessité une simple surveillance</i>	p 168
<i>b – Dossiers de patientes ayant nécessité une surveillance puis un traitement</i>	p170
<i>c – Dossiers de patientes ayant nécessité un traitement d'emblée</i>	p 172
<i>d – Dossiers de patientes dont les résultats sont inclus dans un suivi post-thérapeutique</i>	p 173
<i>e – Dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène avec un frottis normal ou de bas grade mais avec des biopsies de haut grade</i>	p 175
<i>f – Dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène associé à des biopsies normales ou de bas grade</i> ..	p 176
2 – Etude de dossiers de patientes qui présentent un HPV négatif et une biopsie avec des lésions de haut grade	p178
V – <u>Analyse</u>	p 181
<u>CONCLUSION</u>	p 186
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p 188

INTRODUCTION



Les papillomavirus (HPV) sont responsables chez l'homme d'une grande variété de lésions cutanées et muqueuses. Au cours de ces dernières années, plus de 120 génotypes de HPV ont été identifiés. Ils sont classés en fonction de leur tropisme et de leur potentiel oncogène. On définit ainsi deux grandes catégories :

- ⇨ les HPV préférentiellement associés aux lésions cutanées comme les HPV de type 1 et 4, retrouvés fréquemment dans les verrues.
- ⇨ les HPV infectant les muqueuses de la sphère anogénitale (et des muqueuses oropharyngées). On en compte une quarantaine ayant ce tropisme. Parmi ces HPV, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène, c'est le cas des HPV 6 ou 11 retrouvés dans les condylomes génitaux, alors que d'autres sont dits à haut risque oncogène, c'est le cas des HPV 16 ou 18 qui sont impliqués dans la carcinogenèse du col utérin. Il existe aussi un groupe d'HPV à risque intermédiaire détectés dans les lésions anogénitales et dont la responsabilité dans les lésions précancéreuses du col utérin reste à déterminer (91).

De nombreuses études ont permis de montrer que les HPV oncogènes sont les principaux facteurs de risque indépendants du développement de lésions intra-épithéliales de haut grade et de cancers du col de l'utérus.

En effet, bien que les HPV représentent des facteurs nécessaires mais non suffisants dans le développement de cancers génitaux (91), des études ont montré la prévalence importante de l'infection à HPV, retrouvée dans 99,8% des cancers du col utérin (92,123), l'infection chronique à HPV oncogène précédant l'apparition de lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses.

Or, le cancer du col utérin reste, malgré la diminution de son incidence grâce au dépistage par frottis cervico-vaginal (FCV), le 2^{ème} cancer de la femme dans le monde avec plus de 900 000 nouveaux cas par an.

L'analyse cytologique du frottis cervico-vaginal après coloration de Papanicolaou est l'examen utilisé en première intention dans le dépistage du cancer du col utérin. Cependant, de nouvelles techniques se développent, c'est le cas de la biologie moléculaire qui permet de mettre en évidence l'ADN des papillomavirus. C'est pourquoi la détection de l'HPV ou « test HPV » a été proposée afin d'optimiser le dépistage conventionnel des lésions du col utérin réalisé par frottis cervico-vaginal.

Si la place du test HPV dans le dépistage secondaire, c'est-à-dire lorsque l'examen cytologique est douteux, paraît établie (23,134), par contre sa place dans le dépistage primaire du cancer du col utérin reste encore à définir, d'autant plus que le diagnostic viral a bénéficié de nouvelles approches techniques en biologie moléculaire ces dernières années, offrant des possibilités de recherche plus aisées de l'HPV (8, 22,118).

Après un rappel des données actuelles concernant le cancer et les dysplasies du col utérin ainsi que les papillomavirus, avec l'histoire naturelle, le diagnostic, le dépistage et le traitement des lésions dysplasiques et condylomateuses, puis un regard sur les perspectives d'avenir, notamment vaccinales, nous avons analysé les résultats cytologiques et virologiques de patientes ayant consulté au CHU de Nantes en 2000 et 2001, le but étant d'évaluer l'intérêt du typage viral des papillomavirus à travers cette étude prospective, afin de pouvoir améliorer la sensibilité du dépistage du cancer du col utérin et la prise en charge des patientes.

PARTIE I

RAPPEL DES DONNEES ACTUELLES

CONCERNANT

LE CANCER ET LES DYSPLASIES

DU COL UTERIN

ET LES PAPILLOMAVIRUS



I - LE CANCER DU COL UTERIN : GENERALITES

A - Epidémiologie

Le cancer du col utérin occupe le deuxième rang des cancers de la femme à l'échelle mondiale (47). Il est l'une des principales causes de mortalité avec un nombre de nouveaux cas par an estimé à au moins 500 000 et plus de 200 000 femmes en décèdent à travers le monde (111). En France, en 1995, on notait 3 000 nouveaux cas du cancer du col utérin et 1 600 femmes en mourraient.

Cependant la situation est différente en fonction des pays, selon qu'il s'agisse de pays industrialisés ou de pays en voie de développement.

Dans les pays pauvres, le cancer arrive en tête dans les causes de mortalité par cancer (25), et le cancer du col utérin est observé majoritairement dans ces pays (80%) où il occupe le 2^{ème} rang après le cancer du sein (35). En Inde, par exemple, le cancer du col utérin est estimé à 100 000 cas par an avec une incidence pour la tranche d'âge 35-64 ans évaluée à 99/ 100 000 entre 1982 et 1995 (109). Au Groenland, il s'agit du cancer le plus fréquent et l'incidence est de 63.7/ 100 000 (108).

Dans les pays riches, le cancer du col utérin arrive en 8^{ème} ou 9^{ème} position. Le nombre de morts qui lui sont imputables a diminué de moitié dans les 40 dernières années (25). Aux Etats Unis, par exemple, on remarque une baisse importante de l'incidence, qui passe de 32/ 100 000 en 1940 à 8.3/ 100 000 dans les années 1980 (65). Cette évolution est liée au dépistage de ce cancer par frottis cervico-vaginal et au traitement des états précancéreux.

On peut remarquer que 80 % des nouveaux cas de cancers décelés chaque année concernent les pays en voie de développement où seulement 5 % des femmes ont un frottis de dépistage dans les cinq ans. Dans les pays développés, 85 % des femmes ont eu au moins un frottis au cours de leur vie.

En France, le cancer du col utérin qui arrivait au 3^{ème} ou 4^{ème} rang des cancers féminins les plus fréquentés en 1975 est passé actuellement au 7^{ème} ou 8^{ème} rang (135). On note une diminution significative de l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus de 3,5 % par an entre 1982 et 1992, ceci correspondant à une diminution de 33,5 % en 11 ans (135). Le dépistage a donc permis de faire passer les taux d'incidence standardisés de 15.6/ 100 000 à 8.6/ 100 000 de 1978 à 1992.

Le nombre de nouveaux cas a été évalué à près de 6 000 en 1975, 4 200 en 1985 et 3 260 en 1995 avec un nombre de décès estimé à 2 500 en 1975 et à 1 600 en 1995 (135).

On remarque donc l'importance du dépistage dans la réduction de l'incidence du col utérin : sa pratique a permis de réduire l'incidence de 50 à 70 % (48, 64).

On constate que dans les pays où le dépistage n'existe pas, l'incidence des cancers du col utérin est élevée avec par exemple en Inde une incidence à 99 / 100 000 ou en Colombie une incidence à 77, 4 / 100 000. Dans les pays où le dépistage est organisé, l'incidence est beaucoup plus basse, à 8,6 / 100 000 en France ou 4,4 / 100 000 en Finlande.

Sans dépistage, on estime que le nombre de cancers serait dix fois plus élevé (82).

B - Rappels histologiques concernant le col utérin

1 - Histo-cytologie du col normal et anatomie

a - Anatomie

Le col de l'utérus se trouve à la partie inférieure de l'utérus. Le vagin s'y insère à sa partie moyenne. Le col est constitué de deux faces, antérieure et postérieure et de deux bords latéraux.

L'extrémité supérieure correspond à l'isthme utérin par l'orifice interne et l'extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin par l'orifice externe (c'est cette partie du col qui est visible à l'examen au spéculum et qui peut être analysée sur le plan cytologique par le frottis cervico-vaginal).

La cavité du col correspondant au canal cervical est fusiforme et étroite. Elle communique en haut avec la cavité utérine au niveau de l'isthme et s'ouvre en bas dans le vagin par l'orifice externe.

b - Cytologie

Sur le plan histologique, la paroi du col utérin est constituée de trois tuniques :

☞ **une tunique périphérique ou adventice,**

☞ **une tunique fibro-musculaire,**

☞ **une tunique superficielle intracavitaire** correspondant à la muqueuse. C'est cette muqueuse qui donne naissance à la majorité des cancers du col, c'est à dire aux carcinomes.

Cette muqueuse comprend trois parties :

⇨ **Zone exocervicale** : Elle correspond, sur le plan anatomique au revêtement muqueux de la portion intravaginale du col. Cette zone est tapissée par un revêtement de type malpighien (ou épidermoïde) constitué d'une couche de cellules basales, de plusieurs couches de cellules dites intermédiaires (correspondant au corps muqueux de Malpighi) et d'une couche de cellules superficielles, aplaties.

Cet épithélium malpighien est sous tendu par une membrane basale continue, reposant sur un chorion fibreux et du collagène.

⇨ **Portion endocervicale** : Elle correspond au revêtement muqueux du canal cervical, (qui va de l'orifice externe à l'isthme utérin). Cette portion est tapissée par un revêtement cylindrique unistratifié, à cellules muco-sécrétantes ou ciliées. Ce revêtement est également sous tendu par une membrane basale continue. Mais, il forme parfois des récessus glandulaires dans l'épaisseur de la paroi constituant des sortes de glandes endocervicales, expliquant l'épaisseur de cette muqueuse endocervicale. Ces récessus peuvent en effet se dilater et s'obstruer, formant ainsi les œufs de Naboth.

Cette muqueuse endocervicale et glandulaire est plus spécialisée puisqu'elle sécrète le mucus cervical.

⇨ **Zone de jonction** : Elle se trouve entre ces deux épithéliums. Cette zone va être soumise, au cours de la vie génitale, à des modifications sous influence hormonale, sous influence des grossesses ou d'agressions, aboutissant à la formation d'une zone de transition soumise à des phénomènes métaplasiques, ce qui explique sa fragilité. C'est au niveau de cette région que vont survenir les lésions pré-cancéreuses, suite par exemple, à l'exposition de l'épithélium fragilisé à des virus oncogènes.

Les phénomènes de métaplasie au niveau du col utérin correspondent à la transformation de l'épithélium cylindrique endocervical en un revêtement malpighien. Ce phénomène est physiologique au niveau de la zone de jonction, appelée aussi zone de transformation, où l'épithélium cylindrique s'éverse en dehors. Au début, les cellules métaplasiques sont peu différenciées (métaplasie immature), puis elles se chargent en glycogène et subissent une maturation propre au revêtement malpighien (métaplasie nature).

Un ectropion correspond à la présence de muqueuse glandulaire au niveau de la partie externe du col anatomique.

2 - Modifications histo-physiologiques du col au cours de la vie génitale

a - Le col de la puberté

Pendant les quelques mois qui précèdent la puberté, le col augmente de volume.

L'action des oestrogènes et le début de la vie sexuelle modifient l'épithélium cervical : la zone de jonction ou de transition exocol-endocol a tendance à se déplacer vers l'extérieur du col, devenant visible au moment de l'examen.

b - Le col de la grossesse et de l'accouchement

Lors de la grossesse, l'épithélium endocervical subit une éversion encore plus marquée et vient se localiser à l'extérieur de l'orifice externe. Le revêtement cylindrique étant inadapté à une situation intravaginale, il va se modifier et se transformer de façon plus ou moins complète en épithélium malpighien.

L'hypertrophie du col de la grossesse est liée à une augmentation de la vascularisation et à l'œdème du stroma.

L'accouchement provoque des lésions épithéliales et conjonctives importantes (ulcérations voire nécrose) qui guérissent en quelques semaines. Mais du fait de modifications induites par les phénomènes de cicatrisation, il n'est pas recommandé de faire un frottis pendant cette période.

L'aspect du col va être modifié par les grossesses : l'orifice externe, ponctiforme au départ, va s'élargir pour prendre la forme d'un petit cercle ou d'une fente transversale. Les bords de cet orifice externe vont devenir irréguliers formant deux lèvres inégales antérieure et postérieure.

c - Le col au cours du cycle et sous traitement oestro-progestatif

Au cours du cycle menstruel, le revêtement malpighien est très sensible aux modifications hormonales. C'est pourquoi, la connaissance de la date des dernières règles et d'un traitement hormonal aide à apprécier les éventuelles modifications de la cellularité et des proportions d'éléments superficiels, intermédiaires, parabasaux, et basaux qui vont se produire.

En effet, en première période du cycle, un frottis cervical sera dénué d'éléments inflammatoires et très riche en éléments superficiels. En seconde partie de cycle, une exsudation physiologique de polynucléaires non altérés se produit. Les cellules superficielles sont beaucoup moins nombreuses et les cellules intermédiaires chargées de glycogène sont majoritaires.

Au cours de traitements contraceptifs, on observe une majorité d'éléments intermédiaires. Certains de ces traitements entraînent un certain degré d'hypotrophie et donc l'apparition d'éléments parabasaux sur les frottis.

d - Le col de la ménopause

Lors de la ménopause, le col subit diverses modifications : après une première phase d'hyperplasie, il subit une régression et une atrophie.

La zone de jonction a tendance à se déplacer et à pénétrer dans le canal endocervical.

Lors de l'examen, le frottis provoque plus facilement de saignements, du fait de l'atrophie, du revêtement épithélial.

3 - Histologie des cols anormaux en dehors du cancer

a - Les lésions inflammatoires

Elles correspondent aux cervicites. Elles sont liées à des phénomènes traumatiques ou infectieux.

Parmi les phénomènes traumatiques, on peut trouver les agressions chimiques ou physiques (corps étrangers, topiques). Parmi les phénomènes infectieux, certains sont liés à des germes banaux, non spécifiques (en général rare), d'autres sont dus à des germes particuliers pouvant être identifiés sur un prélèvement ou sur le frottis. Ainsi, on peut citer : gardnerella vaginalis, trichomonas, chlamydiae, mycose, herpes...

Parfois, les cervicites peuvent s'ulcérer, à l'origine d'une inflammation traînante, difficile à cicatriser.

Un frottis pratiqué dans un contexte infectieux permet souvent d'identifier le germe responsable. Mais un contrôle est nécessaire après un traitement adapté, car la présence de dystrophies cellulaires peut parfois porter à confusion avec une dysplasie.

b - Les dystrophies simples du col

Ces lésions ne sont pas dues à un phénomène inflammatoire mais résultent de facteurs irritatifs hormonaux, métaboliques. Elles correspondent à des anomalies bénignes consécutives à des troubles de la trophicité cellulaire.

On distingue :

- ☞ **La leucoplasie** : Epidermisation du revêtement exocervical qui est revêtu d'une couche de squames parakératosiques ou orthokératosiques (cornées) . Cette lésion est fréquente au cours de prolapsus.
- ☞ **L'atrophie post ménopausique ou hormonale** : Elle correspond à une dystrophie pouvant conduire à des ulcérations du fait de la fragilité de l'épithélium atrophié.
- ☞ **La dystrophie de la muqueuse endocervicale** : Elle se voit lorsque la zone de jonction se déplace vers la portion intravaginale du col. Elle correspond alors à un ectropion.

- ⇨ **L'ectopie** : Elle correspond à une plaque isolée de muqueuse endocervicale extériorisée en position exocervicale. Elle peut être acquise ou congénitale.
- ⇨ **L'adénose vaginale** : Elle correspond à une sorte d'ectopie mais située en pleine muqueuse vaginale. Quand cette dystrophie est congénitale, elle est souvent liée à la prise de diéthylstilbène chez la mère en début de grossesse, exposant la fille à un risque plus élevé de carcinome cervico-utérin à ce niveau (adénocarcinomes).

c - Les dystrophies pseudo-tumorales et les tumeurs bénignes

- ⇨ **Les polypes endocervicaux** : Ils correspondent à des franges hyperplasiques de muqueuse endocervicale qui, réunies, forment une masse polypoïde.
- ⇨ **L'adénofibrome papillaire** : Il représente l'exagération du phénomène précédent. La masse tumorale, mieux individualisée, est constituée d'un tissu conjonctif avec des ramifications papillaires tapissées d'un revêtement cylindrique endocervical, qui présente souvent des plaques de métaplasie malpighienne.
- ⇨ **Le léiomyome (ou fibrome)** : Il correspond à des faisceaux de fibres musculaires lisses. Il peut s'agir soit d'un véritable léiomyome cervical, soit de l'extériorisation au niveau de l'orifice externe du col d'un léiomyome du col utérin prolapsé.
- ⇨ **Autres tumeurs** : Hémangiomes, tumeurs bénignes développées à partir de résidus embryonnaires (rares)

C - Lésions précancéreuses, histoire naturelle des dysplasies

1- Les papillomes ou condylomes

Il s'agit de lésions virales dues à des papillomavirus ou HPV, qui sont très nombreux (plus de 100 types connus). Certains sont connus comme étant oncogènes et donc comme facteur de risque du cancer du col utérin.

Certains types d'HPV sont aussi responsables de verrues cutanées. L'infection virale du col passe donc par ce stade de condylome.

- ☞ **Condylomes acuminés** : Ils sont visibles à l'examen clinique, constituent des papules en « choux fleur » rougeâtres. Chaque condylome est constitué d'une florescence d'axes conjonctivo-vasculaires recouverts de cellules épidermoïdes modifiées. Cette forme est peu fréquente au niveau du col.
- ☞ **Condylome géant de Busckhe – Loewenstein** : Il est beaucoup plus volumineux mais de morphologie identique. Cette forme est exceptionnelle au niveau du col.
- ☞ **Condylome plan et condylome inversé** : Ils sont le plus souvent invisibles à l'examen clinique, mais peuvent être mis en évidence par les tests au Lugol et à l'acide acétique ainsi que par une colposcopie.

Au niveau histologique, les modifications épithéliales sont très voisines du condylome acuminé. Par contre, on ne retrouve pas de bourgeonnement papillaire du tissu conjonctif dans le condylome plan et dans le condylome inversé. Ce bourgeonnement se fait vers l'intérieur, dans la paroi du col. Les condylomes plans sont plus fréquents que les autres et se développent en général au niveau de la zone de jonction.

Le signe pathognomonique du condylome sur le plan cytologique est la koilocytose, c'est à dire la présence de cellules dont le cytoplasme est condensé en périphérie formant une bordure, avec présence d'une grande vacuole périnucléaire et dont le noyau est hypertrophié, arrondi et vésiculeux (noyau viral).

2 - Histoire naturelle des dysplasies

La dysplasie correspond à des modifications cellulaires intra-épithéliales, précancéreuses.

Sur le plan cytologique, on observe à des degrés croissants selon l'importance de la dysplasie, une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, des irrégularités nucléaires et une chromatine en grains répartie de façon homogène, les nucléoles restent petits ;

Il existe plusieurs classifications : on parle de CIN ou Cervical Intra Épithélial Néoplasia (I, II et III) dans la classification de Richart (1968), de dysplasie légère, moyenne et sévère dans la classification de l'OMS (1973) et de lésion épidermoïde intra-épithéliale de bas grade ou LSIL et de lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade ou HSIL dans la classification de Bethesda (2001).

Le condylome représente la phase infectieuse du HPV avec multiplication du virus dans les cellules infectées. La dysplasie, qui peut soit succéder cette phase infectieuse, soit se dérouler de façon concomitante, représente, elle, l'intégration du génome viral dans le noyau de la cellule épithéliale conduisant à des désordres de la croissance cellulaire.

La zone essentielle de développement dans ces lésions est la zone de jonction squamo-cylindrique, car elle correspond à une zone de transformation métaplasique, elle est donc fragilisée et devient la cible privilégiée des lésions dysplasiques.

Il existe différents stades de dysplasie, le passage de l'un à l'autre se passant de façon progressive :

- ↳ **Dysplasie légère (CIN ou LSIL)** : On retrouve une hyperplasie des éléments des couches profondes de l'épithélium dont les noyaux présentent un volume augmenté, une densification de la chromatine et une forme allongée verticale, perpendiculaire à la membrane basale. Ces cellules d'allure peu différenciée ne dépassent pas le tiers inférieur de l'épithélium.
- ↳ **Dysplasie moyenne (CIN II ou HSIL)** : Les cellules atypiques occupent la moitié voire les 2/3 de l'épithélium, refoulant en surface les cellules normales. On voit apparaître des mitoses qui sont anormales et les caractères atypiques retrouvés dans la dysplasie légère sont accentués avec augmentation de la taille des noyaux, de leur irrégularité dans leur forme et hyperchromatisme majoré.
- ↳ **Dysplasie sévère, carcinome in situ (CIN III ou HSIL)** : Toute la hauteur de l'épithélium est occupée par des cellules atypiques, dysplasiques. L'intégrité de la membrane basale est respectée.

Ces lésions peuvent être associées à des lésions infectieuses de type condylome, en sachant que les dysplasies sans participation virale sont rares.

La progression des différents grades de dysplasie est variable : une lésion de type condylome ou une dysplasie peut en effet, soit régresser spontanément, soit se stabiliser, soit s'aggraver, l'aboutissement ultime étant le cancer invasif avec rupture de la membrane basale. Cependant, plus le degré de dysplasie est grave, plus le risque d'évolution vers une lésion cancéreuse invasive est grand.

D - Anatomopathologie des cancers du col utérin

Le col utérin est le siège de différents types de cancers. Le plus souvent retrouvé est le carcinome épidermoïde qui représente environ 85 % des cancers du col, puis vient l'adénocarcinome qui concerne 10 à 15 % des cas.

Les autres formes histologiques comme le sarcome (tumeur mixte mullérienne), le mélanome, le lymphome, le cancer à cellules claires, cancer colloïde restent rares.

Seuls seront traités le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

1 - Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde du col utérin évolue en deux phases : carcinome in situ et carcinome invasif.

a - Carcinome épidermoïde in situ

Il correspond à la forme la plus caractéristique des dysplasies malpighiennes sévères ou néoplasies intraépithéliales de type III (CIN III).

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome in situ est formé d'un empilement sans ordre de cellules apparentées aux cellules de la couche basale du revêtement épithélial normal (25). On retrouve au niveau de ces cellules, les anomalies typiques nucléaires et cytoplasmiques que l'on note dans un processus cancéreux. Cependant, dans le carcinome in situ, la membrane basale qui sépare l'épithélium cancéreux du conjonctif, garde son intégrité.

Souvent, on constate au niveau des cellules épithéliales normales et atypiques, des cellules creuses dites koilocytes, caractéristiques de l'infection virale par HPV.

Ces koilocytes sont d'autant moins nombreux que la profilération atypique est plus prononcée (25).

Sur le plan topographique des carcinomes épidermoïdes in situ, la lésion se situe en général au niveau de la zone de jonction exocol-endocol ou zone de transformation. En effet, c'est à ce niveau que se produit le processus de métaplasie : l'épithélium cylindrique est exposé dans la cavité vaginale (il a tendance à s'éverser vers l'extérieur) et subit une transformation en un épithélium paramalpighien. Le cancer du col utérin se développerait sur le versant endocervical de la « dernière glande » qui n'a pas été intéressée par le phénomène de métaplasie et qui repère la jonction pavimento-cylindrique originelle (25).

La position de cette jonction est fluctuante en fonction de l'âge : elle se trouve sur le versant vaginal au moment de la puberté puis a tendance à monter avec l'âge, pour se situer sur le versant interne à la ménopause.

b - Carcinome épidermoïde invasif

Le passage du carcinome in situ en carcinome invasif se fait en plusieurs étapes : la membrane basale est d'abord touchée, perdant sa continuité, puis les cellules cancéreuses la franchissent pour migrer vers le tissu conjonctif. Ce processus de migration est responsable d'une réaction lympho-plasmocytaire. A ce stade, on parle d'invasion stromale débutante.

Puis les cellules tumorales s'organisent en lobules dans le stroma. Grâce aux phénomènes de néo-angiogénèse, le tissu cancéreux peut se développer et bourgeonner à la surface du col ainsi qu'infiltrer le tissu conjonctif sous-jacent.

La lésion initiale se trouve au niveau de la jonction pavimento-cylindrique, c'est pourquoi suivant la situation de cette dernière au moment du processus d'invasion, le développement de la tumeur se fera soit sur le versant exocol soit sur le versant endocol.

Si la tumeur se développe vers l'exocol, elle peut s'étendre dans la cavité vaginale « en bouchon de champagne », s'ulcérer en son centre du fait de processus de nécrose : on parle de tumeur bourgeonnante ou ulcéro-bourgeonnante.

Si la tumeur se développe vers l'endocol, la prolifération se fait alors dans le col avec infiltration circonférentielle, on parle de cancer en barillet.

2 - Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes du col utérin se développent à partir de l'épithélium cylindrique endocervical.

La première phase est constituée d'une prolifération intra-épithéliale avec ses différents stades de néoplasie intra-épithéliale glandulaire de type 1, 2, 3 ou carcinome glandulaire in situ.

La seconde phase est la phase infiltrante.

Sur le plan topographique, l'adénocarcinome se développe au niveau de l'épithélium cylindrique qui correspondrait à la portion endocervicale. Mais si la jonction pavimento-cylindrique est sur le versant externe du col, c'est sur l'exocol que se développe alors la tumeur.

On peut voir l'association de tumeur épidermoïde et tumeur glandulaire ainsi que des néoplasies infiltrantes à double contingent (carcinome adéno-squameux ou muco-épidermoïde).

E - Facteurs de risque

Il a été clairement démontré que certains types d'HPV sont les principaux facteurs de risque du cancer du col utérin. Cependant, il existe d'autres cofacteurs, tels que le comportement sexuel et l'immunodépression qui jouent un rôle dans la carcinogenèse.

1 - Les HPV

Les études épidémiologiques ont permis de confirmer le rôle des HPV oncogènes dans la genèse des néoplasies du col utérin (82). En effet, la présence du génome de ces virus a été observée dans la quasi-totalité des cancers cervicaux (100,123). Le risque de voir développer une dysplasie cervicale est dépendant de la présence d'HPV oncogène mais surtout si l'infection virale persiste dans le temps.

Les travaux de Rozendaal ont montré que les femmes, avec un frottis normal mais infectées chroniquement par un HPV oncogène ont un risque 116 fois plus important de développer un CIN3 que les femmes non infectées (104). Par contre, les femmes HPV négatives ont un risque quasi-nul de développer un CIN3 (10,52,92).

Chez les femmes avec frottis anormal, et infection virale persistante, le risque de développer un CIN3 augmente avec le temps : multiplié par 30 au départ, par 60 à 6 mois, par 150 à 18 mois (123).

Des travaux ont aussi confirmé que le même type d'HPV était trouvé dans le frottis initial et dans la tumeur (115,124). La persistance d'une infection virale par HPV oncogène représente un facteur de risque de lésions dysplasiques du col utérin mais également la charge virale, qui serait aussi un facteur prédictif permettant de distinguer les infections à risque élevé ou non de progresser vers un carcinome (55).

2 - Le comportement sexuel

Le risque de développement d'une dysplasie du col utérin voire d'un cancer invasif est étroitement lié à la présence d'HPV oncogène et à sa persistance mais également au comportement sexuel et au statut immunitaire de la patiente (82).

Il a été démontré l'importance des facteurs sexuels dans le développement des cancers cervicaux : le nombre de partenaires et l'âge du premier rapport sexuel sont en effet des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogène (34,102). Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire (15, 39).

De même, les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans ont un risque deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a lieu après l'âge de 20 ans (39). Cette relation entre la précocité du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col pourrait refléter la plus grande sensibilité du col utérin à l'action de différents carcinogènes pendant l'adolescence.

On a constaté également que la fréquence des cancers du col utérin était plus importante dans une population féminine dont les partenaires présentaient des antécédents de lésions génitales ou de MST (81).

Selon les auteurs, cette fréquence diminuerait avec l'utilisation de préservatifs ou d'un moyen de contraception mécanique comme le diaphragme plutôt qu'une pilule monophasique ou triphasique (89). La contraception orale semblerait augmenter le risque : son utilisation prolongée serait un cofacteur à l'augmentation du risque de carcinome du col utérin chez les femmes qui ont une infection cervicale à HPV (63,78).

Les grossesses pourraient favoriser la réplication virale du fait de l'immunodépression transitoire et de l'imprégnation hormonale (81). De plus, l'accouchement, de part les traumatismes qui se produisent quand il a lieu par les voies naturelles, augmenterait aussi le risque de dysplasie (39, 90).

3 - L'immunodépression

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale (46).

Chez les patientes infectées par le VIH, la prévalence des infections à HPV est accrue (95), ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection (24,94).

Les lésions liées à l'infection à HPV apparaissent plus précocement et évoluent plus rapidement vers une dysplasie sévère ou CIN3, vers un cancer invasif (13). De plus, le risque est augmenté quand le nombre de CD4 est inférieur à 500 μ l (42,121).

L'infection à HPV est considérée comme une infection opportuniste chez les patientes VIH positif. C'est pourquoi, une surveillance rapprochée est réalisée chez ces patientes avec un dépistage par frottis à deux reprises lors de la première année après le diagnostic puis annuellement si la cytologie est normale (82).

On a également remarqué une augmentation de l'incidence des lésions génitales à HPV oncogènes chez les transplantés rénaux et les dialysés (14,93). Chez ces patients un dépistage des lésions précurseurs est préconisé par frottis de façon semestrielle et par coloscopie une fois par an (93).

4 - Autres facteurs

a - Autres agents infectieux

Il a été démontré par certains auteurs que le CMV prenait une place prépondérante dans les lésions à HPV à haut risque qu'il s'agisse de lésions du col utérin, du pénis ou de l'anus (5). Le CMV aurait une action transformante sur des cellules infectées par le HPV bovin de type I, in vitro, ce qui confirme les résultats constatés (45).

De plus, d'autres données tendraient à prouver que la présence simultanée de papillomavirus et de HSV2 favoriserait l'évolution de lésions dysplasiques vers un carcinome (81).

b - Facteurs diététiques

Certaines études ont souligné l'effet protecteur de certains nutriments tels des fruits riches en caroténoïdes, de la vitamine C, des folates, qui favoriseraient la régressions de lésions de bas grade (76).

De plus, un déficit en vitamine A contribuerait au développement de lésions intra épithéliales, en particulier chez les patients VIH positif (41).

c - Le tabac

Le rôle du tabac comme cofacteur dans l'évolution de lésions cervicales n'est pas accepté par tous les auteurs (106).

Cependant, une étude récente montrerait que le tabac augmente significativement le risque de développer un CIN 2 ou 3 avec un effet dose dépendant du nombre de cigarettes (17, 59).

d - Facteurs socio-démographiques

Le risque de développer un cancer du col utérin semble plus important chez les femmes de classe sociale défavorisée. Ceci est souvent lié à un déficit nutritionnel, à de nombreuses naissances, à des infections génitales intercurrentes, à un accès limité au dépistage (39).

e - Carcinogènes environnementaux

Une étude a montré que des femmes infectées par le HPV et exposées au monoxyde de carbone ou aux hydrocarbures polycycliques libérés par la combustion du bois de chauffage auraient un risque très élevé de développer un cancer invasif : ces carcinogènes chimiques favoriseraient la progression tumorale (39).

F - Diagnostic

1 - Symptômes et signes d'appel

Le cancer du col utérin évolue en deux phases : une phase asymptomatique qui correspond souvent aux stades de lésions dysplasiques, de carcinome in situ ainsi que les cancers micro invasifs, puis une phase symptomatique.

Lorsque l'affection est asymptomatique, c'est souvent lors d'un examen gynécologique systématique que la lésion est découverte. Lorsque l'affection est symptomatique, on décrit alors soit des signes précoces, soit des signes tardifs.

a - Découverte lors d'un examen gynécologique systématique

L'examen clinique repose sur l'examen au spéculum et la colposcopie (voire la biopsie si nécessaire) qui vont mettre en évidence une lésion jusqu'à maintenant cliniquement muette.

b - Les signes précoces

On note essentiellement les métrorragies qui sont souvent provoquées par un rapport sexuel. Il s'agit souvent de saignements indolores, peu abondants.

On peut constater également des leucorrhées souvent purulentes striées de sang.

Le cancer de l'endocol peut parfois se révéler par une hydorrhée.

c - Les signes tardifs

Ces signes traduisent en général l'extension de la tumeur. On retrouve alors :

- ↪ **des douleurs pelviennes sourdes ou aigues**, évoquant alors une compression nerveuse (sciatique),
- ↪ **des signes urinaires** comme une cystite, hématurie, pollakiurie (extension à l'urètre, la vessie),
- ↪ **des risques rectaux** avec des épreintes, ténésmes, faux besoins (atteinte rectale).

2 - L'examen clinique

On débute d'abord par un examen général à la recherche d'adénopathies, d'hépatomégalie.

Puis, suit, l'examen gynécologique :

L'examen au spéculum permet de visualiser l'aspect et les dimensions du col utérin, l'emplacement de l'orifice externe du col, de pratiquer une colposcopie, une biopsie.

Les aspects constatés peuvent être divers : simple zone rouge ou alors ulcérations à bords irréguliers et à fond nécrotique, (forme ulcéro-infiltrante), bourgeon friable et hémorragique (forme végétante), forme infiltrante surtout au niveau de l'endocol avec réalisation d'un col induré en barillet.

Lors du retrait du spéculum, les parois vaginales doivent être examinées à la recherche d'une localisation vaginale.

Les touchers pelviens permettent d'apprécier le volume et la consistance du col, l'extension néoplasique aux cloisons vésico-vaginale et recto-vaginale, aux culs de sacs, aux paramètres.

Le toucher rectal ou combiné permet d'apprécier les ligaments utéro-sacrés.

Le toucher vaginal revient souvent souillé de sang. Cet examen se fait en position gynécologique, vessie et rectum vides.

Parfois cet examen fait sous anesthésie générale permet une meilleure appréciation de l'extension du cancer car la malade est bien relâchée et l'examineur n'est pas gêné par la douleur qu'il peut provoquer. Cet examen permet aussi la réalisation si nécessaire de prélèvements complémentaires.

3 - Examens complémentaires

a - Les prélèvements biopsiques

Ils permettent d'apprécier le type histologique de la tumeur ainsi que son extension.

Exemple : le plus fréquent est le carcinome malpighien qui peut être soit bien différencié kératinisant ou non, soit peu différencié.

On peut pratiquer également une ponction ganglionnaire ou paramétriale sous contrôle radiologique afin de confirmer un envahissement ganglionnaire ou une atteinte des paramètres (ceci est peu utilisé à ce jour).

b - La radiographie pulmonaire

Des clichés thoraciques de face et de profil sont effectués dans le bilan d'extension, à la recherche de métastases pulmonaires.

c - L'échographie

L'échographie pelvienne endovaginale permet d'évaluer l'atteinte des paramètres et d'apprécier l'évolution de la tumeur pendant le traitement. Elle permet aussi de mesurer les structures pelviennes normales.

L'échographie abdominale peut être utile pour détecter les anomalies annexes (ascite..).

d - Le scanner

Il est pratiqué en général pour l'évaluation pré thérapeutique. Cet examen est maintenant utilisé à la place de la lymphographie. Ces résultats sont plutôt décevants surtout pour l'appréciation de l'envahissement des paramètres.

e - L'IRM

Cet examen permet de visualiser de façon correcte la tumeur primitive, voire même l'envahissement en profondeur dans l'endocol et l'endomètre.

f - L'urographie intraveineuse

Cet examen est pratiqué en cas de chirurgie afin de vérifier l'anatomie des deux uretères et donc de détecter des anomalies de forme, du nombre, du trajet des uretères...

Il permet également de détecter une compression de l'uretère par la tumeur.

g - L'hystéroggraphie

Elle permet de diagnostiquer les cancers endocervicaux et la propagation éventuelle au corps utérin.

h - La lymphographie

Cet examen n'est pratiquement plus utilisé (il est remplacé dans la pratique par le scanner).

Il permet de rechercher les atteintes ganglionnaires des chaînes iliaques externes, primitives et lombo-aortiques.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, elle peut contribuer à la détermination des volumes à irradier.

i - Cytoscopie-rectoscopie

Les examens endoscopiques permettent de mettre en évidence un envahissement vésical au niveau de la muqueuse ou de la paroi ou un envahissement rectal quand la tumeur est postérieure.

Ils ne sont pratiqués que devant des signes cliniques évocateurs.

j - Les marqueurs tumoraux

On peut doser le marqueur « squamous cell carcinoma antigen » (SCC) qui peut se positiver dans les carcinomes invasifs du col utérin, en fonction du stade tumoral.

Il peut être utilisé surtout dans le suivi : il permet de détecter une récurrence ou une progression tumorale car il existe une corrélation entre le taux de SCC et l'évolution de la tumeur.

Il n'est pas utile pour les adénocarcinomes.

- ↪ **Le dosage de l'Antigène Carcino-Embryonnaire** ou ACE est positif chez environ 26 à 40 % des patients. Il est utile, aussi, dans la détection d'une récurrence ou d'une progression de la tumeur.
- ↪ **Le dosage du marqueur CA 125** est positif chez 80 % des patients porteurs d'un adénocarcinome du col.
- ↪ **Le dosage du marqueur CA 19-9** est positif chez 20 % des patientes qui présentent un carcinome épidermoïde invasif du col utérin.

G - Dépistage du cancer du col utérin

1 - Le frottis cervico-vaginal

a - Présentation

Actuellement le dépistage du col utérin est basé sur le frottis cervico-vaginal.

D'après les recommandations ANAES (133), le frottis doit être réalisé à distance de rapport sexuel, en dehors des règles et de traitements locaux type ovules, mais parfois après traitement oestrogénique local chez la femme ménopausée.

Le frottis doit être réalisé avant le toucher vaginal pour éviter la contamination de particules exogènes ou un traumatisme du col utérin.

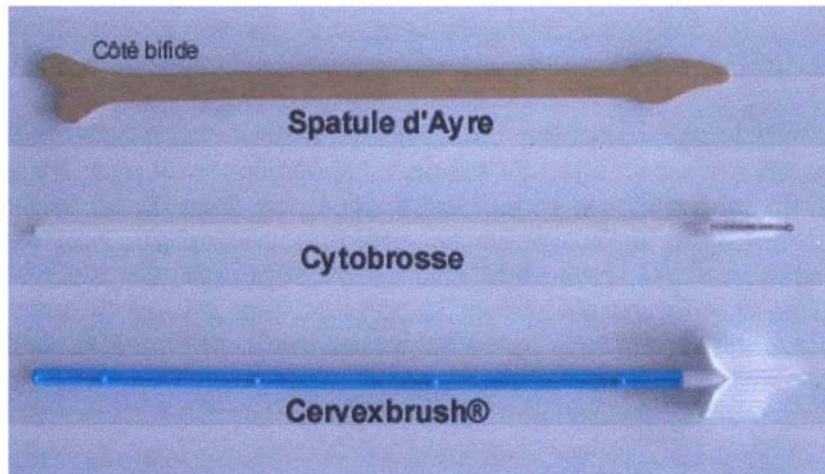
On introduit doucement le spéculum après avoir écarté les deux lèvres, puis on l'ouvre afin de repérer le col. Quand celui-ci est trouvé, on le centre entre les deux lames du spéculum.

Deux lames d'étalement sont alors réalisées :

- ☞ Le prélèvement exocervical est effectué à l'aide de la spatule d'Ayre, de préférence avec son côté bifide. Si on remarque une glaire abondante ou beaucoup de leucorrhées, on mouche le col.

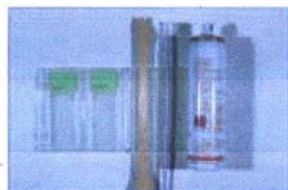
Ensuite le prélèvement peut se faire en effectuant une rotation complète de la spatule sans trop appuyer pour ne pas faire saigner, ce qui permet de balayer l'exocol. Ensuite, on place la face de la spatule ayant recueilli les cellules au contact d'une lame en verre, puis on balaie la lame de façon linéaire, en une seule fois en essayant d'obtenir un étalement le plus mince possible. On fixe alors le prélèvement en vaporisant la lame à l'aide d'une bombe de laque.

- ☞ Le prélèvement endocervical est effectué en introduisant une cytobrosse dans l'endocol, de façon à ne laisser dépasser que les poils inférieurs. Puis on effectue une demi rotation de la cytobrosse. Ensuite celle-ci est déroulée sur une seconde lame de verre, de façon uniforme et rectiligne. Le prélèvement est alors fixé de la même façon que pour la première lame.

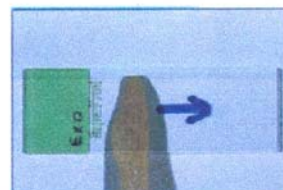


Matériel de prélèvements pour la réalisation d'un frottis cervico-vaginal

Illustration de la technique conventionnelle par étalement

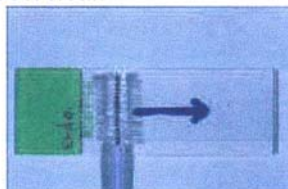


matériel nécessaire au frottis : 2 lames, une plaquette (ou étui dûment étiqueté pour le transport des lames en toute sécurité), un flacon de spray fixateur (type laque), une spatule d'Ayre pour prélever au pourtour de l'orifice externe et une cytobrosse pour prélever dans l'orifice et dans le canal endocervical.



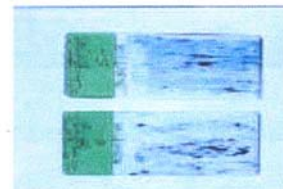
étalement du prélèvement réalisé à la spatule sur la lame étiquetée exocol.

Fixation immédiate de cette première lame par pulvérisation de laque. Il ne faut pas attendre d'avoir fait les deux étalements pour fixer.



étalement par déroulement du prélèvement réalisé à la cytobrosse sur la lame étiquetée.

Fixation immédiate comme pour la première lame.



étalements techniquement corrects après coloration par la méthode de Papanicolaou ou de Harris-Shorr.

b - Résultats

* Soit les résultats du frottis ne retrouvent pas de lésion intra-épithéliale, soit il existe des anomalies de cellules épithéliales ; les résultats sont répertoriés selon la classification de Bethesda 2001 (133):

↪ **Pas de lésions intraépithéliale ou de signe de malignité :**

- ✓ Frottis normal,
- ✓ Frottis inflammatoire d'origine infectieuse (mycose, gardnerella ...),
- ✓ Modifications réactionnelles : anomalies bénignes consécutives à des troubles de la trophicité cellulaire d'origine métabolique, hormonale, thérapeutique, inflammatoire (la présence d'une inflammation n'étant pas nécessairement due à une infection (3)) ...

↪ **Anomalies des cellules épithéliales :**

- ✓ **Les cellules malpighiennes atypiques (ASC)**, Elles correspondent à des modifications cellulaires équivoques plus marquées que les anomalies réactionnelles ou dystrophiques, mais insuffisamment sévères pour conclure à une lésion intra-épithéliale.

Sous le terme ASC (Atypical Squamous Cells), on définit deux sous-groupes :

- **ASC-US** : correspondent à des altérations de signification indéterminée (Undetermined Significance). Il pourra s'agir de façon très rare, de modifications équivoques réactionnelles ou dystrophiques (infection, inflammation, phénomènes de métaplasie et de réparation, parakératose, atrophie ...). En fait, ils correspondront le plus souvent à des modifications suggestives mais pas suffisamment caractéristiques pour pouvoir affirmer que ce sont des lésions intra-épithéliales malpighiennes.
- **ASC-H** : correspondent à des cellules malpighiennes atypiques dont les modifications sont insuffisantes ou non caractéristiques mais pour lesquelles il existe un doute pour une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEMHG ou HGSIL).

✓ **Les cellules glandulaires atypiques**, Il existe deux sous-groupes :

- AGUS ou cellules glandulaires atypiques de signification indéterminée.
- Cellules glandulaires atypiques "en faveur de cellules néoplasiques". Les anomalies sont insuffisantes ou non caractéristiques pour que la malignité puisse être affirmée.

↪ **Les lésions intra-épithéliales :**

Elles sont regroupées en fonction de la classification de Bethesda :

✓ **LGSIL (ou LIEMBG)** ou lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade qui comprend :

- Les condylomes simples sont des cellules qui présentent des stigmates de l'infection virale, avec notamment la koilocytose.
- Dysplasies légères ou CIN_I : atteinte du tiers inférieur des cellules de l'épithélium malpighien, les cellules devenant peu différenciées avec des anomalies nucléaires.

✓ **HGSIL (ou LIEMHG)** ou lésion intra-épithéliale de haut grade qui comprend :

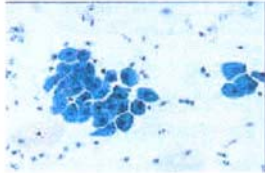
- Dysplasies modérées ou CIN_{II} : atteinte des deux tiers inférieurs de l'épithélium avec les mêmes anomalies que dans la dysplasie légère mais de façon plus importante.
- Dysplasies sévère et carcinome in situ : toute la hauteur de revêtement est atteint par des cellules dysplasiques. Les anomalies cytologiques sont plus graves que dans la dysplasie modérée.

* Pour qu'un frottis soit interprétable, il est indispensable qu'il soit pratiqué au niveau de la zone de jonction exocol-endocol, car c'est à ce niveau que se trouve la majorité des néoplasies cervicales.

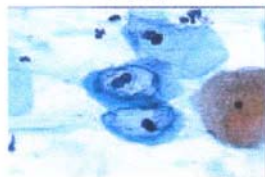
Quand un frottis évoque une infection, un nouveau FCV devra être réalisé trois mois plus tard en contrôle, après traitement. On fera de même pour un frottis atrophique, après une oestrogénothérapie locale.

Photos de résultats de frottis anormaux

**Cellules superficielles
et intermédiaires malpighiennes
sur un frottis cervical**



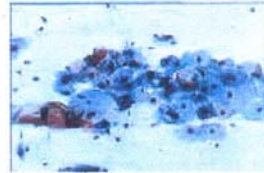
**Cellules de métaplasie
malpighienne**



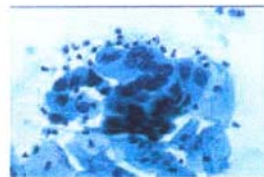
**Détail de cytologie
d'un condylome : koilocytes**



**Cellules endocervicales
cylindriques**



Cytologie d'un condylome



**Cytologie d'une dysplasie
modérée
à sévère (lésion de haut
grade)**

c - Objectifs

Il existe une RMO qui permet définir la catégorie de femmes auxquelles le frottis doit être proposé : le frottis doit être proposé aux femmes dans les mois qui suivent leurs premiers rapports sexuels, suivi d'un autre frottis dans la même année. Après deux frottis annuels normaux (à un an d'intervalle) le frottis peut être pratiqué tous les trois ans, en ne prenant pas en compte les femmes avec des antécédents, ou qui sont symptomatiques, à risque.

Or cette RMO serait supprimée et il est préconisé maintenant de faire un examen gynécologique complet, ainsi que de regarder le col une fois par an. Si une anomalie est détectée, alors un frottis doit être refait.

Ce dépistage est proposé aux femmes ayant (ou ayant eu) une activité sexuelle et ce, jusqu'à l'âge de 65 ans.

Pour qu'il soit efficace, le dépistage du cancer du col utérin doit être organisé avec comme but d'augmenter le taux de participation des femmes concernées.

Le frottis cervico-vaginal permet de dépister et de suivre l'évolution des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Il permet aussi de dépister les carcinomes latents.

Sont exclues du dépistage les femmes qui doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée car elles présentent des symptômes évoquant d'emblée un processus tumoral ou qui présentent une lésion suspecte à l'examen clinique, les femmes qui ont eu une lésion dans leurs antécédents et qui doivent bénéficier d'examens de contrôle.

Sont exclues également du dépistage parce qu'il serait inutile, les femmes n'ayant jamais eu de rapport sexuel et les femmes ayant subi une hystérectomie totale pour pathologie non cervicale.

d - Limites

* Parfois, les frottis peuvent ne pas dépister certains cancers d'évolution rapide, qui évoluent entre deux frottis normaux.

* On retrouve aussi le problème des frottis faussement négatifs, souvent dus à l'absence de cellules endocervicales. Ceci expliquerait l'augmentation relative des adénocarcinomes invasifs, les précurseurs de ce cancer échappant le plus souvent au dépistage.

* Les frottis faussement négatifs peuvent s'expliquer par d'autres erreurs de prélèvements comme un prélèvement inadéquat, frottis compromis par du sang, une inflammation, du mucus (53,60). Dans un pourcentage moindre, les faux négatifs peuvent être dus à une erreur d'interprétation ou à la présence de cellules métaplasiques immatures sous-interprétées.

* Il existe aussi des frottis faussement positifs qui sont à l'origine d'un stress émotionnel, des examens complémentaires et parfois un traitement inutile.

* Parfois, se pose le problème du suivi inadapté de frottis anormaux, surtout en ce qui concerne les frottis ASCUS. Ces frottis représentent selon les laboratoires de 2 à 5 % des frottis : dans 80 % des cas, il s'agit d'un frottis normal, dans 10 à 15 % des cas, d'une lésion de bas grade et de 5 à 10 % des cas, d'une lésion de haut grade (85).

2 - La colposcopie

a - Description

La colposcopie est l'examen du col utérin à l'aide d'une lampe binoculaire. Elle a été inventée par l'allemand Hinselmann en 1927.

Après avoir exposé le col, à l'aide du spéculum, on examine d'abord son aspect.

* Un col normal est rose homogène, en sachant que ce que l'on voit correspond au stroma avec le conjonctif et ses vaisseaux, vus à travers l'épithélium de surface. En général, l'exocol est plutôt rose pâle et l'endocol, dont l'épithélium est moins épais, rose foncé.

* La colposcopie correspond dans un premier temps, à l'application d'acide acétique à 5 % sur le col. Cette solution révèle l'activité nucléaire de l'épithélium. Pour un col normal, l'apparence de l'épithélium malpighien n'est pas modifiée. Par contre, la muqueuse endocervicale prend un aspect papillaire, en « grappes de raisin blanc », du fait des micro-papilles blanches, qui séparent les glandes.

* Le deuxième temps de la coloscopie consiste à appliquer du lugol qui est une solution iodée, sur le col. C'est le test de Schiller qui révèle la présence de glycogène dans le cytoplasme des cellules. Il renseigne donc sur l'activité cytoplasmique. Une cellule contient du glycogène quand elle est mature. Quand le col est normal, l'épithélium malpighien est iodo-positif, il se colore en brun. L'épithélium cylindrique normal est lui, iodo-négatif.

b - Résultats d'un col anormal

↳ Résultats de l'examen du col sans préparation

Quand le col n'est pas uniformément rose, on peut détecter des zones rouges ou blanches.

La zone rouge peut être le résultat d'une augmentation de la vascularisation du stroma, de la diminution de l'épaisseur de l'épithélium.

L'augmentation de la vascularisation du stroma peut être due à une inflammation ou à une dysplasie. La diminution de l'épaisseur peut être due à l'atrophie de l'épithélium malpighien.

La zone blanche, au contraire, correspond soit à une diminution de la vascularisation que l'on retrouve dans l'atrophie post-ménopausique, soit à une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium que l'on constate dans les leucoplasies.

➤ Résultats du test à l'acide acétique

Quand le col présente des zones blanches lors de ce test, elles sont dites acidophiles et sont le siège d'une activité nucléaire de l'épithélium. On les détecte donc lors des cancers, de dysplasies, de métaplasies immatures. Cette application d'acide acétique sur le col entraîne un blanchiment des cellules atypiques, de la jonction pavimento-cylindrique aussi appelée zone de transformation, car c'est la zone de prédilection du développement des lésions à HPV.

On distingue les transformations atypiques de grade 1 et 2 en fonction de la rapidité et de l'intensité de la réaction acidophile. La transformation de grade 1 correspond à une métaplasie normale, immature sans atypie ou à une néoplasie intraépithéliale de type 1. La transformation de grade 2 correspond à une néoplasie intraépithéliale de types 2 ou 3.

Au sein des zones blanches, on peut distinguer des ponctuations ou des aspects en mosaïques qui correspondent à la visualisation des vaisseaux du stroma à travers l'épithélium.

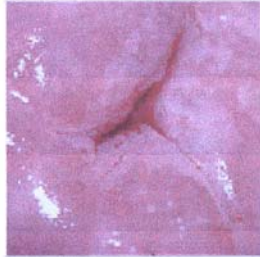
➤ Résultats du test de Schiller

Quand l'épithélium du col est remanié, la réaction est iodo-négative. Elle correspond à des cellules immatures retrouvées dans le cancer, les dysplasies, les métaplasies immatures (ou les métaplasies matures qui ne sont pas parvenues au stade de tissu malpighien). Il arrive de constater des zones iodo-hétérogènes qui correspondent souvent à des zones inflammatoires parfois virales.

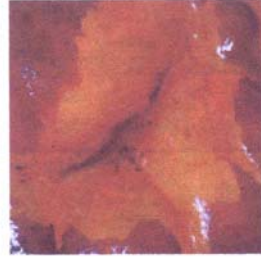
Classification colposcopique des lésions selon Burke

Grade	Surface	Contours	Couleur	Temps de blanchiment	Vaisseaux	Histologie
I	Plane	Flous	Blanc	Lent/court	Fins	Infection HPV
II	Plane	Nets	Plus blanc	Moyen/moyen	Ponctuation mosaïque	HPV/CIN I/CIN II
III	En relief	Nets	Très blanc	Rapide/long	Atypiques Augmentation de la distance intercapillaire	CIN III/cancer micro-invasif/invasif

Illustrations de résultats colposcopiques



coloration à l'acide acétique



coloration au lugol

Zone atypique de transformation de grade II vue sous colposcopie

c - Objectifs

La colposcopie est un examen du col utérin qui permet de détecter les lésions précancéreuses : en résumé, une zone rouge à l'examen sans préparation qui blanchit à l'acide acétique et qui ne prend pas le lugol est fortement suspecte.

La colposcopie permet donc de localiser les lésions suspectes et de diriger la biopsie nécessaire pour pratiquer une analyse histologique. Elle permet également d'apprécier la gravité des lésions.

d - limites

La sensibilité de la colposcopie est très élevée, puisqu'il n'existe pas de néoplasie qui ne donne un aspect de transformation atypique.

Cependant, pour que la colposcopie puisse avoir de meilleurs résultats, il faut que la lésion se développe en partie sur l'exocol. C'est pourquoi, les lésions endocervicales ne sont pas détectées en colposcopie. Cela explique le taux de faux-négatif à plus de 20 % (25).

3 - Biopsies

Lors d'un frottis anormal, il doit être pratiqué une colposcopie qui permet de localiser la lésion et donc de guider la biopsie.

En effet, seule l'histologie permet de mettre en évidence les lésions typiques de l'infection par HPV qui se traduisent par la présence de cellules creuses appelées koïlocytes, mêlées à des cellules normales et atypiques. Quand on ne retrouve pas d'atypie nucléaire, on parle alors de condylome plan.

La biopsie permet également de diagnostiquer des dysplasies qui correspondent à des modifications architecturales de l'épithélium malpighien ou cylindrique.

On définit aussi sous le terme de dysplasie, un épithélium métaplasique qui présente des troubles de la maturation.

Il existe des classifications des dysplasies qui sont superposables et parfois appliquées à la cytologie.

C'est ainsi que l'on distingue la dysplasie légère ou CIN I qui touche le tiers inférieur de l'épithélium, la dysplasie moyenne ou CIN II qui touche les deux tiers de l'épithélium et la dysplasie sévère ou CIN III et le cancer in situ qui sont caractérisés par la désorganisation de toute la hauteur de l'épithélium.

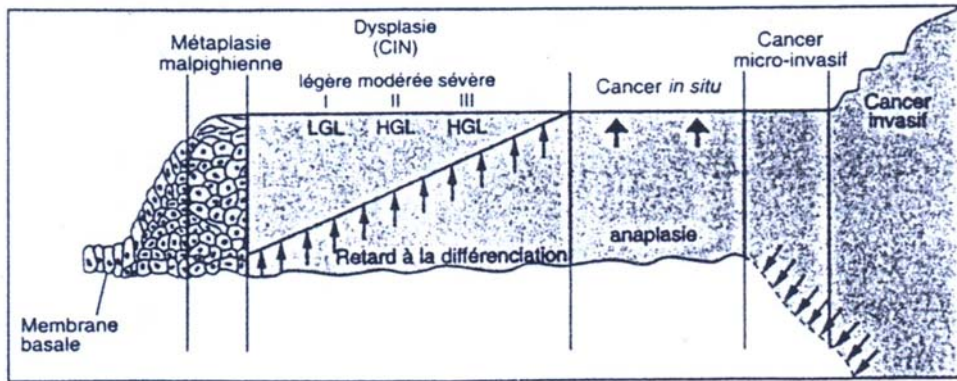
Les lésions condylomateuses et dysplasiques sont souvent associées mais la koïlocytose diminue avec l'aggravation de la dysplasie.

Le passage du carcinome in situ au carcinome infiltrant nécessite plusieurs stades. Tout d'abord se produit une rupture de la membrane basale permettant la migration des cellules vers le conjonctif et une réaction lympho-plasmocytaire. Puis se crée des lobules de cellules tumorales et un phénomène de néo-angiogénèse qui permet le développement du tissu tumoral. Enfin, se produit un envahissement ganglionnaire et des métastases.

Il existe plusieurs classifications dont la TNM (Tumor Node Metastasis) et celle de la FIGO qui permettent d'apprécier l'extension de la tumeur.

Le type de cancer le plus souvent rencontré au niveau du col utérin est le carcinome épidermoïde dans environ 85 à 90 %, l'autre cancer le plus fréquemment retrouvé étant l'adénocarcinome (dans 10 %).

La biopsie permet d'augmenter la sensibilité de la détection de cellules glandulaires anormales, passant de 69% pour le frottis, à 85% avec la biopsie (112).



Représentation des différents grades de lésions histologiques du col utérin.

4 - Une nouvelle technologie de dépistage : le frottis en couche mince ou en phase liquide

Le frottis traditionnel de Papanicolaou a fait les preuves de son efficacité dans le dépistage et la prévention du cancer du col utérin. Cependant, l'incidence du cancer du col reste assez élevé en France.

Les limites propres aux techniques de dépistage paraissent responsables des diagnostics faussement négatifs. Les erreurs retrouvées sont associées à des problèmes d'échantillonnage ou de lecture d'interprétation des frottis.

Des erreurs d'échantillonnage se produisent lorsque la lésion n'est pas intéressée par le prélèvement ou que les cellules pathologiques ne sont pas transférées de l'outil de prélèvement sur la lame. On peut aussi remarquer une mauvaise fixation de l'étalement surchargé avec trop de sang, de cellules inflammatoires ou une pauci-cellularité (cellules peu nombreuses ou écrasées), l'absence de cellules endocervicales.

Par conséquent, de nouvelles technologies devraient permettre d'améliorer les pratiques du dépistage conventionnel en améliorant la qualité des frottis par le développement des frottis en couche mince et en identifiant les femmes à risque grâce au test HPV.

a - La technique du frottis en phase liquide

Cette technique permet de supprimer en grande partie les inconvénients du frottis traditionnel.

Cette méthode utilise le plus souvent une cervexbrush. Il s'agit d'une brosse de forme particulière permettant d'échantillonner à la fois l'exocol et l'endocol. On mouche le col puis on introduit les poils centraux de la cervexbrush dans l'endocol, assez profondément, afin de permettre aux poils latéraux qui sont plus courts, d'entrer en contact étroit avec la région exocervicale. Ensuite, on réalise deux à trois tours sur le col, en évitant que le col ne saigne.

Rarement, peut être utilisée, à la place de la cervexbrush, une cytobrosse pour les cols sténosés (un demi tour seulement est nécessaire, après son introduction dans l'endocol) ou une spatule d'Ayre plastique si le col est éversé.

La prochaine étape consiste à rincer la brosse dans le flacon de liquide fixateur, en la pressant sur les parois et le fond du flacon, pour bien détacher les cellules. Il faut presser la brosse une dizaine de fois contre le fond du flacon, en forçant les poils à se séparer, puis agiter vigoureusement la brosse pour libérer le matériel résiduel. Enfin, la brosse est jetée et le flacon fermé hermétiquement.

On utilise comme liquide fixateur du Preservcyt Solution qui contient 30 % de méthanol. Le liquide est uniquement compatible avec le système automatique appelé Thin-Prep.

En effet, il existe aussi des techniques semi-automatiques combinant centrifugation et sédimentation comme : Autocyte, Cytorich, ou des techniques manuelles. Ce liquide fixateur a la particularité d'être bactéricide et antiviral, les cellules peuvent y être conservées à température ambiante, pendant deux à trois semaines. Cela permet de réutiliser le prélèvement pour des recherches complémentaires.

Au laboratoire, le flacon est mis dans l'appareil.

Pour la technique automatique, il existe trois étapes : la dispersion et homogénéisation par mouvements rotatifs, aspiration et récolte des cellules sur une membrane filtrante, puis transfert des cellules du filtre à la lame.

En résumé, le but est la filtration ou cyto-centrifugation qui aboutit à la concentration sur la lame d'une partie des cellules recueillies initialement, sur une surface circulaire d'environ 17 à 21 mm, et cela en limitant ou supprimant totalement les superpositions et autres artefacts de préparation. Le recueil est étalé de façon très mince d'où son appellation "monocouche" ou "couche mince".

b - Avantages et inconvénients de cette technique

✓ **Avantages**

- Plus grand confort de lecture cytologique : amélioration de la qualité des préparations cellulaires, lecture sur une seule lame sans superposition.
- Simplification du prélèvement, qui est fait avec un seul instrument, en un seul temps, avec mise en suspension immédiate des cellules dans le liquide fixateur : il en résulte une fixation optimale, avec absence d'artefact d'étalement.
- Appréciation plus rapide de la présence ou non de cellules jonctionnelles et de l'inflammation.
- Seule une partie des cellules recueillies est utilisée pour l'examen cytopathologique, le reste des cellules est conservé et peut donc être utilisé pour réaliser une deuxième lame si on note des problèmes d'interprétation sur la première. En cas de doute, des techniques complémentaires peuvent être utilisées comme le typage viral. C'est le cas si le cytologiste évoque des cellules d'origine indéterminée (ASCUS), il effectue alors une recherche d'HPV. L'association du typage viral à la cytologie en un seul prélèvement augmente de façon importante la qualité des résultats, pour une sensibilité et une spécificité plus élevées.

✓ **Inconvénients**

- Les cytologistes doivent modifier leurs critères d'interprétation de lecture cytologique, car les cellules examinées sont moins nombreuses et ne se présentent pas sous le même aspect que lors d'un frottis conventionnel.
- L'inconvénient majeur pour le cytologiste est une surcharge technique et financière, ce qui ne va pas de pair avec le principe du dépistage qui doit avant tout recourir à des méthodes simples et peu coûteuses.

Le dépistage se fait actuellement par la pratique du frottis cervico-vaginal classique (de Papanicolaou). Cependant sa sensibilité serait de 70 % et ne permettrait donc pas de déceler toutes les lésions précancéreuses (36,122). Le frottis en phase liquide serait plus précis et permettrait d'optimiser les résultats dans un dépistage primaire du cancer du col utérin (77).

Il a été remarqué que la qualité des échantillons était parfois douteuse. De plus, se pose le problème de la prise en charge et du suivi des frottis d'interprétation indéterminée, c'est-à-dire les frottis ASCUS.

Pour permettre d'optimiser le dépistage et de détecter de façon plus précise les lésions précancéreuses, de nouvelles technologies apparaissent. Ainsi la spécificité du dépistage pourrait être améliorée par le génotypage du papillomavirus.

Le diagnostic du cancer du col utérin est basé sur le trépied cytologie-colposcopie histologie auquel on peut discuter la détection et le typage de l'ADN viral.

5 - Les différentes classifications des lésions du col utérin

CLASSIFICATION DE BETHESDA **(Associée à celle de Richart et de l'OMS, Papanicolaou)**

<i>PAPANICOLAOU, 1954</i>	<i>RICHART, 1968</i>	<i>OMS, 1973</i>	<i>BETHESDA, 2001</i>
Classe I Absence de cellules anormales		Normal	Dans les limites de la normale
Classe II Cellules atypiques sans signes de malignité		Atypies malpighiennes ou glandulaires bénignes inflammatoires	Infections Lésions réactionnelles
ASCUS – AGUS			
	CIN I II III	Dysplasies malpighiennes Légères Moyennes Marquées Carcinome <i>in situ</i>	Lésions malpighiennes Intra-épithéliales Bas grade Haut grade Haut grade Haut grade
Classe III Anomalies cellulaires évoquant la malignité		Carcinome malpighien	Carcinome malpighien
Classe IV Anomalies cellules très évocatrices de malignité		Adénocarcinome	Adénocarcinome
Classe V Cellules malignes			

ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance;
 AGUS : Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance;
 CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia.

H - Pronostic

Le cancer du col utérin a une progression locale avec ensuite une extension lymphatique plutôt qu'hématogène.

On constate souvent une extension ganglionnaire péri-utérine, hypogastrique, iliaque puis lombo-aortique en fonction du volume de la tumeur.

Par contre, l'extension métastatique touche moins de 10 % des patients lors du diagnostic.

Un envahissement des ganglions pelviens ou lombo-aortiques est de mauvais pronostic.

De même, la constatation d'une complication telle une urétéro-hydronephrose ou un rein muet ou alors, une anémie, est également de mauvais pronostic.

Dans les cancers malpighiens, les formes indifférenciées ont une moins bonne survie et une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire.

Parfois, il arrive que des patientes se présentent avec d'emblée une tumeur invasive volumineuse alors qu'elles ont un suivi gynécologique régulier. Dans ces cas là, il pourrait s'agir d'un cancer du col utérin évolutif de la femme de moins de 35 ans, avec un pronostic défavorable.

Un délai court, de 6 à 12 mois, entre une cytologie vaginale normale et le diagnostic d'une tumeur invasive traduit l'évolutivité de la tumeur et est de mauvais pronostic.

Il existe une classification, la classification **FIGO** qui définit différents stades en fonction de l'extension de la tumeur.

La décision thérapeutique est basée sur cette classification :

FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

<p>Stade 0 Carcinome in situ</p> <p>Stade I - Cancer limité au col de l'utérus</p> <p><input type="checkbox"/> I A : Cancer "préclinique" (pas de tumeur visible ou palpable) I A1 : infiltration du conjonctif sur moins de 3 mm de profondeur et 7 mm de large I A2 : infiltration du conjonctif su 3 à 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de large</p> <p><input type="checkbox"/> I B : Cancer cliniquement visible ou palpable I B1 : diamètre < 4 cm I B2 : diamètre > 4 cm</p>	<p>Stade II - Cancer étendu aux structures juxta-utérines</p> <p><input type="checkbox"/> II A : Pas d'atteinte du paramètre <input type="checkbox"/> II B : Atteinte du paramètre</p> <p>Stade III - Cancer étendu jusqu'aux limites de la région pelvienne</p> <p><input type="checkbox"/> III A : Extension au tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne <input type="checkbox"/> III B : Extension à la paroi pelvienne et (ou) hydronéphrose ou rein muet</p> <p>Stade IV</p> <p><input type="checkbox"/> IV A : Extension à la muqueuse vésicale et (ou) à la muqueuse rectale <input type="checkbox"/> IV B : Métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)</p>
--	--

La survie à 5 ans serait pour :

- ✓ **le stade 0** à 99 %
- ✓ **le stade I A** entre supérieur à 90 %
- ✓ **le stade I B** entre 80 et 90 %
- ✓ **le stade II A** entre 80 et 90 %
- ✓ **le stade II B** entre 65 et 75 %
- ✓ **le stade III B** entre 35 et 55 %
- ✓ **le stade IV** inférieur à 20 %

I - Traitement des dysplasies cervicales

1 - Abstention

En fonction du degré de dysplasie, on peut être amené à ne pas intervenir, mais plutôt à pratiquer une surveillance régulière et rapprochée.

C'est le cas devant une dysplasie de bas grade. Si les éléments diagnostiques, c'est-à-dire frottis, colposcopie et biopsie, sont concordants, et si la jonction squamo-cylindrique est totalement visible, alors il existe deux choix thérapeutiques, soit un traitement immédiat par vaporisation laser par exemple, soit une surveillance.

Cette surveillance consiste en un frottis et une colposcopie à 6 mois avec éventuellement une biopsie.

Trois cas de figure sont alors possibles :

- ☞ Les examens sont normaux, avec disparition des lésions. Une surveillance avec un contrôle colposcopique à un an est préconisé.
- ☞ Il existe une persistance des anomalies, sans aggravation des éléments diagnostiques : une surveillance doit être entreprise avec un contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant un an supplémentaire. Après 18 mois de persistance des anomalies, une destruction ou une exérèse des lésions peut être proposée.
- ☞ Si on note une aggravation des lésions, l'exérèse est alors nécessaire.

2 - Traitement médical : la vaccinothérapie

Des études sont actuellement en cours pour la recherche d'un vaccin qui réduirait l'incidence des infections à HPV, et plus particulièrement des infections dus au HPV16, principal facteur oncogène du cancer du col cervical.

Aux Etats-Unis, récemment, un essai d'un vaccin contre le HPV 16 a eu lieu dans une étude en double aveugle. Les résultats obtenus ont permis de conclure que l'administration d'un vaccin contre le HPV16 réduisait l'incidence des infections à HPV16 et des néoplasies cervicales liées à l'HPV16.

Cet essai donne l'espoir dans un avenir proche d'un traitement des dysplasies cervicales par vaccinothérapie (62).

3 - Traitements chirurgicaux

Il existe deux types de traitement :

- ☞ **Traitement par destruction**, qui ne permet pas une analyse histologique. Cependant ce type de traitement permet de conserver la fonction obstétricale. C'est le cas de la cryothérapie, l'électrocoagulation, la vaporisation laser (114).
- ☞ **Traitement par résection**, qui permet une analyse histologique. Il s'agit notamment de la conisation.

a - Vaporisation laser

Dans cette méthode, on utilise le laser CO2 ou de façon plus limitée le laser argon.

La vaporisation laser est réalisée sous colposcopie, qui permet de mettre en évidence la lésion.

Elle consiste en une destruction de la zone de jonction ainsi que des lésions CIN en passant 3 à 5 mm en tissu sain iodo positif.

Cette technique conservatrice détruit la lésion, elle rend donc impossible une étude histologique. L'opérateur doit utiliser des protections oculaires et un masque. De plus l'appareil coûte cher.

Par contre cette technique est bien tolérée, rapide et facile d'utilisation.

Après la vaporisation laser, il faut prescrire un traitement antiseptique local afin de limiter les infections pelviennes post-opératoires. Une cicatrisation de bonne qualité se fait en 3-4 semaines et permet de restituer une zone de jonction. Les saignements post-opératoires sont plus rares que lors des méthodes chirurgicales.

La technique par laser argon a une meilleure action hémostatique, mais est très coûteuse.

b - Cryothérapie

Cette méthode consiste à appliquer sous colposcopie, une cryode sur la surface du col utérin afin de provoquer une cryonécrose de la lésion, dans son ensemble. Le gaz utilisé est le protoxyde d'azote.

La cryothérapie est une méthode conservatrice, plus simple et moins coûteuse que le laser. Elle est rapide et bien tolérée et a peu de complications, surtout au niveau hémorragique.

Cependant, cette méthode est moins précise que le laser, car elle ne s'adapte pas toujours à l'anatomie du col et à la topographie des lésions. La cicatrisation se fait moins rapidement et est de moins bonne qualité, avec un risque de sténose du col. Cette méthode est destructrice et ne permet donc pas une étude histologique.

c - Electrocoagulation

Cette technique consiste à détruire le tissu lésionnel par fulguration et coagulation grâce au passage d'un courant de haute fréquence.

Elle est peut utilisée.

Cette méthode conservatrice est simple, peu coûteuse et a peu de complications.

En revanche, elle est moins précise que le laser et a un retentissement tissulaire qui entraîne un trouble de la cicatrisation du col et une ascension de la zone de jonction dans l'endocol fréquente, qui rend le suivi plus difficile. Cette méthode est destructrice et rend l'étude histologique impossible.

d - Electrocautérisation

Cette méthode consiste à brûler les tissus lésionnels avec une pointe métallique chauffée à blanc, par l'intermédiaire d'un courant électrique.

Cette technique conservatrice est simple, rapide et bien tolérée. Elle a peu de complications, notamment au niveau hémostatique, avec des saignements post-opératoires moins fréquents qu'avec la cryothérapie ou le laser. Elle a un coût peu élevé, par rapport aux autres techniques.

Par contre, cette méthode détruit la lésion, rendant impossible l'analyse histologique.

e - Electrorésection à l'anse diathermique

Cette méthode consiste à utiliser une anse dont le diamètre et la profondeur sont choisis en fonction de la taille et de la topographie des lésions. A l'aide de cette anse, la lésion est enlevée sous forme de copeaux.

Cette technique est rapide et permet une étude histologique. Elle peut associer à la résection de la zone de jonction une résection complémentaire au niveau du canal endocervical.

Par contre, on peut rencontrer des complications hémorragiques qui peuvent rarement être à l'origine d'une nouvelle hospitalisation. De plus, il existe un risque que la zone de jonction devienne inaccessible à la surveillance par colposcopie, rendant difficile le suivi.

f - Conisation

Cette méthode consiste en une résection d'une partie du col cervical. Elle n'est pas destructrice, et permet donc l'étude histologique.

Il existe plusieurs techniques de conisation et selon la technique, l'anesthésie sera ou non nécessaire.

Le laser peut se faire sans aucun analgésique. Pour les autres techniques, on peut pratiquer, soit une anesthésie générale courte, soit une anesthésie locale, soit un bloc para-cervical.

☞ La conisation au bistouri froid

Elle consiste à retirer une partie du col par une lame de bistouri qui découpe un cône, axé sur l'endocol dans lequel se trouve la lésion. L'hémostase est faite par des points en X ou par cautérisation.

Cette méthode a comme inconvénient d'entraîner parfois des hémorragies per et post opératoires ainsi que des sténoses cervicales, qui empêchent le suivi histologique.

Elle a également des conséquences obstétricales avec un risque d'avortements tardifs, d'accouchements prématurés, de dystocies cervicales avec une augmentation du risque de césariennes.

☞ **La conisation à l'anse diathermique ou électroconisation**

Cette méthode utilise l'effet d'un courant de haute fréquence de la même façon qu'un bistouri électrique. L'anse diathermique est choisie en fonction de la topographie de la lésion permettant d'enlever une partie du col en forme de cône, où se trouve la lésion.

Cette technique est rapide, bien tolérée et moins coûteuse que le laser. On note peu d'hémorragies et les sténoses du col sont rares et toujours peu importantes, n'entraînant pas de rétention menstruelle ni de problème pour le suivi.

☞ **La conisation au laser**

Le laser est alors utilisé comme un bistouri.

Cette technique possède les mêmes avantages que la vaporisation au laser, avec en plus la possibilité d'une étude histologique de la pièce retirée.

L'hémostase ne pose aucun problème et le risque de sténose du col et de complications obstétricales est peu élevé. La zone de jonction reste toujours accessible facilitant le suivi.

g - Amputation intravaginale du col

Cette technique n'est pratiquement plus utilisée du fait des risques importants de sténose et des complications obstétricales qu'elle entraîne.

Cette technique consiste en une intervention plus large que la conisation.

J - Traitements du cancer avéré

1 - Chirurgie radicale

- ☞ La chirurgie radicale dans le cadre d'un cancer du col utérin peut se faire par voie abdominale ou par voie vaginale.

L'intervention par voie abdominale s'appelle opération de Wertheim. Elle consiste à enlever l'utérus, les paramètres et une partie du vagin ainsi que les ganglions lymphatiques régionaux. C'est l'hystérectomie élargie.

L'intervention par voie vaginale s'appelle opération de Schauta. Elle a la même extension loco-vaginale que l'opération de Wertheim, mais il faut recourir à une autre intervention pour enlever les ganglions lymphatiques (par double incision iliaque extrapéritonéale ou sous coelioscopie) (25).

- ☞ Il est possible de pratiquer aussi une opération « radicale conservatrice », à condition que le trait de section passe à plus de 1 cm des limites de la lésion. C'est possible si la tumeur a son pôle supérieur situé à plus de 1 cm en dessous de l'orifice interne du col. Cette intervention permet de laisser en place le corps utérin et les annexes, ainsi la patiente garde la possibilité d'avoir des grossesses.

2 - Radiothérapie

a - Radiothérapie externe

Elle est administrée par l'intermédiaire de photons de très haute énergie (22 Mev) émis par les accélérateurs de particules (25).

Le champs habituel est la cavité pelvienne avec une limite supérieure en L4-L5, une limite latérale qui déborde de 1 à 2 cm les limites latérales osseuses du pelvis et une limite inférieure déterminée par l'examen vaginal.

Si la dose est supérieure à 30 Gy, on utilise la technique à 4 champs (1 champ ventral, un champ dorsal et deux champs latéraux).

La dose totale dépend d'une part, de l'objectif clinique (palliatif ou curatif) d'autre part, de la stratégie thérapeutique (radiothérapie exclusive ou association radiothérapie-chirurgie). En général, la dose recommandée est de 60 à 80 Gy pour les lésions utérines.

Le rythme de l'irradiation est de 5 séances par semaine, étalé sur 6 semaines.

En ce qui concerne les organes voisins, la dose de tolérance est variable en fonction du volume irradié : le vagin, l'utérus et les uretères sont plutôt radorésistants, par contre, les ovaires sont plutôt radiosensibles et perdent leurs fonctions après une dose de 10 Gy.

b - Curiethérapie

Elle permet de traiter la tumeur elle-même et les tissus qui l'entourent.

- ☞ La curiethérapie endocavitaire utilise un applicateur qui comporte une sonde utérine et un dispositif endovaginal. Il existe des applicateurs standards et des applicateurs personnalisés (technique de moulage) qui sont adaptés à l'anatomie du patient et à la configuration de la tumeur.

Les radio-éléments, (c'est surtout le césium 137 qui est actuellement utilisé) sont introduits dans le dispositif endovaginal après que la patiente ait été placée en isolement. L'applicateur est installé sous anesthésie générale.

Il existe deux possibilités de débit pour l'irradiation : le bas débit de dose (0,15 Gy par heure) sur 2 à 6 jours et le haut débit de dose (2 à 3 Gy par heure) sur 5 à 20 heures.

La dose totale à administrer est de 60 Gy maximum (25).

- ⇨ La curiethérapie interstitielle consiste à implanter des sources dans les tissus à irradier. Elle est parfois utilisée pour le cancer du col utérin. Dans ce cas, on utilise des aiguille vectrices pour irradier une extension aux faces latérales du vagin, ou des gouttières vectrices pour un envahissement des paravagins.

c - Chimiothérapie

La chimiothérapie exclusive n'a apparemment pas fait la preuve d'une grande efficacité dans le traitement du cancer du col utérin.

Par contre, une série d'études publiée en 1999, prouverait qu'une chimiothérapie, basée sur les sel de platine, administrée en même temps que la radiothérapie externe, en améliore son efficacité (25).

K - Indications thérapeutiques

1 - Carcinomes in situ

Les cancers in situ ont un risque extrêmement faible d'envahissement ganglionnaire, c'est pourquoi un traitement conservateur est préconisé dans ce cas : le traitement classique est une amputation intravaginale du col par conisation le plus souvent, à condition que les berges soient libres.

Il existe également des méthodes destructrices comme la cryothérapie, le laser ou l'anse diathermique mais elles ne permettent pas de diagnostiquer un éventuel foyer micro-invasif.

2 - Carcinomes micro-invasifs

Le traitement est le même que pour le cancer in situ, si le carcinome micro-invasif a une épaisseur inférieure à 3 mm et s'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire. Il consiste donc en une conisation.

Si la patiente n'a plus de désir de grossesse, l'hystérectomie avec conservation des annexes est souhaitable, sans curage ganglionnaire, vu le faible risque d'envahissement lymphatique.

3 - Carcinomes invasifs

a - Les cancers au début (I b-II a)

Il existe deux moyens thérapeutiques : la chirurgie et la radiothérapie ou l'association radiothérapie-chirurgie dans certains cas.

Le traitement est choisi en fonction du pronostic et de la patiente, les deux méthodes étant aussi efficaces l'une que l'autre.

Pour une patiente jeune, en bon état général, ayant une tumeur de petite taille, une intervention dite « radicale conservatrice » peut être pratiquée. Elle permet de conserver le corps utérin. On peut également faire une hystérectomie sans annexectomie dans le cadre d'un carcinome épidermoïde à son début. La radiothérapie ne permet pas de conserver une fonction ovarienne, c'est là la différence entre les deux méthodes.

De plus, on ne retrouve pas les mêmes types de complications.

Sur le plan chirurgical, on note plutôt des fistules urinaires, voire des troubles mictionnels. Les fistules peuvent être précoces à cause d'un traumatisme direct de l'organe, ou tardives faisant suite à une nécrose. Les troubles mictionnels, s'ils se produisent en post-opératoire immédiat, se traduisent en général par une rétention due à un spasme du sphincter strié de l'urètre et à une atonie du détrusor. Cette rétention est alors rapidement réversible. Par contre, des perturbations de la vidange vésicale peuvent être constatées à long terme. Elles sont dues à une dénervation du parasymphatique.

Les complications de la radiothérapie sont plus invalidantes et moins curables : on retrouve essentiellement une fibrose, cystite radique, rectite radique (organe au niveau duquel la dose de tolérance est limitée) avec alors soit des diarrhées, soit un syndrome rectal intense, la forme majeure étant une fistule recto-vaginale.

Il est possible d'associer la radiothérapie et la chirurgie : on combine une radiothérapie à doses faibles à une chirurgie modérément élargie. Elle permet de diminuer les risques propres de chaque méthode thérapeutique tout en ayant le même effet délétère sur la fonction ovarienne (25).

b - Les cancers avancés (de II B à IV)

Dans ces cas là, la radiothérapie exclusive est le plus souvent indiquée. Il existe deux options : soit irradier d'emblée la totalité du pelvis, soit commencer par une radiothérapie externe pelvienne ne dépassant pas 40 Gy, puis poursuivre par une curiethérapie utéro-vaginale, pour terminer par une dose supplémentaire de radiothérapie externe latéro-pelvienne.

Une chimiothérapie administrée en même temps augmenterait l'efficacité de la radiothérapie.

La radiothérapie lombo-aortique est indiquée en cas de risque élevé d'extension ganglionnaire.

La chirurgie n'est pratiquée que s'il n'existe pas de métastase à distance lorsque les lésions n'ont pas complètement disparu après la radiothérapie : dans ce cas, on a recours à une pelvectomie qui consiste à enlever les organes génitaux ainsi que la vessie et/ou le rectum, si les lésions ne sont pas fixées à la paroi pelvienne.

L - Evolution

1 - Cancers au début

Les cancers au stade O ou IA1 sont curables dans tous les cas sauf s'il existe une extension ganglionnaire. Le traitement est conservateur et les femmes ayant fait un cancer in situ auraient un risque quatre fois plus élevé que la moyenne d'en refaire un (25).

Les cancers au stade IA2 et IB1 sont curables dans 85 à 90 % des cas. Pour les tumeurs dont le diamètre est inférieur à 2 cm, le taux de guérison est très élevé (pratiquement 100 %). Par contre, pour les tumeurs dont le diamètre est plus important, des récurrences peuvent être constatées. Si elles sont accompagnées de métastases, elles sont d'autant moins curables.

2 - Cancers avancés

Le taux de survie dépend du volume de la tumeur et surtout du stade, en sachant qu'en général, il est plutôt mauvais avec un taux de survie à 30 % pour le stade III à 5 ans et 15 % pour le stade IV.

3 - Cancers du col utérin et grossesse

Dans ce cas, le traitement dépend du stade de la tumeur et de l'âge de la grossesse au moment du diagnostic. Quant il s'agit d'un cancer in situ, l'attitude préconisée est la surveillance, la conisation risquant de provoquer un avortement.

A partir du stade IB, la décision thérapeutique est prise en fonction du stade de la grossesse : quand on est au premier trimestre, on peut pratiquer un avortement thérapeutique, par contre, au 3^{ème} trimestre, il faut attendre la période de viabilité.

II - LE PAPILLOMAVIRUS : DESCRIPTION ET ROLES DANS LA CARCINOGENESE DU CANCER CERVICAL

A - Historique

Dès 500 ans avant Jésus Christ, les médecins romains et grecs constatent des lésions au niveau de la sphère génitale qui semblent être des verrues.

Vingt cinq ans avant Jésus Christ, A.C Celsius décrit dans « De Arte Medica », différents types de verrues génitales appelées acrochordon, thymion ou mycrémie et note que leur transmission est de caractère sexuel.

Du XI au XIX siècle, il existe de nombreuses descriptions sur l'existence de condylomes et sur leur transmission sexuelle.

Mais il faut attendre 1907, que G. Ciuffro démontre la nature virale des lésions condylomateuses, après s'être inoculé un broyat stérile de verrues vulgaires filtré sur bougie de porcelaine (18).

En 1911, Rous démontre que des extraits acellulaires de sarcomes de poulet administrés à d'autres poulets sont responsables du développement de tumeurs. Ces travaux ont permis de prouver le rôle direct d'un agent viral dans la carcinogenèse (79). Chez l'homme, les virus sont impliqués dans 15 à 20 % des cancers.

En 1933, R. Shope décrit la papillomatose du lapin sauvage et en prouve la nature contagieuse en appliquant au niveau de scarifications, une suspension préparée à partir de lésions condylomateuses (113).

En 1935, P. Rous démontre que les papillomes cutanés chez le lapin peuvent évoluer vers un carcinome après une longue période de latence (101).

En 1950, M.J Strauss observe en microscopie électronique des particules semblables à des virus dans des papillomes cutanés (119).

En 1974, l'équipe de H. Zur Hausen et l'équipe française de Orth. réussissent à mettre en évidence des génotypes spécifiques de papillomavirus humains ayant un tropisme cutané et anogénital (49).

Depuis 1983, de nombreux travaux ont permis de confirmer le rôle majeur de l'HPV de type 16 en particulier dans la genèse des carcinomes épidermoïdes du col utérin.

Les papillomavirus sont responsables chez l'homme d'une grande variété de lésions cutanées et muqueuses. Au cours de ces 20 dernières années, plus de cent génotypes de papillomavirus ont été identifiés, plus de 70 chez l'homme dont 40 au niveau de la sphère génitale .

L'infection à HPV est la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles. Les manifestations cliniques sont très variables selon l'emplacement de l'infection, le type HPV et le statut immunitaire du patient.

B - Caractéristiques générales des HPV

1 - Structure générale

Les papillomavirus sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm), non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN bicaténaire, de 8 000 paires de bases environ (80).

Il existe une organisation génétique commune des papillomavirus dans les différentes espèces.

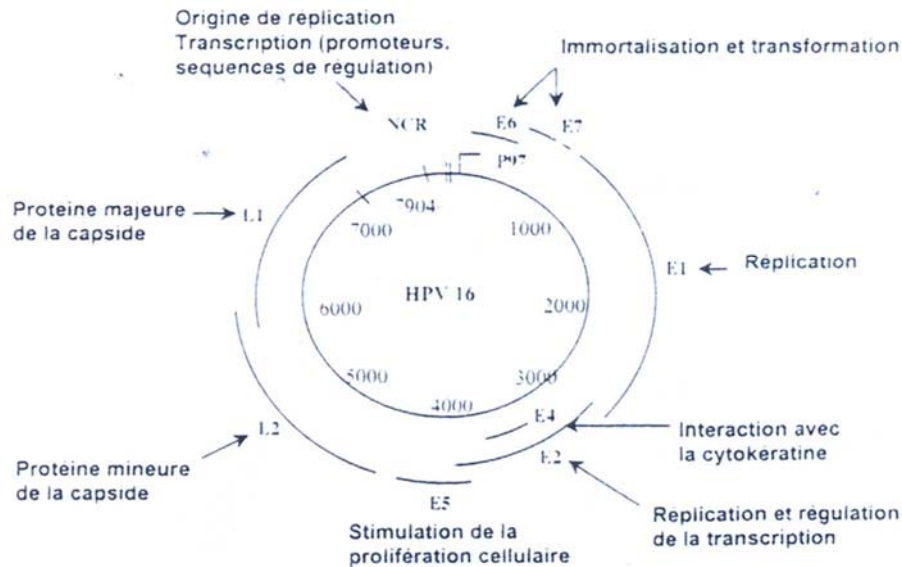
Des séquences codantes ou phases ouvertes de lecture (POL) sont groupées en une région E (Early) codant pour des protéines non structurales et une région L (Late) codant pour des protéines de capsid. Le nombre qui apparaît après E et L correspond à la taille des POL, E1 étant la plus importante.

La région non codante, appelée LCR (Long Central Region) comprenant 400 à 1000 nucléotides, et située entre les séquences POL L1 et POL E6/E7, est une région très variable qui comprend des promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication (Site ori) et de la transcription (Séquences cis).

D'autres promoteurs situés en amont des gènes tardifs sont impliqués dans la transcription des POL L1 et L2.

Leur activation serait dépendante de l'état de différenciation de la cellule (80).

Schéma de l'organisation du génome du HPV16



Organisation génétique des HPV.

Parmi les séquences de régulation de la réplication et de la transcription, on remarque des sites de fixation reconnus par des facteurs transrégulateurs d'origine cellulaire ou virale. Certains activent la transcription des gènes précoces. C'est ainsi, par exemple, qu'a été démontré le rôle stimulant de la progestérone dans la transformation des cellules de rongeurs infectés par le HPV16. Cette régulation de l'activité transcriptionnelle permet aussi d'expliquer les variations d'expression des protéines virales au cours du cycle menstruel.

2 - Rôles des protéines virales

E1 et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral, E2 dans la régulation et la transcription, E4 dans la maturation des particules virales et E5, E6, E7 dans la transformation de la cellule hôte.

L1 et L2 sont exprimés seulement dans les cellules bien différenciées lors d'infections productives.

Les protéines E6 et E7 interfèrent avec les protéines suppresseurs de tumeurs, c'est-à-dire la p53 et la p105^{Rb}. La protéine E5 interfère, elle, avec les récepteurs aux facteurs de croissance, EGF et PDGF.

a - La protéine E1

La protéine E1 est impliquée dans la réplication de l'ADN viral. Elle est active après avoir lié la protéine E2. L'hétérodimère E1-E2 se lie à une séquence localisée dans la région non codante grâce à des sites de liaison situés dans cette séquence, pour la protéine E1 (E1BS) et pour la protéine E2 (E2BS).

Une mutation dans le site E1BS provoque une diminution voir un arrêt de la réplication virale (80).

b - La protéine E2

La protéine E2 intervient dans la réplication et la modulation de la transcription virale.

La protéine E2 comporte trois domaines particuliers :

- ↪ **Un domaine carboxy-terminal** de dimérisation et de liaison à l'ADN au niveau des sites E2BS. Ce domaine est impliqué dans la réplication virale. Une mutation du domaine carboxy-terminal de la protéine E2 des HPV 11 ou des sites E2BS bloque la réplication virale.
- ↪ **Un domaine amino-terminal** de régulation de la transcription, la protéine E2 pouvant stimuler ou réprimer la transcription des gènes viraux suivant la position de certaines séquences ADN.
- ↪ **Un domaine central** correspondant à une région charnière, variable en séquence et en taille selon les types de papillomavirus (80).

c - La protéine E4

La protéine E4 est impliquée dans la maturation des particules virales en facilitant l'encapsidation du génome et en favorisant la diffusion et la libération des virions par destruction du réseau de filaments de cytokératine (28).

La protéine E4 est codée par une des régions les plus variables du génome des papillomavirus. Elle est exprimée de façon variable suivant les lésions cutanées ou muqueuses : on la retrouve en grande quantité dans les lésions palmaires et plantaires, par contre dans les lésions muqueuses, la protéine E4 est présente en quantité beaucoup plus faible.

On les détecte fréquemment dans les lésions contenant une quantité élevée de protéines L1 et L2 et de copies d'ADN viral. C'est pourquoi elle est souvent exprimée en même temps que les protéines de structure.

d - La protéine E5

La protéine E5 est impliquée dans la transformation de la cellule hôte.

Cette protéine a la particularité d'être hydrophobe ce qui lui permet de s'ancrer soit, au niveau des membranes basales, soit au niveau des compartiments tels appareils de Golgi, réticulum endoplasmique, à l'intérieur de la cellule.

Elle joue un rôle dans l'activation du récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) en diminuant sa désensibilisation et elle active également directement le récepteur au PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Cela engendre une dérégulation de la multiplication cellulaire en augmentant la prolifération des cellules exprimant cette protéine E5.

La protéine E5 serait également responsable de troubles de la communication cellulaire en déphosphorylant les connexines, principaux constituant des jonctions communicantes.

La protéine E5 d'HPV16 a un effet mitogène sur les kératinocytes. Elle augmente la sensibilité des cellules à l'EGF en stimulant l'activité du récepteur à ce facteur de croissance (96). En effet, la protéine E5, en activant le récepteur à l'EGF, ainsi que le récepteur au PDGF permet l'augmentation des activités MAP kinase (mitogen activating protein) et de l'expression de gènes très précoces (c. fos et c. jun). Puis le complexe fos.jun (ou AP1) se fixe sur des séquences spécifiques localisées au niveau de la région non codante des HPV pour pouvoir ainsi transactiver l'expression de gènes viraux.

e - La protéine E6

La protéine E6 joue un rôle dans la transformation cellulaire.

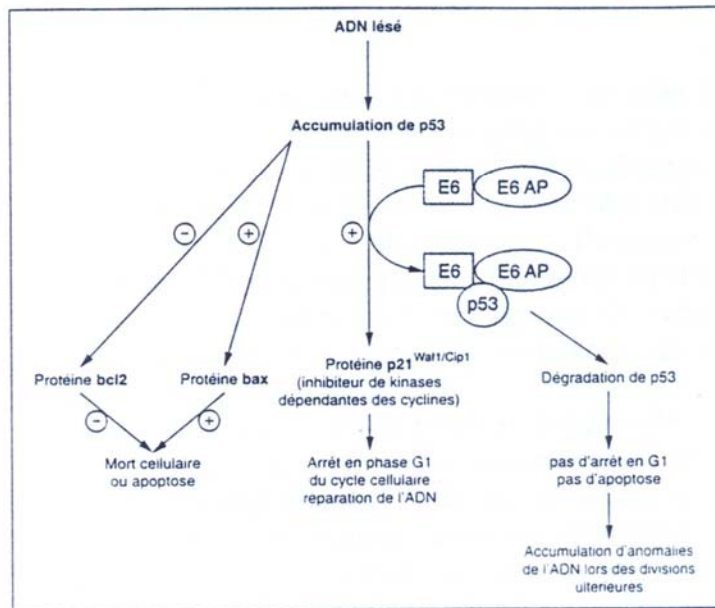
En effet, cette protéine, qui a la propriété de pouvoir migrer vers le noyau cellulaire, présente une affinité pour la p53, protéine suppresseur de tumeur. La protéine E6 se lie à elle et facilite sa dégradation par l'intermédiaire de l'ubiquitine.

La protéolyse ne peut avoir lieu qu'en présence d'une E6-AP (E6 associated protein) qui transfère directement l'ubiquitine activée sur le substrat p53 (83). La p53 se dégrade alors, empêchant ainsi la cellule de se maintenir en G1. Ce phénomène permet d'expliquer que la cellule ne puisse plus corriger les lésions de l'ADN (16). Elle ne peut donc plus être engagée dans un processus de mort par apoptose, et survit malgré les modifications génomiques, ce qui la conduit vers un phénotype malin.

Cette propriété est retrouvée dans les HPV à haut risque (HPV 16 et 18), mais pas dans le cas de la protéine E6 des HPV à bas risque oncogène (type 6 ou 11), l'affinité pour la p53 étant moindre.

Dans les cancers de l'homme, l'inactivation de la p53, généralement par mutation, est une des altérations les plus souvent retrouvées. Cependant, dans les cellules infectées par les HPV à haut risque, les mutations de p53 sont exceptionnelles.

Schéma de l'interaction E6-p53



Interaction entre la protéine E6 d'HPV16 et la protéine suppresseur de tumeur p53.
(E6AP : E6 associated protein).

f - La protéine E7

La protéine E7 est impliquée dans la transformation cellulaire.

Cette protéine, qui se trouve essentiellement dans le noyau est capable de perturber le fonctionnement d'une cellule en se liant à la protéine p105^{Rb} (produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome), qui est une protéine suppresseur de tumeur.

Cette propriété est constatée pour la protéine E7 des HPV à haut risque, mais pas pour les HPV à bas risque car la protéine E7 présente une affinité moins importante pour la p105^{Rb}.

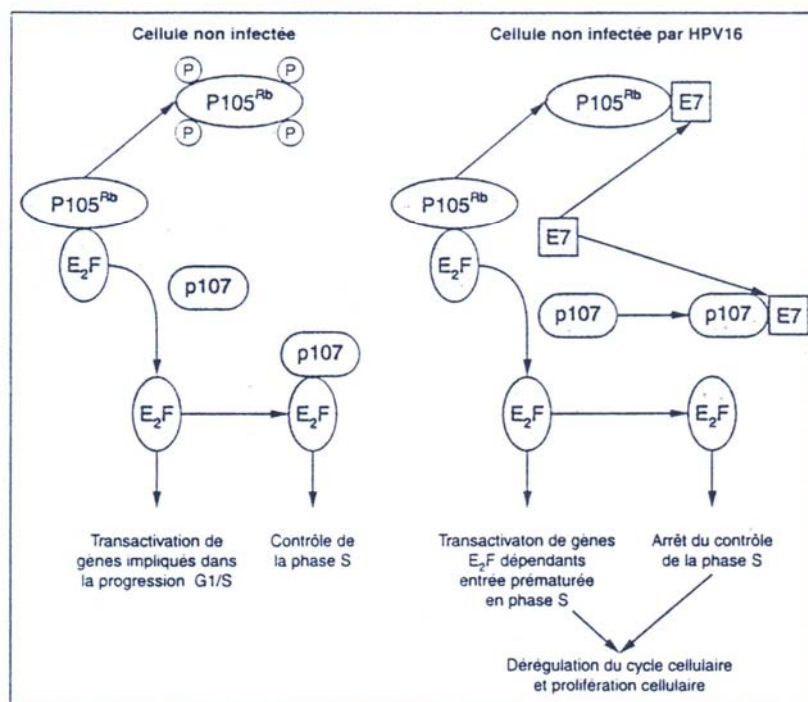
Normalement la p105^{Rb} est hypophosphorylée en phase G1 du cycle et se lie au facteur de transcription E₂F, duquel elle se dissocie après phosphorylation. Le facteur de transcription E₂F est responsable alors de la transition G1/S et de la progression dans la phase S.

Dans les cellules infectées par HPV, la liaison de E7 à la p105^{Rb} hypophosphorylée provoque une dissociation du complexe p105^{Rb}-E₂F plus précoce.

Cette libération de E₂F, qui se produit plus tôt, est responsable d'une accélération du cycle cellulaire par entrée prématurée en phase S du cycle (31). Les facteurs E₂F transactivent alors de façon plus rapide les gènes codant les protéines impliquées dans la synthèse d'ADN et dans la progression cellulaire.

La protéine E7 se lie à d'autres protéines apparentées à la p105^{Rb} qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire.

Schéma de l'interaction E7- p105^{Rb}



Interaction entre la protéine E7 d'HPV16 et les protéines cellulaires p105^{Rb} et p107. P : résidu phosphate.

g - La protéine L1

C'est la protéine majeure de capsid. Elle porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type.

Ces protéines L1 ont la propriété de pouvoir s'auto assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et appelées VLP. Comme elles possèdent les même épitopes conformationnels que la protéine native et qu'elles sont très immunogènes, elles sont utilisées pour la production de vaccins et le développement des tests sérologiques Elisa (VLP = Virus Like Particle).

La protéine L1 possède une portion C terminale qui comporte deux signaux de localisation nucléaire. Ils permettent son transfert dans le noyau et une portion N terminale qui est une séquence indispensable à la formation de VLP.

h - La protéine L2

C'est la protéine mineure de capsid. Elle contient des antigènes spécifiques de type . Elle possède une portion C terminale qui contient une séquence signal de localisation nucléaire, et une portion N terminale qui lierait l'ADN viral.

L'association protéine L1/L2 permettrait l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid (80).

3 - Mutation du génome viral

Il peut parfois se produire des mutations ou des délétions au niveau de séquences de régulation, comme par exemple au niveau du facteur cellulaire réprimant l'expression de gènes viraux, conduisant à une dérégulation de l'activité du promoteur P97 d'HPV16 (83). On peut également remarquer l'existence de mutations dans le gène E2, entraînant l'expression accrue des gènes E6-E7.

Ainsi, l'intégration du génome viral n'a pas toujours lieu.

4 - Les différents types HPV

Les papillomavirus sont des virus très anciens et extrêmement stables.

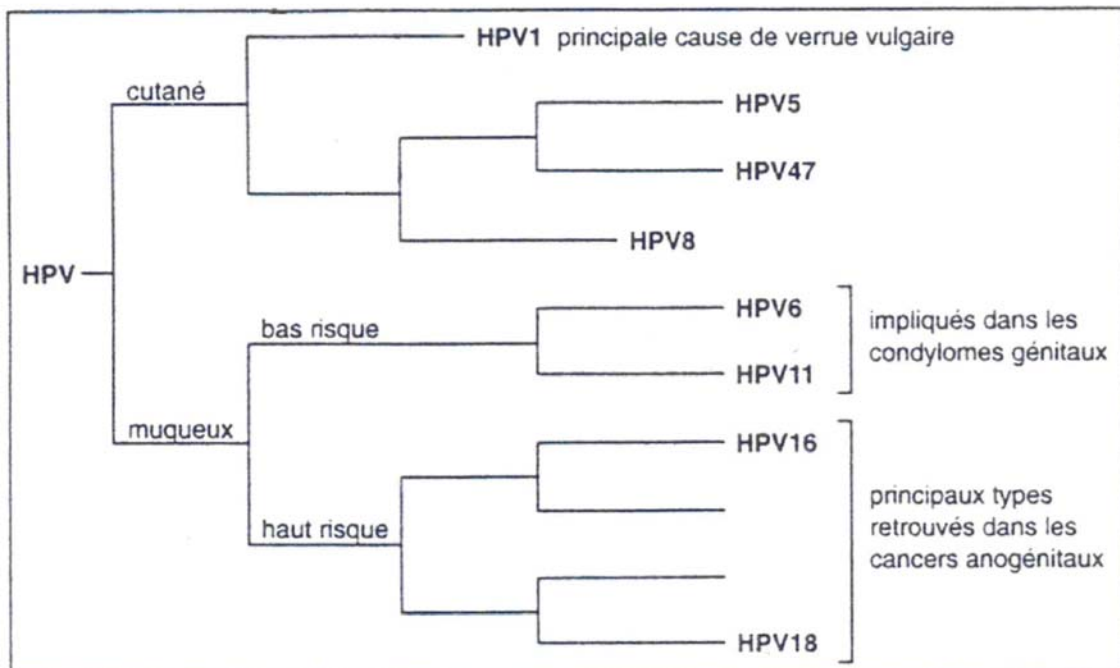
Il existe plus d'une centaine de papillomavirus dont près d'une quarantaine ont un tropisme anogénital.

Par convention, un virus constitue un nouveau génotype lorsque les séquences des POL E6, E7 et L1 présentent une homologie inférieure à 90 % avec l'ADN des autres virus (80).

Il existe différents type d'HPV qui sont classés en fonction de leur tropisme tissulaire et de leur potentiel oncogénique :

- ☞ Les HPV préférentiellement associés aux lésions cutanées : les HPV de type 1,2 et 4 par exemple qui sont fréquemment retrouvés dans les verrues, ou les HPV de type 5 et 8 qui sont incriminés dans l'épidermodysplasie verruciforme.
- ☞ Les HPV infectant les muqueuses anogénitales (col utérin, vulve, vagin, pénis, anus) et oropharyngés. Parmi ces virus, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène comme les HPV de type 6 et 11 retrouvés dans les condylomes génitaux (condylomes acuminés ou condylomes plans). Les cellules infectées par ces virus présentent des modifications caractéristiques, elles sont alors appelées koilocytes. D'autres sont dits à haut risque ou à fort potentiel oncogène, comme les HPV de type 16 et 18 impliqués dans la carcinogenèse du col utérin. Ils sont responsables de lésions cervicales précancéreuses. On inclut dans ce groupe des HPV à haut risque les HPV à risque intermédiaire comme les HPV de type 31, 33, 35, 51 souvent détectés dans les lésions anogénitales et dont la responsabilité dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin restent à déterminer (91).
 - ✓ **HPV faible potentiel oncogène** : HPV 6, 11, 42, 43, 44.
 - ✓ **HPV haut potentiel oncogène** : HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68.
 - ✓ **HPV à risque intermédiaire** : HPV 35, 51, 53, 58, 61, 66, 70.

Il existe un arbre phylogénique du HPV, d'après Birley et Al, basé sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogénique (9).



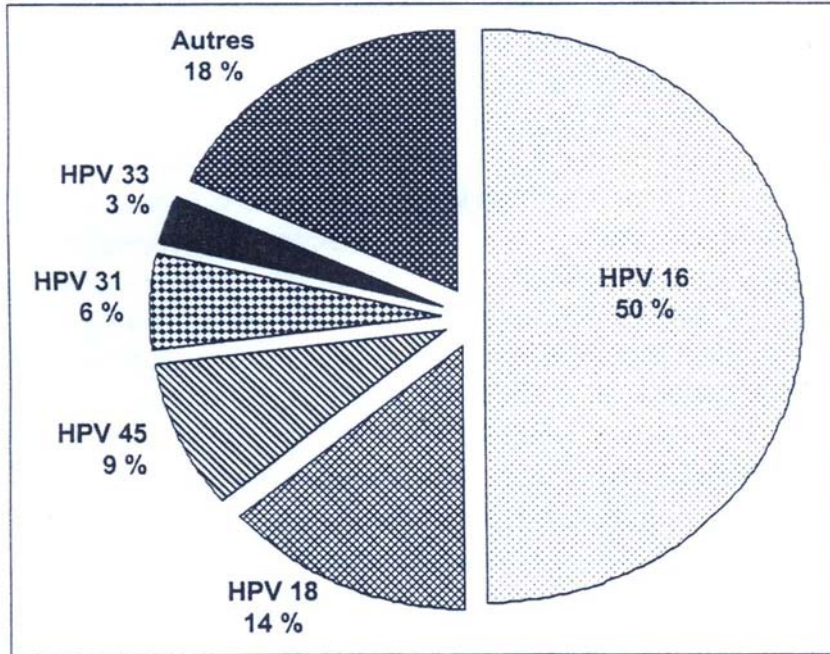
Arbre phylogénique des HPV basé sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène (d'après Birley *et al.*)

Une étude épidémiologique récente effectuée sur trois années, a montré que près de 40 % des jeunes femmes étudiantes néo-américaines avec un âge moyen de 20 ans, sont porteuses, à un moment donné, d'un HPV au niveau génital. On constate donc une grande fréquence de l'infection à HPV chez les patientes jeunes (100). Mais, même si la prévalence de l'infection à HPV est élevée, l'incidence du cancer du col utérin est limitée, un très faible pourcentage de ces infections à HPV aboutissant à des lésions malignes.

Une autre étude réalisée en Angleterre et au Pays de Galle, a retracé l'évolution des infections génitales à HPV de 1971 à 1994 et a permis de mettre en évidence une augmentation importante de nouveaux cas et des récurrences avec un passage de 40 à 250 pour 100 000 chez les femmes.

Il a été montré grâce à des études épidémiologiques, que la quasi totalité des cancers cervicaux possédait de l'ADN d'HPV (100,123). Le HPV 16 est le plus souvent rencontré avec une détection de son ADN dans près de 70 % des cas en Amérique du Nord et en Europe (131). Les HPV 18 sont présents avec une fréquence à 32% en Asie du Sud Est. Les autres types HPV ont une répartition qui varie en fonction de la géographie mondiale (Répartition mondiale selon Muñoz) (88).

En France, le HPV 16 est retrouvé dans 50% des cas, puis vient le HPV 18 avec 12%, le HPV 45 avec 8%, et le HPV 31 avec 5% (86).



Répartition mondiale des types d'HPV dans les cancers du col utérin. D'après Muñoz.

C - Expression des gènes viraux ou devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales

1 - Infection productive

Les HPV qui ont un tropisme pour les épithéliums malpighiens cutanéomuqueux, pénètrent dans les cellules basales. La production virale dépend du type d'HPV et de la nature de l'épithélium : elle est très importante dans les verrues plantaires ou les condylomes acuminés qui contiennent de grandes quantités d'ADN et d'antigènes viraux ; par contre, elle est faible dans les lésions du col utérin.

La multiplication virale est étroitement dépendante de la différenciation cellulaire dans les lésions bénignes liées en général aux HPV à bas risque (de type 6, 11 ...).

Quand les virus HPV ont pénétré les cellules basales de l'épithélium à la suite d'une lésion tissulaire, l'ADN viral, à l'intérieur des cellules infectées, se réplique au rythme des divisions cellulaires. Au niveau des cellules basales, seuls les gènes précoces sont exprimés. Puis au fur et à mesure de l'ascension des cellules dans les différentes couches de l'épithélium, la réplication virale s'intensifie pour finalement avoir dans les couches superficielles, des cellules pouvant abriter quelques millions de copies du génome.

La réplication virale est sous le contrôle des protéines E1 et E2 après leur liaison au niveau du site ori.

Les autres protéines nécessaires à la synthèse de l'ADN viral sont fournies par la cellule hôte.

Les protéines de capsid L1 et L2 sont exprimées tardivement. Elles permettent l'encapsidation du génome et la production de virions, lesquels n'étant pas lytiques, sont éliminés par les cellules en voie de desquamation.

Dans les cellules très différenciées, les protéines E6 et E7 ne sont plus exprimées, car elles sont inhibées par la protéine E2.

L'infection virale productive se traduit par un effet cytopathique spécifique qui se caractérise par la présence de cellules de grande taille, possédant un noyau dense, entouré d'une vacuole cytoplasmique ovalaire à contours nets. Ces cellules sont dénommées koïlocytes. L'expression clinique de ces lésions correspond aux condylomes acuminés et condylomes plans, aux verrues qui peuvent persister des années ou qui peuvent régresser pour donner parfois des formes latentes.

2 - L'infection latente

Dans un certain nombre de cas, l'infection reste latente, l'ADN viral se trouve à l'état libre dans la cellule. Sous l'influence de certains facteurs endogènes ou exogènes (immunodépression locale ou générale, lésion tissulaire), cette infection latente peut évoluer vers une infection productive, vers le condylome ou vers la lésion dysplasique. Elle peut également régresser, persister à l'état subclinique. Les mécanismes de cette latence ne sont pas encore élucidés. Si elle persiste vraiment, quels sont les facteurs qui influencent le virus à emprunter cette voie, qui bloquent sa réplication ?

3 - L'intégration de l'ADN viral au génome cellulaire

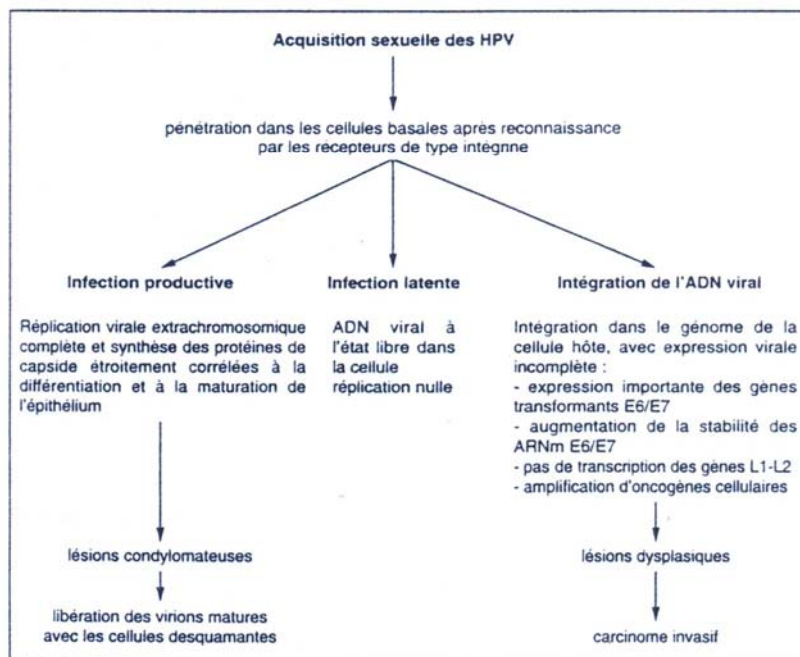
L'ADN viral peut s'intégrer au génome de la cellule hôte, ceci de façon aléatoire ou au voisinage de proto-oncogènes, après rupture des phases ouvertes de lecture E1, E2 et linéarisation du génome. La transcription des gènes E6 et E7 est alors très augmentée car elle n'est plus inhibée par la protéine E2 (30).

L'intégration est une caractéristique des HPV à haut risque (type 16, 18), elle est souvent observée dans les lésions précancéreuses et les tumeurs malignes. Les ARNm E6 et E7 détectés par hybridation in situ sont présents sur toute la hauteur de l'épithélium dans les lésions dysplasiques de haut grade et les carcinomes et de façon moins importante dans les dysplasies de bas grade, ou légères.

L'expression de L1 et L2 disparaît au décours de la progression tumorale.

Les lésions dysplasiques qui en résultent se manifestent par des mitoses anormales, des atypies cellulaires, des troubles de la maturation cellulaire et une désorganisation du tissu épithélial (80).

L'intégration du génome viral est un événement précoce dans le processus de carcinogenèse (43).



Devenir des virus HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin.

D - Transmission des HPV

1 - Transmission sexuelle

La voie sexuelle représente la voie classique de contamination des infections à HPV, les plus importantes parmi les infections sexuellement transmissibles. En effet, une étude de L. KOUTSKY a montré que 7 femmes sur 10 auraient été en contact avec l'HPV au cours de leur vie sexuelle. Il a également mis en évidence que l'ADN viral des HPV était retrouvé chez 28 % des étudiantes américaines âgées de 18 à 20 ans (contre 3 % pour les anticorps anti-herpes et anti-chlamydiae).

Cette étude rejoint celle de l'équipe C. Mougin, qui montrait que 20 % des femmes âgées de moins de 35 ans possédaient de l'ADN viral, cette prévalence diminuant avec l'âge (84).

Ces infections à HPV, exceptionnelles chez les femmes vierges (2), sont par contre très fréquentes chez les femmes en période d'activité sexuelle (61). Elles représentent d'ailleurs plus un marqueur d'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale. En effet, l'infection à HPV est le plus souvent asymptomatique, seul un très faible pourcentage va évoluer vers des lésions intraépithéliales voire un cancer invasif.

2 - Transmission non sexuelle

a - Transmission materno-fœtale

La transmission virale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement a été démontrée, même si elle reste extrêmement rare (inférieure à 3 %). Il s'agit surtout d'HPV non oncogènes, responsables de papillomatoses laryngées, de conjonctivites et d'infections anogénitales (97).

b - Transmission iatrogène

La transmission du virus peut également se produire par l'intermédiaire du matériel gynécologique, gants souillés, eau ou sous-vêtements.

Une transmission nosocomiale des HPV est ainsi possible en l'absence d'une décontamination efficace du matériel (37).

c - Autocontamination

L'autocontamination se ferait dans ce cas par l'intermédiaire des doigts. C'est ainsi que chez le petit enfant, on peut constater des verrues anogénitales par auto-inoculation.

E - Histoire naturelle de l'infection à HPV

1 - Pénétration du virus dans le tractus génital

La muqueuse anogénitale représente une porte d'entrée potentielle, notamment pour les HPV. En effet, on peut rappeler qu'au niveau du col, il existe deux types d'épithélium, l'épithélium malpighien pluristratifié pavimenteux exocervical et l'épithélium glandulaire cylindrique endocervical. Entre ces deux épithéliums, existe une zone de jonction ou de transition nommée jonction pavimento-cylindrique. Cette zone de transformation peut être modifiée par certains événements physiologiques : au moment de la puberté et pendant l'activité génitale, l'épithélium cylindrique peut s'éverser sur l'exocol pour former un ectropion. L'épithélium cylindrique est alors remplacé par un épithélium malpighien. Ce phénomène est à l'origine de la métaplasie.

Or la plupart des lésions du col utérin se développent au niveau de cette zone de jonction, qu'elles soient précancéreuses ou cancéreuses. Les HPV pénètrent dans les cellules basales métaplasiques immatures de l'épithélium cervical au niveau de la jonction pavimento-cylindrique, suite à une lésion tissulaire ou à un microtraumatisme.

En effet, cette zone est une zone de fragilité mécanique, mais aussi une zone de fragilité immunitaire, facilitant le développement de l'infection à HPV. La fragilité immunitaire est expliquée par la faible importance de cellules de Langerhans au niveau de l'épithélium métaplasique entraînant une immunodéfiscience locale.

2 - Infection asymptomatique

Il s'agit d'une infection transitoire, qui toucherait environ 10 % de la population. Cependant, cette infection est très répandue chez les jeunes femmes, chez qui la prévalence est très élevée (de 25 %). D'ailleurs, comme cela a été déjà mentionné, la présence d'HPV représente plus un marqueur d'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale.

Cette infection asymptomatique n'a pas de traduction cytologique, ni colposcopique, elle ne peut être détectée que par des techniques de biologie moléculaire (PCR ou Test Hybrid Capture II). La clairance virale est en moyenne de 8 mois, mais celle de l'HPV 16 est plus longue (16 mois). Les anticorps anti-HPV peuvent donc être détectés à l'issue de cette période et l'ADN de l'HPV16 peut être détecté jusqu'à 16 mois après la contamination (69).

Plus de 90 % des infections à HPV sont éliminées au bout de 24 mois après la contamination, grâce au système immunitaire (52).

Mais l'infection peut persister dans environ 10 % des cas augmentant alors le risque de développement de lésions précancéreuses, voire un cancer invasif (52).

3 - Infection virale productive

Il s'agit d'une infection responsable de lésions bénignes condylomateuses associées aux HPV à bas risque (type 6, 11).

Cette infection a la particularité de présenter des lésions dans lesquelles la multiplication virale est intense. Ainsi dans les couches superficielles de l'épithélium, chaque cellule peut posséder des millions de copies du génome.

Cette infection est très contaminante et les lésions peuvent persister pendant 3 à 6 mois avant qu'une réponse immunitaire n'apparaisse.

Sur le plan cytologique, cette infection virale productive présente une caractéristique spécifique qui est la koïlocytose, le koïlocyte étant une cellule malpighienne montrant une grande vacuole périnucléaire, avec une bordure de cytoplasme condensé en périphérie, un noyau hypertrophié, arrondi et vésiculeux (le koïlocyte étant pathognomonique d'une lésion virale).

Cette infection est observée dans environ 1 % de la population sexuellement active.

4 - Lésions cervicales

Les lésions cervicales précurseurs du cancer du col utérin correspondent à une infection virale subclinique, qui toucheraient 4 % de la population.

Ces lésions sont détectées par cytologie et colposcopie et répertoriées dans une classification, la plus récente étant la classification de Bethesda (2001), qui identifie :

- ☞ **Les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade** (LGSIL : Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion).
- ☞ **Les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade** (HGSIL : high Grade Squamous Intraepithelial Lesion).
- ☞ **Les lésions ASCUS** (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) correspondant à des frottis de signification indéterminée et donc seraient des précurseurs de lésions dysplasiques.

L'infection persistante à HPV semble être le principal facteur de risque d'apparition de lésions précancéreuses, qui elles-même peuvent évoluer vers un cancer invasif, après un délai souvent de plusieurs années, entre le début de l'infection à HPV et le développement du cancer du col.

a - Lésions intraépithéliales de bas grade

Les lésions regroupent les condylomes plans, acuminés et les CIN_I ou dysplasies légères.

Près de 70 % de ces lésions possèdent des HPV oncogènes mais leur potentiel évolutif est faible. Elles régressent spontanément dans près de 60 % des cas, persistent dans 30% des cas et progressent vers une lésion de haut grade dans 10 % des cas et vers un cancer infiltrant dans 1 % des cas, l'évolution vers une lésion de haut grade se fait sur une période de 5 ans environ, ce risque étant étroitement lié au type d'HPV (52).

Dans ces lésions, l'ADN viral est le plus souvent sous forme extrachromosomique (84).

b - Lésions intraépithéliales de haut grade

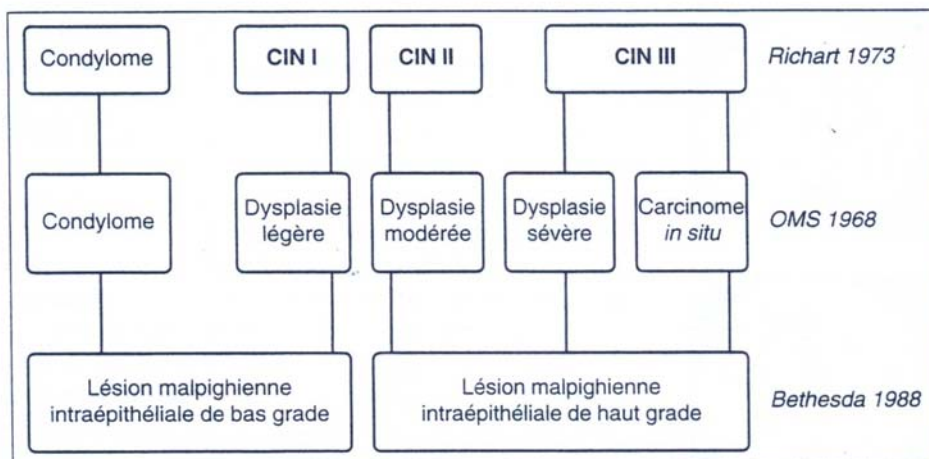
Ces lésions regroupent les CIN_{II} ou dysplasies modérées et CIN_{III} ou dysplasies sévères et carcinomes in situ.

Ces lésions sont associées aux HPV dans plus de 90 % des cas et leur potentiel évolutif est élevé. Les HGSIL régressent dans moins de 40 % des cas, persistent dans 20 % des cas et évoluent vers un cancer invasif dans environ 20 à 40 % des cas en l'absence de traitement (120).

D'après Schneider, les HGSIL seraient plutôt observées chez les femmes de moins de 35 ans (3,4 %) que chez celles âgées de plus de 35 ans (107).

Il existe une longue période entre la lésion intraépithéliale préinvasive et l'apparition d'un cancer infiltrant, pendant laquelle il s'est produit une intégration de l'ADN viral à l'ADN cellulaire, engendrant la production de deux protéines virales E6 et E7, qui se lient aux produits des gènes suppresseurs de tumeurs, les p53 et p105^{Rb}. Cette liaison est responsable d'une dysrégulation du cycle cellulaire, conduisant à l'aneuploïdie et à des altérations chromosomiques.

Certains HPV à haut risque peuvent être à l'origine de lésions d'évolution rapide, ces lésions évoluant directement vers des HGSIL (120).



Classification des lésions cervicales selon les critères de Richart, de l'OMS et de Bethesda (CIN : cervical intraepithelial neoplasia).

F - Rôle de l'immunité

Les mécanismes mis en jeu lors de la réponse immunitaire spécifique aux infections à papillomavirus sont complexes et pas totalement élucidés. Cependant, il a été démontré que l'immunité cellulaire et humorale joue un rôle important dans le contrôle de l'infection à HPV.

1 - L'immunité à médiation cellulaire

Cette réponse immunitaire a un rôle primordial dans la phase précoce d'une infection.

Lors des infections à HPV, ce virus non lytique, n'entraîne pas de réaction inflammatoire, c'est pourquoi cette réponse apparaîtrait comme la seule efficace contre les HPV.

L'infiltrat cellulaire des muqueuses génitales infectées par le HPV a été étudié et l'on aurait mis en évidence une augmentation de lymphocytes au niveau des biopsies avec lésions par HPV par rapport aux biopsies de muqueuses saines. De plus, le nombre de lymphocytes T, qui serait sensiblement le même pour les lésions de bas grade ou les lésions de haut grade serait multiplié par quatre dans les carcinomes.

Il a également été démontré que les lymphocytes T CD8 (qui reconnaissent les antigènes endogènes sécrétés par la cellule infectée, dans le contexte du CMH I) seraient relativement plus importants que les lymphocytes T CD4 (qui reconnaissent les antigènes exogènes, dans le contexte du CMH II) dans les carcinomes (33).

Les lymphocytes T CD8 doivent être activés dans la phase précoce de l'infection pour pouvoir l'éradiquer efficacement, c'est pourquoi la prédominance de ces cellules serait significative d'une persistance, d'une progression de l'infection virale. Par contre, les lymphocytes T CD4 interviendraient par un mécanisme d'hypersensibilité retardée dans les condylomes en voie de régression (116). Leur prédominance serait un marqueur de pronostic favorable à une régression (33).

En fait, la persistance et l'évolution des lésions à HPV suggèrent des mécanismes d'évasion à la réponse immunitaire : la réponse T cytotoxique serait inefficace pour de nombreuses raisons parmi lesquelles on retrouve l'induction d'un état de tolérance lié à l'absence de signaux costimulateurs dans la présentation des épitopes viraux par les kératinocytes, un défaut d'expression des molécules du CMH, un défaut de synthèse des enzymes lytiques, un défaut d'orientation vers une réponse immunitaire de type cellulaire (46).

2 - L'immunité à médiation humorale

Elle permet une production importante d'anticorps spécifiques, dont la synthèse se poursuit très longtemps après la guérison.

Le rôle de l'immunité humorale dans la lutte contre l'infection à HPV, reste encore mal connu.

a - Réponse humorale systémique

Lors des infections à HPV, la réponse humorale est essentiellement dirigée contre les antigènes de capsid L1 et L2. Des anticorps dirigés contre E6 et E7 du HPV16 sont observés chez 50 % des patientes présentant un cancer cervical avancé (46).

Un taux élevé d'anticorps est une caractéristique de la réponse humorale qui peut rester stable pendant plusieurs années. Cette séropositivité permet d'indiquer l'existence d'une infection ancienne ou en voie de guérison.

Le sérodiagnostic à l'aide d'anticorps neutralisants (qui bloquent la reconnaissance du virus par le récepteur de la cellule cible et par conséquent l'infection de cette cellule) est également utile dans le pronostic du développement d'une dysplasie. En effet, ces anticorps ne sont pas détectables chez des patientes présentant une dysplasie, alors, qu'ils le sont pour des femmes présentant des condylomes acuminés dus à l'HPV11, en voie de régression (66).

b - Réponse humorale muqueuse

Une infection virale déclenche une réponse humorale muqueuse à IgA sécrétoire (IgA-S) dès le troisième jour pour régresser ensuite jusqu'au troisième mois, une réinfection induisant une réaction immunitaire plus rapide.

Des études ont permis de retrouver des IgA-S dans les sécrétions cervicales de patientes infectées par le HPV (27). Pour Walboomers, la réponse à IgA au niveau cervico-vaginal serait la seule efficace.

En conclusion, l'infection à HPV semble provoquer des perturbations de la réponse immunitaire principalement cellulaire. Celle-ci se ferait alors au profit de l'immunité humorale, qui en fait, bien que présente, semble peu efficace au moment de la phase précoce de l'infection.

Ce déficit de l'immunité cellulaire et le peu d'efficacité de l'immunité humorale induiraient un contexte immunosuppresseur au niveau de la muqueuse génitale, qui favoriserait la latence virale et le développement de lésions dysplasiques et cancéreuses.

G - Les facteurs de risque

Les facteurs de risque retrouvés jouent sur l'augmentation du risque infectieux par HPV.

1 - Les facteurs ayant une action locale

↳ Le comportement sexuel

En effet, lors de la puberté et pendant la période d'activité génitale, correspondant à des conditions d'hyperoestrogénie, il se forme un ectopion physiologique au niveau de la zone de jonction du col utérin. L'épithélium cylindrique d'origine est alors remplacé par un épithélium malpighien, définissant le phénomène de métaplasie. Cette zone de transformation est fragilisée et favorise la pénétration du virus HPV. C'est pourquoi la précocité du premier rapport sexuel est étroitement liée au risque du cancer du col de par la sensibilité accrue du col aux carcinogènes pendant l'adolescence.

De même, la multiplicité des partenaires augmente le risque de développer un cancer du col, et ceci d'autant plus si ces partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de MST. Le risque diminuerait lorsque le partenaire utilise des préservatifs.

Le nombre de grossesses peut également favoriser la pénétration et la réplication virale. Ce phénomène s'explique par l'imprégnation hormonale lors des grossesses et par les traumatismes touchant le tractus génital lors des accouchements par les voies naturelles. Il a été constaté une diminution du risque du cancer du col lors d'accouchements par césarienne.

↳ Autres agents infectieux à l'origine de cervicites ou cervico-vaginites

Les infections génitales intercurrentes augmentent le risque de développer un cancer du col utérin. Les cervicites et vagino-cervicites à répétition fragilisent l'épithélium et facilitent alors la pénétration du virus.

Des travaux ont permis de démontrer que la présence simultanée des HPV et de HSV_{II} favoriserait l'évolution des lésions dysplasiques vers un carcinome (81).

2 - Les facteurs ayant une action systémique

↳ Le statut immunitaire

Une diminution des défenses immunitaires sur le plan général est un facteur déterminant dans la carcinogenèse du col utérin.

En effet, chez les femmes infectées par le VIH, la prévalence des lésions à HPV est accrue, ceci par défaut de clairance virale, qui favorise la persistance de l'infection (24,50,94). Les lésions dues à l'HPV apparaissent plus précocement chez la femme infectée par le VIH que chez la femme immunocompétente, elles progressent plus rapidement vers une lésion HGSIL. Il a également été remarqué une récurrence des dysplasies chez les femmes de VIH positif (26).

L'infection à HPV est considérée comme une infection opportuniste chez les patientes à VIH positif, c'est pourquoi un suivi rapproché de ces femmes est préconisé, avec réalisation d'un dépistage par frottis à deux reprises lors de la première année après le diagnostic de SIDA, puis un frottis annuel en cas de normalité. S'il existe des anomalies cytologiques un complément d'examen par coloscopie et biopsie est nécessaire.

On remarque de la même manière une augmentation des infections génitales à HPV oncogènes et des lésions cervicales chez les transplantés rénaux, dialysés, par rapport aux patientes immunocompétentes. La même surveillance que pour les patientes à VIH positif est préconisée.

La grossesse provoque un état d'immunodépression transitoire, qui fait parti d'un des facteurs favorisant la réplication virale et donc les lésions dues à une infection par HPV. Un nombre élevé de grossesses est associé à une augmentation du risque de cancer cervical (87).

Une élévation de la fréquence des lésions à HPV oncogènes a aussi été constatée chez des femmes présentant un lupus érythémateux disséminé (44) de même que pour la sarcoïdose, ou la polyarthrite rhumatoïde.

En conclusion, dans le statut immunitaire, on note comme facteurs d'immunodépression le SIDA, les maladies auto-immunes, les traitements immunosuppresseurs, la grossesse.

Mais, il a été aussi remarqué que les défenses immunitaires étaient perturbées lors d'un stress, d'événements psychologiques marquants et favoriseraient le développement de lésions à HPV (98).

☞ Les facteurs carcinogènes

✓ La contraception orale

La prise de contraceptifs oraux sur une longue période augmenterait le risque de développer des lésions cervicales chez les patientes infectées par le HPV.

Une étude récente montre que les femmes infectées par le HPV et qui auraient pris un contraceptif oral pendant plus de cinq ans auraient un risque trois fois plus élevé de faire un cancer du col utérin par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs oraux (63,78).

✓ Le tabac

Une étude récente aurait montré que le tabac augmenterait le risque de développer un CIN_{II-III} avec un effet dose, dépendant du nombre de cigarettes (59).

De plus, la persistance de la consommation de tabac chez les patientes infectées par le HPV augmenterait le risque d'échec de traitement des dysplasies cervicales (1).

Chez la femme infectée par le HPV, le risque d'évolution vers une lésion HGSIL est associée à la consommation de tabac (17,63).

✓ Les facteurs diététiques

Des études ont montré l'effet bénéfique de fruits et légumes riches en vitamine C, folates ou caroténoïdes qui favoriseraient la régression de lésions de bas grade (76).

Le déficit en vitamine A contribuerait, par contre, au développement de lésions intraépithéliales, notamment chez les patientes infectées par le VIH.

✓ Les facteurs génétiques

L'expression d'haplotypes HLA particuliers favoriserait le développement de cancers cervicaux.

Il existe plusieurs études à ce sujet dont les résultats sont controversés.

Par contre, les derniers travaux effectués ont permis de confirmer une tendance à une prévalence plus élevée d'homozygotie p53 Arg/Arg (38) parmi les femmes avec des cancers associés au variant E6 350T (12,29).

H - Détection des papillomavirus

Les méthodes traditionnelles de diagnostic des infections virales sont d'utilisation limitée pour la détection de l'infection à HPV (125).

1 - Sérologie

Actuellement, il n'existe aucun système cellulaire qui permette la propagation de l'infection HPV in vitro. Les tests sérologiques ne sont pas encore disponibles sur le marché pour la détection des anticorps dirigés contre les HPV mais de nombreuses recherches sont faites, notamment des méthodes de recherche des anticorps spécifiques par immuno-analyse, qui mettent en jeu des épitopes conformationnels portés par des VLP (pseudo particules virales synthétisées in vitro) des épitopes linéaires issus de protéines recombinantes de protéines produites in vitro ou de peptides de synthèse.

Ainsi, la recherche des anticorps reconnaissant les VLP d'HPV 16 permet de mettre en évidence la séroconversion qui est un facteur prédictif d'évolution vers un cancer cervical. Cependant, la présence des anticorps reste inconstante, c'est pourquoi la sérologie HPV présente un intérêt limité pour le suivi des infections et pour les études épidémiologiques. Mais elle pourrait être complémentaire aux tests cytologiques.

2 - Microscopie électronique

La microscopie électronique est utilisée pour la mise en évidence de virions complets.

Cette technique consiste en un broyage du condylome, suivi d'une extraction virale et d'une coloration négative.

On peut ainsi déterminer la famille du virus par les renseignements morphologiques obtenus par cette méthode. Par contre, on ne peut typer les particules virales.

Cette technique ne peut être utilisée que pour les prélèvements riches en virus, c'est-à-dire supérieurs à 10^5 particules virales par millimètre de prélèvement (40).

3 - Immunohistochimie

Cette technique permet de détecter des antigènes viraux spécifiques, c'est-à-dire des antigènes de capsidie commun à tous les types d'HPV, l'AgL₁. En revanche, elle ne permet pas le typage du virus HPV. Elle décèle uniquement les cellules produisant du virus.

Cette méthode est plus performante que la microscopie électronique mais elle reste peu sensible. Le gène L₁ n'étant pas transcrit dans les cellules transformées, le pourcentage de cellules exprimant l'Ag et contenant donc le virus diminue au fur et à mesure que la lésion évolue vers un cancer.

4 - Biologie moléculaire

Les méthodes de biologie moléculaire sont basées sur la connaissance du génome et de la réplication intracellulaire des virus sur l'utilisation des outils du génie génétique.

Parmi ces méthodes, on note l'hybridation moléculaire, l'amplification génique et la quantification des génomes avec la PCR.

a - Hybridation moléculaire

↳ Principes de l'hybridation moléculaire

Les principes sont basés sur la complémentarité des bases nucléotidiques des acides nucléiques (appariement des bases A et T, et des bases G et C) en utilisant des sondes spécifiques marquées, qui se fixent électivement à la séquence cible.

Puis l'acide nucléique est extrait et immobilisé sur un support comme le nylon ou la nitrocellulose.

L'hybride obtenu, après un lavage, est révélé en fonction du marqueur utilisé (125).

☞ Techniques d'hybridation moléculaire

✓ Le Southern-blot

L'hybridation se produit après digestion enzymatique de l'ADN, électrophorèse, dénaturation et transfert sur nitrocellulose.

Le Southern-blot a un aspect analytique (montre les fragments modifiés, mutations, délétions), il permet de différencier les différents types d'HPV. Il a également un aspect semi quantitatif.

Cette technique a longtemps servi de référence. Elle est sensible (0,1 copie par cellule), mais nécessite une grande quantité de matériel (10 µg d'ADN), c'est pourquoi elle est peu utilisable en routine.

Une technique analogue existe pour les ARN : Northern-blot qui permet l'analyse, en particulier, des ARN messagers E6 et E7 (qui codent les protéines impliquées dans l'immortalisation et la transformation des cellules épithéliales).

✓ Le Dot-blot ou Slot-Blot

Le Dot-blot ou hybridation sur tache se réalise directement sur l'échantillon déposé sur un filtre (membrane de nylon ou de nitrocellulose), qui révèle la présence du fragment génomique.

Cette technique est rapide mais, est moins sensible que le Southern-blot (1 copie par cellule).

✓ **L'hybridation in situ (HIS)**

L'hybridation in situ se réalise sur coupes tissulaires ou sur cellules fixées de frottis (125).

Elle permet de localiser spécifiquement les cellules infectées et d'étudier leur morphologie.

Sa technique consiste en la recherche d'HPV sur des biopsies congelées ou fixées dans du formol tamponné et incluses en paraffine, sur des cellules de frottis étalées sur lame.

Après hybridation avec des sondes le plus souvent biotinylées, qui ont la particularité de pouvoir reconnaître les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 51, puis lavage en conditions stringentes, les duplex biotinylés obtenus sont alors révélés par un système avidine / phosphatase alcaline / substrat chromogène (NBT-BCIP). Il se produit ainsi un marquage intranucléaire qui est visible en microscopie optique.

Cette technique a l'avantage de pouvoir typer les HPV, et ceci dans des zones tissulaires distinctes, permettant de détecter une coinfection éventuelle.

De plus, cette méthode, grâce à l'aspect du signal d'hybridation, indique l'état de l'ADN viral dans le noyau : un signal ponctué granulaire serait en faveur de l'intégration, un signal en motte compacte et homogène évoquerait des formes épisomales.

Cependant l'hybridation in situ est peu sensible et difficilement réalisable en routine du fait du nombre important de types d'HPV qui peuvent être trouvés dans les lésions. Il est possible d'augmenter la sensibilité de l'HIS en amplifiant le signal de l'ordre de 50 fois grâce au système biotine-tyramide.

L'HIS-CSA est une hybridation in situ avec amplification du signal, comme le système biotine-tyramide, qui permet d'optimiser la sensibilité de l'HIS.(CSA : Catalysed Signal Amplification)

✓ L'hybridation en phase liquide ou Hybrid Capture System

L'hybridation en phase liquide est un test HPV qui est de réalisation simple, rapide, sensible, reproductible et applicable en routine à de grandes séries (99). Sa sensibilité est de 0,2 à 1 pg d'ADN viral (équivalent à 1000-5000 copies par échantillon).

Ce test HPV a été comparé à la PCR qui s'avère être la méthode de référence et il a été conclu qu'il était très satisfaisant dans le cadre d'un dépistage de masse de par la faisabilité de sa technique (11,19,20,51), et de sa valeur prédictive positive à 90,8 %. Sa sensibilité est de 79,1 % et sa spécificité de 95,1 %.

A cause de ses avantages, cette méthode peut être utilisée en routine dans le cadre du dépistage et de la prévention du cancer du col utérin.

Par contre, l'inconvénient majeur qui pourrait freiner est son coût élevé (environ 40 euros, non remboursés par la sécurité sociale).

L'hybridation en phase liquide utilise une trousse de la firme Digène, Hybrid Capture System de deuxième génération (HC-II) commercialisée par Abbott en France.

Sa technique repose sur la détection en microplaque d'ADN d'HPV dans des cellules de frottis cervico-vaginal grâce à des sondes ARN capables de reconnaître d'une part les HPV à bas risque (de type 6, 11, 42, 43, 44) et d'autre part les HPV à haut risque (de type 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68) (84).

Les cellules cervico-vaginales sont prélevées avec une cytobrosse déposée dans un tube contenant un milieu de transport qui peut être conservé à température ambiante pendant plusieurs jours.

Les hybrides ADN-ARN sont alors capturés au fond des puits d'une microplaque, coatés avec un anticorps anti-hybride. Ils sont ensuite détectés avec un second anticorps anti-hybride conjugué à la phosphatase alcaline, et révélés après addition d'un substrat chimioluminescent.

Le clivage du substrat par la phosphatase alcaline entraîne une émission lumineuse qui est mesurée par un luminomètre et exprimée en unité RLV (Relative Light Unit). Une intensité RLV supérieure ou égale à la valeur seuil fixée à 1 pg / ml d'ADN d'HPV indique la présence de séquences nucléiques d'HPV dans l'échantillon.

Auparavant, on détectait l'ADN d'HPV en tube. Mais cette méthode a été progressivement remplacée par une nouvelle version en microplaque, dont la sensibilité est équivalente à celle de la PCR.

b - La PCR ou Polymérase Chain Reaction

☞ Principes de l'amplification enzymatique

La PCR est la technique la plus utilisée. Elle est la plus sensible (57). Elle consiste dans un premier temps à extraire et transcrire l'ADN ou extraire et faire une transcription inverse de l'ARN en ADNc. Ensuite des amorces synthétiques s'hybrident à chaque extrémité des deux brins. Puis la taq polymérase provoque l'élongation des brins. Cette succession de trois étapes, dénaturation – hybridation – élongation, constitue un cycle qui sera renouvelé n fois (25 à 40) à des températures différentes dans un thermocycler. Ceci permet ainsi d'obtenir une population homogène de 2^n copies de l'acide nucléique cible initial (c'est-à-dire plusieurs millions). Les produits amplifiés peuvent être visualisés par électrophorèse en gel d'agarose et identifiés par hybridation (125).

C'est une méthode très sensible qui nécessite seulement 10pg d'ADN. Elle est également très spécifique si elle est correctement utilisée. Comme elle requiert une expérience en biologie moléculaire, elle n'est réalisée que dans les laboratoires spécialisés.

Cependant cette technique a ses limites : il existe de fausses réactions négatives du fait de la variabilité de certains gènes, il peut se produire des erreurs lors des copies. C'est pourquoi, la zone amplifiée doit être très spécifique et se situer dans une des régions les plus conservées. Il faut aussi vérifier l'absence d'inhibiteurs de la taq polymérase et bloquer les activités enzymatiques non désirées.

☞ Les différents types de PCR

✓ La PCR consensus

Elle permet la détection des HPV par utilisation d'amorces consensus communes à presque tous les HPV génitaux humains. Ces amorces ciblent la région L1 (avec MY09/MY11, GP5/GP6, GP5⁺/GP6⁺), ou la région E6, qui correspondent à des endroits génomiques les plus conservés.

A ce stade, cette technique permet d'appréhender l'existence d'un HPV, mais le type viral reste inconnu.

Pour connaître le génotype, la PCR consensus peut être suivie d'une hybridation en microplaques à l'aide d'une sonde consensus et de sondes spécifiques de type.

La PCR consensus peut également être suivie d'un séquençage, qui permet alors un typage précis des HPV en confrontant les séquences avec celles contenues dans la banque de données GEN BANK.

✓ La PCR spécifique de type

Cette méthode consiste à rechercher l'HPV par l'intermédiaire des séquences d'ADN spécifiques de chaque type. Pour cela, la séquence des gènes viraux précoces E6 et E7 est souvent choisie. En effet, cette partie du génome est variable si bien que deux types différents, même proches, peuvent être distingués.

Ainsi, la détection et le typage sont effectués simultanément par la même réaction.

La révélation se fait par électrophorèse en gel et/ou par hybridation spécifique de type.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle est lourde à réaliser quand il existe de nombreux types. De plus, elle ne prend en compte que les types connus.

Actuellement, le plus répandu est la PCR consensus suivie d'une hybridation spécifique de type ou d'un séquençage.

c - Autres techniques(125)

✓ **La PCR nichée ou nested PCR**

Cette méthode permet d'augmenter la spécificité. Elle consiste à pratiquer une deuxième PCR sur le premier amplifrat en utilisant des amorces internes aux premières par rapport à la cible. Cette technique a été abandonnée car il existait un risque de contamination trop important.

✓ **La PCR multiplex**

Cette technique peut être utilisée lors de faibles quantités des échantillons. En effet, elle permet de réaliser une amplification simultanée de fragments génomiques de différents virus grâce à l'utilisation d'amorces propres à chaque cible.

La taille des fragments amplifiés est choisie de telle sorte qu'ils puissent être séparés et identifiés par électrophorèse.

De plus, il ne doit pas se produire d'autohybridation des amorces entre elles, il faut s'assurer que les températures d'élongation soient proches.

Cette méthode est délicate en mise au point, elle est en développement actuellement.

✓ **La PCR in-situ**

Cette technique a l'avantage de combiner la haute sensibilité de la PCR à la localisation tissulaire des acides nucléiques. On réalise donc une PCR suivie d'une hybridation in situ sur une coupe tissulaire en paraffine ou sur frottis cellulaire, après qu'ils aient été déposés sur une lame. Ensuite, ont lieu les cycles d'amplification. La révélation de l'amplification est obtenue par deux méthodes : la PCR in situ indirecte, qui est basée sur l'incorporation de nucléotides non marqués, la détection des produits amplifiés est réalisée par hybridation in situ classique. La PCR in situ directe, consiste en l'utilisation de nucléotides marqués (exemple : la biotine, les produits d'amplification sont ensuite détectés directement par l'avidine et la phosphatase alcaline ou la peroxydase).

Cette technique est lourde, très délicate, d'interprétation difficile et a été abandonnée.

✓ **La technique NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification)**

Elle permet d'amplifier ADN ou ARN sans changement de température, en utilisant une amorce promoteur pour la T7-ARN polymérase et la RT.

Le rendement est meilleur que celui de la PCR mais il existe un risque accru d'amplifications parasites.

✓ **La technique de l'ADN branché**

La technique consiste à amplifier le signal et non la cible en utilisant une sonde ramifiée dont chacun des bras du rameau subit le processus de révélation.

La réaction se fait en phase solide et après hybridation, la révélation est obtenue grâce à la phosphatase alcaline en chimioluminescence.

Tableau récapitulatif des différentes méthodes de détection de HPV(C.Mougin)

Techniques	Sensibilité	Quantité d'ADN nécessaire	Avantages	Inconvénients
Southern blot	++	10 µg	Détection de nouveaux types ADM épisomal/intégré	Laborieux Pas souhaitable pour dépistage
Dot blot	+	500 ng	Rapide Possible pour dépistage	Faux positifs
PCR	+++	10 pg	Sensible Semi-automatisé	Contamination Séquence à choisir
HIS	+	Quelques cellules	Localisation cellulaire Corrélation type HPV/morphologie Tissus fixés en routine	Pas utilisable pour grandes séries Nombre de sondes commercialisées insuffisant
HIS-CSA	+	Quelques cellules	Sensibilité > ISH	Onéreux
PCR <i>in situ</i>	Théoriquement +++	Quelques cellules	Très sensible	Faux positifs Nombreux contrôles nécessaires
Hybrid Capture II	++/+++	Frottis cervico-vaginal	Simple Très sensible Reproductible Grandes séries	Pas de typage spécifique

I - Traitement des lésions HPV

1 - Les différents traitements

Les maladies ano-génitales à HPV représentent la plus fréquente des MST. Les HPV sont impliquées dans de nombreux processus de carcinogenèse. En effet, ils sont trouvés dans la quasi totalité des tumeurs du col, même si seule une minorité des femmes infectées par le papillomavirus va développer un cancer, après un délai de plusieurs années. On constate donc que le cancer est précédé d'une infection à HPV.

C'est pourquoi, il peut être intéressant d'augmenter la sensibilité du dépistage par frottis en pratiquant un test HPV qui détecte la présence d'ADN du papillomavirus et de traiter les lésions à HPV, quand elles existent, le tout étant d'éliminer une lésion potentiellement évolutive.

La protection des rapports par préservatifs est indispensable pendant toute la période de suivi, et ce jusqu'à disparition complète des lésions de signe d'infection virale. Les lésions doivent être répertoriées par un examen exhaustif (au niveau du col, vagin, vulve et chez le partenaire) afin que la destruction des lésions soit complète.

a - La podophylline

Il existe de la podophylline à 10 % dans la teinture de benjoin et de la podophylline à 25 % dans de la résine.

Le produit est appliqué sur les condylomes génitaux, à l'aide d'un coton tige, afin de ne pas déborder sur les surfaces contiguës, plusieurs fois par semaine, pendant trois à quatre semaines, puis il est rincé quatre heures après l'application.

Ce produit doit être appliqué par le médecin.

Il est cytotoxique, kératolytique et peut être cancérigène. On note des réactions locales fréquentes, à type d'érythème, d'œdème des tissus, de sensations de brûlure, de démangeaisons, de douleur, de sensibilité locale. Des troubles généraux peuvent apparaître si la podophylline est utilisée en grande quantité ou sur une grande surface ; on note alors des nausées, vomissements ou troubles neurologiques.

Ce traitement n'est pas adapté pour les condylomes du col utérin, du vagin ou de l'anus.

Il est contre indiqué lors de la grossesse car il entraînerait une mort in utero ou des effets systémiques toxiques.

Ce traitement par podophylline a un taux d'échec de l'ordre de 23 à 78 %.

b - La podophyllotoxine à 0,5 % ou condyline

C'est une solution à 0,5 % qui est appliquée sur les condylomes en faisant attention de ne pas déborder sur les tissus contigus.

Il est appliqué par le patient deux fois par jour (toutes les 12 heures) pendant trois jours consécutifs, constituant ainsi un cycle de traitement. Ce cycle ne peut être répété que trois ou quatre fois. La durée du traitement est donc de cinq semaines maximum.

La dose totale quotidienne de ce produit ne doit pas dépasser 0,5 ml.

Ce produit n'est utilisé que pour les condylomes externes cutanéomuqueux, de surface inférieure à 4 cm². Il est contre indiqué pendant la grossesse.

Il présente à peu près les mêmes propriétés que la podophylline mais avec des effets secondaires moins importants et il ne provoque pas d'effet systémique. Il aurait un taux de guérison légèrement supérieur à la podophylline.

c - L'acide trichloro-acétique

C'est un agent kératolytique par dénaturation des protéines cellulaires.

Son utilisation consiste en une application locale de dix secondes avec un coton tige une à deux fois par semaine pendant trois à quatre semaines. Le rinçage de la surface badigeonnée n'est pas nécessaire.

Le produit est caustique et astringent, il ne doit être utilisé que par un médecin.

Il est utilisé pour les condylomes cutanéomuqueux externes, il ne s'applique pas au niveau du col utérin, ni du vagin. Il n'est pas contre indiqué chez la femme enceinte.

Les effets secondaires locaux restent limités : œdèmes, inflammations, brûlures qui n'excèdent pas trente secondes après l'application.

La toxicité systémique est pratiquement nulle. Son efficacité rejoint celles de la podophylline et de la podophyllotoxine.

Il représente une alternative à ces deux produits pendant la grossesse.

d - Le 5 Fluoro-uracile ou Efudix

Ce produit est un anti-métabolite utilisé sous forme de crème à 5 %.

Il est utilisé en monothérapie pour des condylomes urétraux et vaginaux. Dans ce cas, la dose totale efficace est de vingt grammes, administrée à raison de deux grammes tous les deux jours le soir, avec une seringue de 5 cl ou une seringue à insuline pour l'urètre. Un coton est appliqué au niveau de l'orifice vulvaire afin d'empêcher l'écoulement du produit. Le matin, un lavage abondant doit être effectué. La prescription en général est de trois cures à dix jours d'intervalle.

Il peut être utilisé aussi pour les organes génitaux externes : son utilisation consiste alors en une application le soir pendant dix jours, suivie d'une toilette matinale, avec un antiseptique.

L'Efudix est également utilisé comme traitement adjuvant après traitement par destruction physique : il est alors utilisé à raison de deux applications par semaine pendant six mois.

Ce produit est contre indiqué chez la femme enceinte. Il a des effets secondaires importants et fréquents à type de brûlures, effets caustiques, adénose vaginale secondaire, dysurie, c'est pourquoi il est moins utilisé.

e - L'imiquimod ou Aldara

L'aldara est une crème utilisée dans le traitement des condylomes génitaux externes et périanaux.

Elle appartient à la classe des modificateurs de la réponse immunitaire. Elle augmente la capacité à combattre la maladie en agissant directement sur le système immunitaire.

L'aldara permet l'élimination des condylomes par un mécanisme naturel plutôt que par des moyens destructifs ou toxiques pour la peau.

Il est inodore et ne tache pas. Il se présente en concentration de 5 %. Son utilisation consiste en une application au coucher tous les deux jours trois fois par semaine. On doit laisser la crème en place 6 à 10 heures. La zone est ensuite lavée à l'eau ou au savon doux. On poursuit le traitement jusqu'à disparition complète des condylomes ou pendant une période maximum de seize semaines.

Il a peu d'effets secondaires, les plus fréquents rencontrés sont l'érythème, l'érosion, l'excoriation et l'œdème de la région touchée.

L'aldara offre une alternative à l'excision par électrocautérisation, l'excision au laser, la cryothérapie ou l'application de produits caustiques.

f - L'isoprinosine

Ce produit est un modulateur immunitaire dont l'efficacité a été démontrée dans les lésions virales par HPV.

Ce médicament doit être pris dix jours par mois pendant trois mois.

L'inconvénient est qu'il n'est pas remboursé par la sécurité sociale dans cette indication hors AMM.

g - La cryothérapie

Cette méthode consiste en l'application d'azote liquide ou plus rarement de dioxyde de carbone ou neige carbonique, à l'aide d'un coton tige, pendant 10 à 30 secondes, à raison de trois fois par semaine pendant trois semaines.

Cette technique nécessite un matériel dont le coût est peu élevé.

Ce traitement est bien toléré et ne nécessite pas d'anesthésie. Les effets secondaires rencontrés sont des ulcérations, phlyctènes, localement.

La cryothérapie n'est pas contre indiquée lors de la grossesse.

Son efficacité est supérieure à celle de la podophylline avec un taux de guérison d'environ 75 %.

Ce traitement peut être appliqué sur les lésions du col utérin à l'aide de cryodes de grandeurs différentes selon la taille des lésions, avec une durée d'application de deux à trois minutes.

h - Le laser CO₂ et l'électrocoagulation, l'électrocautérisation

Ces méthodes nécessitent un matériel spécial ainsi qu'une anesthésie, soit locale, soit générale.

Le traitement par laser est la technique la plus utilisée pour les condylomes génitaux externes ainsi que pour les condylomes de col utérin, du vagin, de la vulve, avec un bon taux de réponse.

2 - Traitement du partenaire

L'examen du partenaire sexuel d'une femme atteinte de condylomes ou de dysplasies est un élément important du suivi de ces lésions.

Il met en évidence des lésions virales cliniques ou infracliniques dans 30 à 40 % des cas.

Un examen par péniscope permet ainsi de vérifier si le partenaire présente ou non des lésions de même nature, cet examen doit être systématique.

Si l'examen est négatif, il doit être renouvelé six mois plus tard pour laisser le temps à un éventuel virus de s'exprimer sous forme de lésions visibles.

3 - Traitement de la femme enceinte

Lors de la grossesse, il se produit une immuno-dépression relative naturelle qui favorise en général une amplification de l'infection préexistante. Le plus souvent, cette amplification régresse après l'accouchement.

C'est pourquoi, l'attitude préconisée lorsqu'il existe des lésions à HPV, telles les dysplasies, est l'abstention thérapeutique. Quand le diagnostic a été posé après avoir pratiqué les examens cytologiques, colposcopiques et virologiques, une surveillance de la patiente, tous les trois mois, doit être faite avec colposcopie voire biopsie si est constaté une évolution des lésions.

En effet, lors de la grossesse, un geste au niveau du col utérin (comme la conisation) n'est pas indiquée du fait des risques encourus pour la bonne poursuite de la grossesse. Le traitement est alors envisagé après l'accouchement à deux 2-3 mois, après avoir pratiqué un examen colposcopique et des biopsies.

Cependant il existe des exceptions à l'abstention thérapeutique. C'est le cas quand est découvert en début de grossesse, un carcinome intra-épithélial avec suspicion de micro-invasion et dont la limite supérieure n'est pas vue en coposcopie : il faut alors pratiquer une conisation, dont même là, son utilisation est discutée du fait des risques hémorragiques, des risques d'avortements ou d'accouchements prématurés qu'elle peut entraîner. Un cerclage avant le geste diminue ces risques.

Quand, lors de la grossesse, la patiente présente des lésions condylomateuses au niveau des organes génitaux externes, il existe un risque rare mais grave de contamination au fœtus lors de l'accouchement, avec papillomatose laryngée du nouveau-né. Il peut se produire aussi une rupture prématurée des membranes.

Il est donc préférable de traiter ces condylomes pendant la grossesse avec des techniques qui ne sont pas contre-indiquées pour la femme enceinte.

En général, on attend le troisième trimestre pour traiter du fait des risques de récurrence encourus avant l'accouchement si les lésions sont traitées trop tôt. La thérapeutique est choisie en fonction de la quantité des condylomes : si leur nombre est limité, l'acide trichloro-acétique ou la cryothérapie peuvent être utilisés. Par contre, si les lésions sont nombreuses, il est préférable d'utiliser le laser CO₂ ou l'électrocoagulation. Une césarienne est nécessaire lors de circonstances très exceptionnelles quand les condylomes peuvent entraîner un accouchement difficile par voie basse.

III - CONDUITE A TENIR ET PERSPECTIVES D'AVENIR

A - Intérêt du typage viral

1 - L'utilisation du typage viral

Afin d'améliorer le dépistage du cancer du col utérin, de nouvelles technologies ont vu le jour pour optimiser la détection des lésions précancéreuses. Il s'agit du dépistage de l'ADN des papillomavirus par PCR ou par hybridation liquide.

La recherche d'ADN des papillomavirus par un test HPV, associée au frottis cervico-vaginal chez les femmes ayant plus de trente ans, puisque ce sont les patientes les plus à risque, permet d'améliorer le dépistage. Ainsi, la prise en charge dépend de la détection ou non de la présence d'HPV, en plus de la cytologie.

Cela permet également d'améliorer la prise en charge des femmes avec un frottis ASCUS ou avec un frottis évoquant une lésion intraépithéliale de bas grade (LGSIL) (70).

L'association du test HPV et de la cytologie permet aussi d'évaluer l'efficacité du traitement : une négativation en HPV en post thérapeutique, chez une patiente auparavant positive en HPV oncogène, est le signe que le patiente est en voie de guérison, le risque de progression de la dysplasie étant écarté.

Enfin, le test HPV qui permet d'identifier le HPV à haut risque oncogène dans les frottis cervico-vaginaux, rend également possible leur évaluation semi-quantitative de la charge virale dans ces prélèvements.

Une étude, menée par une équipe suédoise démontre que le risque de carcinome in situ augmente avec la quantité d'HPV dans les lésions, les patientes possédant le plus d'HPV ayant un risque 60 fois plus élevé de développer un cancer que les patientes négatives pour HPV. Cette équipe confirme également la relation entre la quantité d'HPV et le risque de développement d'un carcinome in situ, en montrant que près de 25% des femmes de moins de 25 ans qui ont une charge virale élevée sur frottis ont un cancer dans les 15 ans (55,130).

Cependant une autre équipe britannique a mené une étude sur les relations entre une infection par HPV et le développement d'anomalies cervicales, sur une cohorte de très jeunes femmes. Cette étude confirme la corrélation entre l'infection par HPV et le développement de lésions cervicales mais elle montre également une grande variabilité dans le temps de la charge virale et du type de virus. C'est pourquoi même en cas d'infection avec une faible charge virale, le risque de développer une dysplasie sévère n'est pas écarté. La surveillance doit être étroite et vigilante (127).

Bien que la présence d'HPV augmente fortement le risque de CIN3, une charge virale élevée ne prédit pas davantage le risque de CIN3 (71).

Le typage viral s'avère une technique très sensible et l'association typage viral-cytologie permet d'augmenter la sensibilité mais aussi la spécificité.

Il semble qu'elle aura une place prépondérante dans le dépistage du cancer du col utérin, dans sa prise en charge et dans le suivi des patientes.

Cependant, l'inconvénient majeur est son coût élevé qui ne va pas de pair avec le principe de dépistage.

2 - Intérêt de la détection de HPV

a - Le dépistage primaire

L'infection persistante à HPV oncogène est le principal facteur de risque indépendant de développement des lésions de haut grade et des cancers cervicaux.

La prévalence des infections à HPV est très élevée chez la femme jeune, alors que l'incidence du cancer est faible. C'est pourquoi la recherche du virus dans un programme de dépistage n'est pas vraiment préconisée chez les patientes âgées de moins de 30-35 ans.

Par contre, pour les femmes plus âgées, il est souhaitable de pratiquer un frottis cervico-vaginal associé à un test HPV. En effet, la positivité du test HPV est synonyme en général d'un portage viral persistant, qui est un facteur de risque de lésions précancéreuses. Le risque de développer une lésion de haut grade est 116 fois plus élevé chez ces femmes avec un frottis normal mais ayant un HPV oncogène, que chez les femmes HPV négatives (103).

Chez les femmes présentant un frottis normal avec un HPV négatif, le risque de développer une lésion de haut grade est pratiquement nul.

b - Prise en charge des frottis ASCUS

Dans la catégorie des frottis ASCUS, il arrive de constater que ces frottis correspondent à des lésions cervicales de bas grade, de haut grade, voire à un cancer invasif.

Classiquement le suivi des femmes présentant un frottis ASCUS consiste à pratiquer un frottis cervico-vaginal tous les six mois pendant deux ans, avec colposcopie en cas de frottis anormal persistant. On peut également réaliser une colposcopie d'emblée, qui est une méthode très sensible pour détecter les lésions de haut grade, ceci afin de diminuer les résultats faussement positifs.

Dans cette même optique, la recherche des HPV est également une méthode intéressante, car elle permet de déceler plus de 90 % des HGSIL.

En effet, la moitié des patientes qui ont un frottis ASCUS abrite des HPV oncogènes (85). Elles ont alors un risque très élevé de développer une lésion précancéreuse, par rapport aux femmes non infectées.

Les frottis ASCUS qui sont HPV négatifs correspondent à des phénomènes bénins lors de métaplasie ou de réaction inflammatoire.

La valeur prédictive négative du test HPV est supérieure à 95 % ce qui permet de réduire le nombre de patientes qui doivent être prises en charge, de diminuer les diagnostics faussement positifs.

c - Prise en charge des frottis évoquant une lésion de bas grade

Kinney et coll. ont fait une étude en 1998 qui montrait que 20 % des lésions de haut grade confirmées sur l'histologie étaient issues de frottis LGSIL (58).

Le test HPV (pour les HPV oncogènes) est négatif dans 30 à 40 % des frottis LGSIL. Ces lésions sont à très faible risque d'évolution, les frottis LGSIL n'ayant pas de HPV, voient en effet leur cytologie se normaliser sur environ 30 mois. C'est pourquoi une surveillance cytologique par frottis tous les six mois avec typage viral et éventuellement colposcopie est préconisée sur une période de deux ans.

d - Intérêt de la détection des HPV pour le suivi des femmes traitées

Le test HPV présente peu d'intérêt lorsque le frottis est évocateur d'une lésion de haut grade. Cependant il est utile quand il est pratiqué en pré-thérapeutique car il sert ensuite de référence dans le suivi post-thérapeutique.

En effet, il n'existe pas de progression lésionnelle sans HPV. Une patiente qui présente un HPV oncogène avant la chirurgie et qui voit ensuite le test HPV se négativer à trois mois n'est plus à risque de progression de sa dysplasie et peut être considérée comme en voie de guérison.

Ceci est d'autant plus intéressant lorsque la résection n'est pas en zone saine sur le plan histologique, car cela évite la reprise chirurgicale et donc permet la préservation de la fonction obstétricale du col utérin chez la femme jeune.

La surveillance, ensuite, consiste en un contrôle cytologique et virologique tous les six mois pendant deux ans.

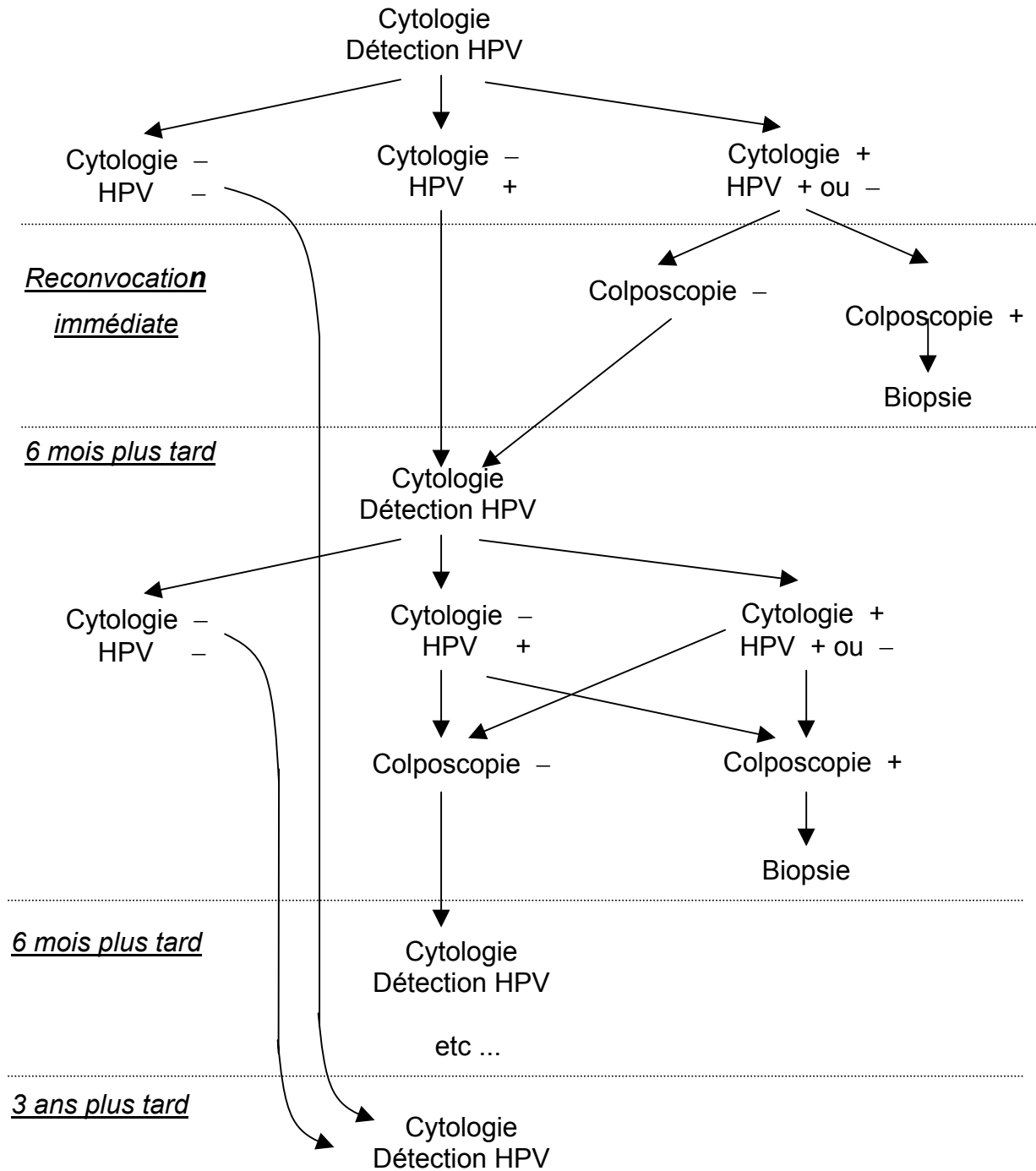
Pour les patientes qui présentent une persistance du portage viral après traitement, une surveillance rapprochée et vigilante est nécessaire, même après un frottis normal à trois mois.

3 - Arbre décisionnel proposé

Il existe un protocole de suivi qui a été établi dans le dépistage et la prévention du cancer du col utérin. Il utilise le trépied cytologie - colposcopie - histologie, mais il inclut aussi la détection du HPV.

En effet, comme il a été déjà mentionné, afin d'optimiser les pratiques de dépistage en améliorant la détection des lésions précancéreuses, il est possible maintenant de faire une recherche sur la présence de l'ADN du papillomavirus.

Arbre décisionnel proposé (C.Clavel):



B - Conduite thérapeutique

La conduite thérapeutique actuellement proposée est basée sur les recommandations de l'ANAES (133), qui ne tient pas compte du test HPV car celui-ci n'est pas encore reconnu. Cependant certains auteurs le proposent, c'est pourquoi nous l'avons inclus dans la prise en charge diagnostique des patientes.

1 - Traitement des condylomes

Quelque soit le traitement, c'est à dire les traitements par applications locales ou plus fréquemment les traitements physiques par cryothérapie, laser CO2 ou électrocoagulation, on note une récurrence dans 30 % des cas au cours des six mois qui suivent la thérapeutique (4,75).

Le choix s'effectue en fonction de la taille, de la localisation, du nombre et de l'histologie des lésions, en gardant à l'esprit l'utilisation de la méthode la plus efficace et la moins traumatisante pour la patiente, en sachant qu'une fois sur trois, le traitement devra être répété du fait des récurrences.

Si les condylomes sont localisés au niveau des organes génitaux externes, que leur diamètre est inférieur à 5 mm, qu'ils soient peu nombreux ou non, un traitement par topiques locaux peut être tenté.

Si le traitement s'avère efficace, les récurrences éventuelles sont traitées selon la même méthode.

Par contre, en cas d'inefficacité du traitement avec persistance des lésions, un traitement physique par laser CO2 est nécessaire.

Si ces lésions sont supérieures à 5 mm, ou sont de caractère dysplasique, alors seul un traitement par laser est préconisé.

En effet, il faut savoir que condylomes et dysplasies sont souvent associées. Cela explique l'intérêt du typage viral en cas de dysplasie.

2 - Traitement des dysplasies légères CIN_I du col utérin et CIN_{II}

Un nombre significatif de ces lésions régresse spontanément. Mais un pourcentage de dysplasie légère peut évoluer vers un CIN III ou un cancer invasif.

La conduite à tenir tend à se modifier avec maintenant la possibilité de la détection des HPV.

- ☞ En l'absence de typage viral, les patientes avec dysplasie légère ou moyenne sont traitées en général par cryothérapie ou laser, même s'il est possible de pratiquer une abstention thérapeutique avec surveillance par frottis (avec, si nécessaire, une colposcopie) tous les six mois pendant un an. Lorsqu'il existe un doute au niveau de la région endocervicale et que le diagnostic est impossible, il est préconisé de pratiquer une conisation minimale à cause du risque de dysplasie sévère dans le canal endocervical.

- ☞ Quand la détection de HPV s'est pratiquée chez les femmes avec une dysplasie légère ou modérée, la conduite à tenir est modulée en fonction du phénotype du papillomavirus.

Les HPV à haut risque oncogène nécessitent la mise en œuvre d'une colposcopie. Les femmes avec une dysplasie légère ou modérée et un HPV oncogène doivent alors être traitées par une cryothérapie ou par laser mais l'analyse histologique n'est pas possible, ou par conisation.

Les femmes avec dysplasie légère ou modérée et un HPV à faible potentiel oncogénique, sont suivies par frottis. La thérapeutique est variable : soit une surveillance par frottis est instaurée tous les six mois pendant un an et si la lésion persiste après cette période, un traitement est alors nécessaire, soit on pratique d'emblée un traitement local par laser ou cryothérapie voire une conisation en sachant qu'il s'agit dans ce dernier cas d'un sur traitement.

3 - Traitement des dysplasies sévères et du carcinome in situ du col utérin

Ces lésions vont évoluer de façon naturelle et aboutir au carcinome invasif.

Quelque soit le phénotype du papillomavirus, le traitement de choix est la conisation réalisée le plus souvent par électro-résection à l'anse diathermique. Il est possible aussi de traiter par amputation intravaginale du col. Les techniques chirurgicales ont l'avantage de permettre une analyse histologique complète afin de confirmer les lésions mais aussi de certifier que l'ablation de ces lésions a été complète.

La vaporisation au laser est possible mais elle ne permet pas d'examen histologique puisque l'ensemble de la région traitée a été détruit. Dans ce cas, une extension méconnue endocervicale peut être laissée en place.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour le suivi post thérapeutique.

4 - Cas des frottis évoquant une lésion glandulaire

Le dépistage des lésions glandulaires est très difficile mais la survenue d'une atypie glandulaire doit conduire à la réalisation d'une colposcopie avec biopsie dirigée et d'un curetage de l'endocol avec biopsie de l'endomètre.

Si ce bilan s'avère normal, une résection cervicale associée à un curetage de l'endocol et de l'endomètre à visée diagnostique est préconisée, afin d'avoir une analyse histologique qui guidera l'attitude thérapeutique ultérieure.

Le traitement proposé dans ce cas est une conisation large, l'électrorésection à l'anse diathermique n'est pas indiquée dans ce cadre.

Le protocole de suivi post thérapeutique qui a été proposé pour ces patientes est la pratique d'un frottis annuel.

5 - Suivi post thérapeutique

⇨ Dysplasie de bas grade (légère et modérée)

Chez les femmes avec un HPV à faible risque oncogénique, une récurrence apparaît dans environ 12% des cas, après un traitement complet. Pour les femmes avec un HPV à haut risque oncogénique, le risque de récurrence est de 50 %. Certains recommandent un frottis tous les trois ans durant la première année après le traitement pour la dysplasie, ainsi qu'une colposcopie tous les six mois pendant un an. S'il n'existe pas de récurrence après la première année, la surveillance de routine pourrait être reprise.

Elle consiste en un frottis annuel.

⇨ Dysplasie de haut grade

Dans ce cas, pour les femmes ayant une dysplasie de haut grade avec HPV à faible ou à fort potentiel oncogénique ou avec un HPV négatif, la même conduite à tenir pour le suivi post thérapeutique a été proposée. La patiente doit avoir un frottis tous les six mois pendant un an ou deux puis, si on ne note pas de récurrence, espacer les frottis à un frottis annuel.

C - Perspectives vaccinales

Il a été démontré le rôle majeur des HPV dans la genèse des cancers du col utérin. En effet, la presque totalité des cancers cervicaux possède l'ADN d'HPV oncogène. En sachant que le cancer du col utérin est le second cancer le plus fréquent chez les femmes de moins de 35 ans et que 500 000 nouveaux cas apparaissent chaque année, la recherche de vaccins efficaces s'avère justifiée.

Deux stratégies sont actuellement à l'étude, la vaccination prophylactique, basée sur l'induction d'une immunité humorale avec production d'anticorps neutralisants et la vaccination thérapeutique basée sur l'induction d'une immunité cellulaire dirigée contre les cellules exprimant les oncoprotéines virales.

Le but de ces vaccins est de faire régresser les infections persistantes et leur évolution en cancer invasif.

Les HPV ont la particularité d'avoir un tropisme exclusif pour les épithéliums cutanéomuqueux, entraînant une réponse immunitaire locale au niveau des muqueuses. C'est pourquoi certains protocoles envisageraient la production de vaccins muqueux, utilisant une voie d'immunisation muqueuse.

1 - La vaccination prophylactique

Elle vise à prévenir l'infection par HPV en inhibant la liaison du virus à son récepteur cellulaire ou une étape ultérieure de la pénétration dans la cellule.

Les agents immunogènes les plus étudiés actuellement sont des pseudo-particules virales vides, résultant de l'auto-assemblage des protéines de capsides des virions, L1 ou L2, mais ne contenant pas le génome viral.

Ces pseudo particules dénommées Virus Like Particules (VLP) sont créées par génie génétique, les papillomavirus ne pouvant être cultivés in-vitro.

Elles sont produites par différents systèmes d'expression et sont aussi immunogènes que les virions natifs. Ces VLP qui ne contiennent aucun gène ne sont donc pas infectieuses et ne peuvent induire de modifications cellulaires néoplasiques.

Seuls les épitopes conformationnels à la surface des VLP sont capables d'induire des titres élevés d'anticorps neutralisants, protecteurs vis-à-vis des infections à HPV. Les résultats encourageants obtenus chez l'animal par des vaccins utilisant une voie d'immunisation muqueuse (nasale, vaginale) encouragent ce type d'approche chez l'homme pour le développement de vaccins prophylactiques.

Une des difficultés rencontrée est l'évaluation de l'efficacité de la protection induite par la production d'anticorps neutralisants. De plus, il n'existe pas de réaction de neutralisation croisée entre les différents génotypes des HPV. Ces vaccins devront donc contenir les VLP des principaux génotypes d'HPV impliqués dans les lésions du col utérin.

Malgré l'avancée qu'a connue la recherche dans le domaine de la vaccination anti-HPV, différents paramètres demandent encore à être clarifiés, comme la composition du vaccin, la voie et la dose d'administration, la population cible, la mesure des effecteurs immuns.

Des essais cliniques de phase I et II de vaccins à base de VLP ont eu lieu aux Etats-Unis. Même si ces vaccins sont immunogènes, ils n'ont pas montré d'efficacité lors des quelques essais cliniques, avec les différentes approches tentées (117).

2 - La vaccination thérapeutique

Son but est d'induire une régression des lésions précancéreuses à risque élevé de progression ou d'empêcher la récurrence tumorale après traitement.

Elle est basée sur l'induction d'une réponse immunitaire dirigée contre les cellules exprimant les oncoprotéines virales E6 et E7 présentes dans les cellules préinvasives, produites sous forme de peptides de synthèse ou sous forme de peptides recombinants produits par un vecteur vivant.

Des recherches envisagent la production de vaccins synthétiques portant plusieurs épitopes T pouvant être présentés par un haplotype HLA de classe I universel et des vaccins recombinants codant en totalité les oncoprotéines E6 et E7 des HPV16. Ainsi, cela permettrait de ne pas restreindre cette thérapie à une seule partie de la population. Des essais cliniques de phase I et II ont déjà été pratiqués au Royaume-Uni ou en Australie. Mais le petit nombre des patientes incluses dans l'étude et le stade avancé du cancer limitent l'interprétation des résultats.

Des essais cliniques de phase II d'un vaccin thérapeutique injecté en sous-cutané, le MVA-HPV-IL2, ont été annoncés début 2002 par Transgene, une société biopharmaceutique qui conçoit et développe des technologies de transfert de gènes et des produits de thérapie génique. Le produit MVA-HPV-IL2 utilise un vecteur viral, le MVA, issu d'une souche de vaccine hautement atténuée qui exprime les protéines E6 et E7 du HPV16. Cet essai clinique a pour but de tester ce vaccin dans le traitement des néoplasies intra-épithéliales du col utérin au stade de CIN2-3 en induisant une réponse immunitaire efficace contre le HPV16.

Une équipe américaine a décrit un protocole chez la souris, qui permettrait une immunisation contre les cancers humains associés à une infection à HPV, et notamment le cancer cervical, et une immunothérapie qui préviendrait les récurrences de la tumeur (68).

Récemment, l'essai d'un vaccin contre le HPV16 a eu lieu aux Etats-Unis. Il a été inclus 2392 femmes âgées de 16 à 23 ans dans une étude en double aveugle : elles recevaient soit 3 injections de placebo, soit le vaccin à la dose de 40 microgr au jour J 0, puis au 2^{ème} et au 6^{ème} mois. Des tests HPV ont été pratiqués régulièrement, un mois après la 3^{ème} injection, puis tous les 6 mois. Les femmes ont été suivies pendant une moyenne de 17.4 mois après la vaccination complète. L'incidence de la persistance de l'infection à HPV16 étaient de 3.8 % dans le groupe placebo, et de 0% dans le groupe vaccin. L'administration du vaccin contre le HPV16 permet donc de réduire l'incidence des infections à HPV16 et des néoplasies intra-épithéliales du col utérin liées au HPV16 (62).

PARTIE II

ETUDE PERSONNELLE



I - OBJECTIFS

Une étude prospective a été mise en place au CHU de Nantes avec la collaboration de trois services, le service de virologie (avec Professeur Billaudel et Docteur Coste-Burel), le service d'anatomo-pathologie (avec Professeur Laboisie) et le service de gynécologie (avec Professeur Lopes).

Elle a pour but de détecter et de typer les papillomavirus chez les patientes qui viennent consulter en gynécologie et qui bénéficient d'un frottis cervico-vaginal.

En effet, actuellement, la prévention du cancer du col utérin repose sur l'analyse cytologique du frottis cervico-vaginal pratiqué régulièrement. Lorsque le résultat des FCV indique la présence de lésions de type ASCUS ou LGSIL, de lésions précancéreuses, la détection et le typage des papillomavirus pourraient avoir un intérêt dans la prise en charge des patientes.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer l'aide à la décision thérapeutique que pourraient apporter la détection et le typage des papillomavirus dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin et en particulier dans le cas de résultats délicats avec des frottis cervico-vaginaux de type ASCUS ou LGSIL.

La première partie de l'étude répertorie les résultats de l'enquête prospective en analysant les différents types d'HPV et leur quantification par rapport au frottis cervico-vaginal. Elle contient aussi l'étude de quelques dossiers qui peuvent être intéressants dans la prise en charge thérapeutique.

La deuxième partie consiste à analyser les résultats et à les comparer par rapport aux données de la littérature afin d'établir éventuellement la conduite thérapeutique face aux frottis cervico-vaginaux dont le résultat reste ambigu (ASCUS par exemple). La seconde partie met également l'accent sur l'intérêt de la vaccinothérapie dans l'avenir.

II - MATERIELS

A - Population étudiée

La population étudiée a été recrutée parmi les femmes venant consulter dans le service de gynécologie du CHU de Nantes. Les femmes retenues dans l'étude sont celles qui ont bénéficié d'un frottis de dépistage. Aucune sélection de ces patientes n'a été réalisée au préalable.

Les femmes incluses dans l'étude, sont venues dans le service de gynécologie, soit pour une consultation en urgence dans le service d'urgences gynécologiques, soit pour une consultation avec un gynécologue dans le cadre d'un suivi gynécologique, ou pour une raison ou un symptôme précis. Dans quelques cas, les patientes sont venues pour une biopsie, le frottis cervico-vaginal ayant été pratiqué en ville.

Les inclusions dans cette étude prospective ont débuté en février 2000. Les résultats concernent les 500 premières patientes (de février 2000 à novembre 2001), cette étude étant toujours en cours.

B - Prélèvements

Sur chaque patiente qui bénéficie d'un frottis cervico-vaginal de dépistage, est réalisé dans le même temps un prélèvement pour une recherche virologique, par cytobrossage de l'endocol et de la zone de jonction. Le prélèvement effectué en vue d'une étude virologique est déposé dans un milieu de transport (PBS) puis est acheminé rapidement au laboratoire et stocké à – 20°C, dans l'attente du résultat de l'analyse cytologique.

Parmi les 500 patientes incluses, 32 ont été adressées dans le service de gynécologie pour colposcopie et biopsie, à la suite d'un frottis anormal pratiqué en ville. Ces patientes ont également bénéficié d'un test HPV sur cytobrossage, avant la réalisation de la biopsie. Ces patientes ont constitué un groupe à part dans cette étude.

Le frottis cervico-vaginal a été analysé selon la méthode traditionnelle de Papanicolaou. La classification utilisée pour les lésions observées sur les frottis est la classification de Bethesda instituée en 1991, classant les anomalies malpighiennes en corrélation avec les lésions histologiques.

III - METHODES

La technique utilisée actuellement en routine dans le laboratoire de virologie pour la recherche et le typage des HPV génitaux est une technique par PCR. La recherche quantitative des papillomavirus par PCR repose dans un premier temps sur l'utilisation d'amorces consensus recrutant la grande majorité des papillomavirus humains génitaux (amorces MY 09 et MY 11, publiés par Bauer en 1991), puis dans un second temps, sur un typage spécifique des 5 HPV à haut potentiel oncogène les plus fréquents (HPV6,16,18,31,33), à l'aide de sondes spécifiques.

L'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide du kit QIAamp DNA (QUIAGEN) à partir du culot cellulaire obtenu par centrifugation de la suspension provenant de la brosse immergée dans le PBS. La PCR a été réalisée en utilisant les amorces consensus MY 09 et MY 11. Le typage a été effectué par hybridation en microplaques (Hybridowell, Argène Biosoft) à l'aide d'une sonde consensus et de 5 sondes spécifiques (HPV 6,16,18,31,33).

Si l'HPV retrouvé n'appartient pas au groupe des 5 HPV usuels, un séquençage à l'aide du kit Big dye DNA sequencing en utilisant comme séquenceur le 377 DNA sequencer Perkin Elmer permet alors un typage précis en confrontant les séquences avec celles contenues dans la banque des données GEN BANK.

En ce qui concerne l'analyse statistique, les patientes ont été réparties en différents groupes par rapport à des tranches d'âge.

En fonction de chacune de ces tranches d'âge ou de manière globale, les résultats concernant la détection des papillomavirus et de leur typage, et plus particulièrement le typage à haut potentiel oncogène, ont été analysés en fonction des résultats cytologiques des frottis cervico-vaginaux.

En ce qui concerne l'analyse cytologique, une codification a été utilisée pour simplifier les tableaux.

En voici sa signification :

- A : frottis normal
- B : frottis sans valeur
- C : frottis dont l'interprétation est limitée par l'hémorragie, l'inflammation
frottis à représentativité limitée par absence de cellules endocervicales
- D : frottis inflammatoire, mycose, trichomonas, herpès, dystrophie
- E : cellules atypiques ou anormales de signification indéterminée
ASCUS, AGUS
- F : condylome, SIL de bas grade (CIN I)
- G : SIL de haut grade (CIN II et III), carcinome invasif
- Z : pas de cytologie

IV - RESULTATS

A - Caractéristiques de la population étudiée

On a inclus dans l'étude les 500 premières patientes, de février 2000 à novembre 2001.

La patiente la plus âgée incluse dans l'étude a 80 ans, la plus jeune a 18 ans, la moyenne d'âge étant de 38,16 ans.

On remarque que 86,4 % des patientes ont moins de 50 ans.

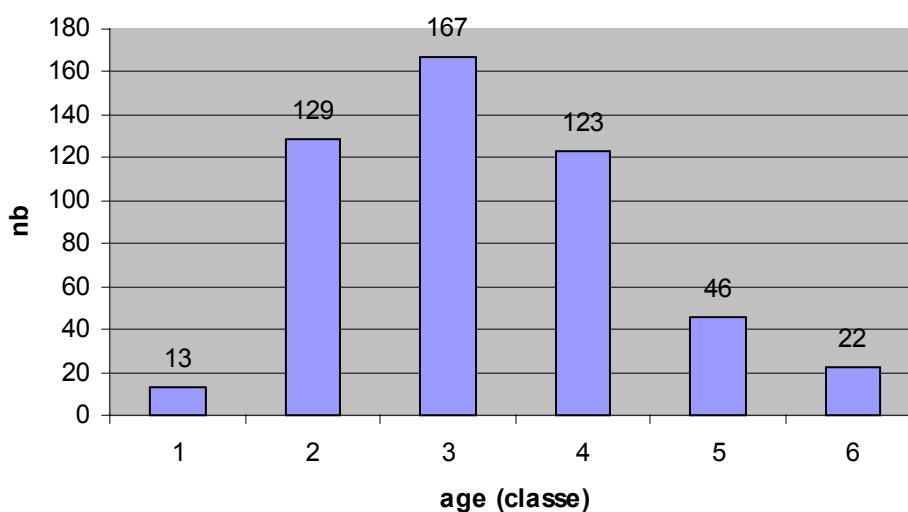
Les patientes ont été réparties par tranches d'âge comme suit :

- classe 1 pour les femmes âgées de moins de 20 ans
- classe 2 pour les femmes âgées entre 21 et 30 ans
- classe 3 pour les femmes âgées entre 31 et 40 ans
- classe 4 pour les femmes âgées entre 41 et 50 ans
- classe 5 pour les femmes âgées entre 51 et 60 ans
- classe 6 pour les femmes ayant plus de 60 ans.

On dénombre dans :

- la classe 1 : 13 femmes
- la classe 2 : 129 femmes
- la classe 3 : 167 femmes
- la classe 4 : 123 femmes
- la classe 5 : 46 femmes
- la classe 6 : 22 femmes

Répartition de la population par tranches d'âge



Parmi les 500 patientes, on note que 32 ont eu une biopsie d'emblée, et un dépistage HPV dans le même temps, le frottis cervico-vaginal ayant été pratiqué par un praticien de ville. Les 468 autres patientes ont donc eu un frottis cervico-vaginal pour étude cytologique et un dépistage HPV pratiqué parallèlement.

On remarque que parmi les 500 patientes, 63 ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal suivi d'une biopsie.

Parmi les 500 patientes, 44 ont été prélevées au moins deux fois dans le cadre d'un suivi. Parmi ces 44 patientes, en effet, 5 ont eu 3 frottis cervicaux et 2 en ont eu 4.

On peut remarquer également que parmi les 500 patientes incluses dans l'étude :

- ☞ 100 patientes ont eu un dépistage par PCR positif pour l'HPV
 - ★ dont 15 ont eu une biopsie d'emblée, le FCV ayant été fait en ville
 - ★ dont 32 ont eu un FCV suivi d'une biopsie47 % des femmes HPV positif ont eu une biopsie.

- ☞ 400 patientes ont eu un test HPV négatif
 - ★ dont 17 ont eu une biopsie d'emblée
 - ★ dont 31 ont eu un FCV suivi d'une biopsiesoit 12 % des femmes HPV négatif ont eu une biopsie.

B - Analyse des frottis cervico-vaginaux et des biopsies

Les résultats des examens cytologiques ont été répartis dans le tableau 1, en se référant à la classification de Bethesda, classification utilisée par le service d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes.

Pour simplifier les prochains tableaux, un code a été appliqué aux différentes catégories de résultats cytologiques (se référer à la page 122 pour sa signification).

Tableau 1 : Répartition des résultats des frottis cervico-vaginaux

Cytologie	Nombre/500
A	230
C	23
D	143
E	9
F	23
G	16
Z	56

Dans la suite de l'étude, on pourra remarquer que parfois les résultats cytologiques sont répartis de façon simplifiée en deux catégories :

- ☞ les frottis normaux ainsi que les frottis d'interprétation limitée par un phénomène inflammatoire ou hémorragique, les frottis dystrophiques ont été regroupés ensemble (il s'agit des catégories A,B,C,D). En effet, les phénomènes inflammatoires, hémorragiques ou dystrophiques nécessitent en général un nouveau contrôle cytologique à trois mois, après traitement local (désinfection, homonothérapie). Ces cytologies évoquent la plupart du temps un processus bénin, c'est pourquoi elles ont été classées avec les frottis normaux.

On les dénommera "cytologie négative".

- ☞ Les frottis ASCUS ou AGUS, les frottis de bas grade et les frottis de haut grade ont été classés ensemble car les résultats de ces examens cytologiques évoquent la présence d'un processus néoplasique qu'il soit précancéreux ou cancéreux. La conduite à tenir dans ce cas nécessite la poursuite des investigations pour une prise en charge adaptée.

En effet, les frottis de type ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) ou de type AGUS (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) correspondent à des frottis douteux où il n'est pas possible de trancher sur le caractère suspect des cellules observées.

Cette catégorie de frottis se dénommera "cytologie positive".

Parmi les 500 patientes incluses dans l'étude, on en compte 95 qui ont bénéficié d'une biopsie (soit une biopsie d'emblée, car le FCV a été fait en ville, soit une biopsie après examen cytologique par frottis, dans le service de gynécologie).

Les résultats de ces biopsies ont été répertoriés de la même manière que les résultats cytologiques dans le tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des résultats des biopsies

Biopsies	Nombre/95
A	6
B	1
C	3
D	17
E	5
F	39
G	24

C - Détection et répartition des différents types d'HPV

L'examen virologique qui a été pratiqué dans le même temps que l'examen cytologique chez ces 500 patientes a permis de détecter la présence de papillomavirus et de les typer.

Parmi les 500 patientes, on a retrouvé un dépistage HPV positif chez 100 d'entre elles, soit 20 % des patientes (aussi bien celles qui ont eu un frottis qu'une biopsie).

Parmi les tests HPV positifs, 65 concernaient des HPV à haut risque oncogène.

Dans le tableau 3, on retrouve les résultats des typages des papillomavirus, soit par la PCR spécifique, soit par le séquençage.

On rappelle que parmi les différents types d'HPV génitaux, on note des HPV à haut risque oncogène impliqués dans la carcinogenèse du col utérin (c'est le cas des HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68), des HPV à faible potentiel oncogène ou à bas risque (c'est le cas des HPV 6, 11, 42, 43, 44), et des HPV à risque intermédiaire car leur responsabilité dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin reste à déterminer (c'est le cas des HPV 35, 51, 53, 58, 61, 66, 70).

Il est à noter que chez six patientes, deux HPV différents ont été identifiés sur le même prélèvement.

Tableau 3 : Répartition des différents types HPV

HPV	Type	Nombre
HPV haut risque	16	44
	18	4
	31	10
	33	6
	45	1
HPV intermédiaires	53	5
	58	4
	61	2
	66	2
	70	3
HPV bas risque	6	8
	11	1
	44	2
HPV indéterminés	inconnus	8
	62	2
	72	1

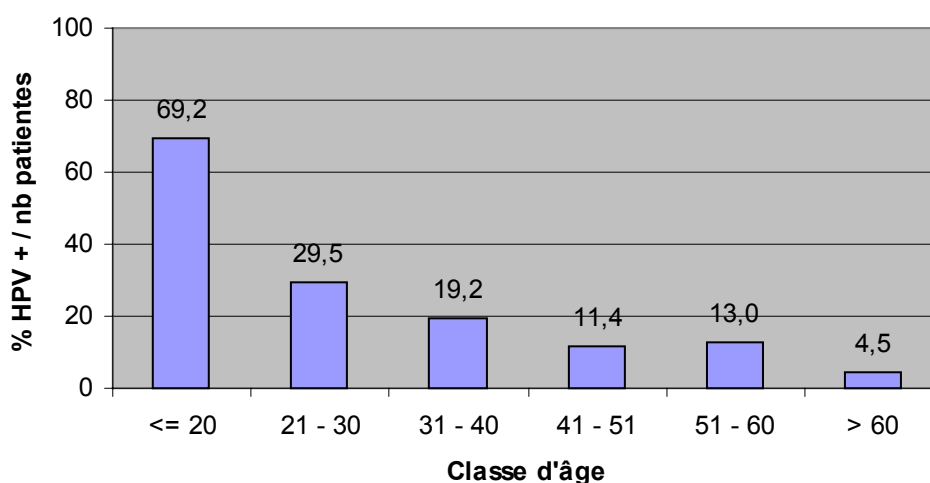
D - Répartition des HPV et en particulier des HPV à haut risque oncogène, en fonction de l'âge des patientes

Les différents HPV qui ont été détectés pendant l'étude ont été répertoriés selon les tranches d'âge des patientes dans le tableau 4.

On peut remarquer que la plus grande fréquence de détection des HPV se situe dans le groupe de femmes âgées de moins de 20 ans avec un pourcentage à 69,2 %.

Tableau 4 : Répartition des HPV positifs en fonction de l'âge des patientes

Classes d'âge	Nombre de patientes	HPV +	% HPV + / nombre de patientes
<= 20	13	9	69,2
21 - 30	129	38	29,5
31 - 40	167	32	19,2
41 - 51	123	14	11,4
51 - 60	46	6	13,0
> 60	22	1	4,5
Total	500	100	20,0

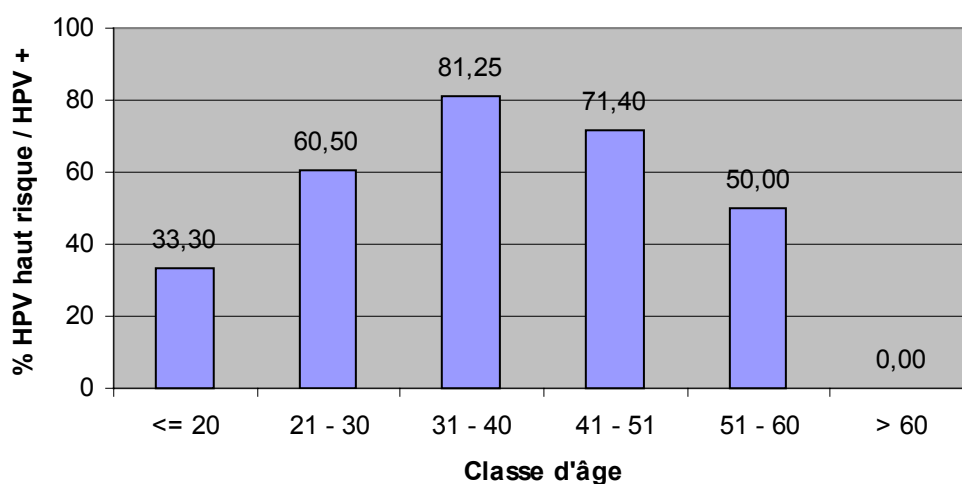


La répartition de la détection des HPV à haut risque oncogène en fonction des différentes tranches d'âge est également représentée dans le tableau 5.

On note que la plus grande fréquence de détection des HPV à haut risque oncogène se situe dans la catégorie de femmes âgées entre 31 et 40 ans avec un pourcentage à 81,25 %, puis vient la catégorie de femmes âgées entre 41 et 50 ans avec un pourcentage à 71,4 %.

Tableau 5 : Répartition des HPV oncogènes en fonction de l'âge des patientes

Classes d'âge	HPV +	HPV haut risque oncogène	% HPV haut risque oncogène / HPV +
<= 20	9	3	33,30
21 - 30	38	23	60,50
31 - 40	32	26	81,25
41 - 51	14	10	71,40
51 - 60	6	3	50,00
> 60	1	0	0,00



E - Répartition des résultats cytologiques et du typage des papillomavirus

1 - Répartition des résultats des différents FCV et du typage HPV

Dans le tableau 6, la détection des HPV est répartie en fonction des résultats cytologiques des FCV.

Les frottis dits "négatifs", c'est à dire les frottis normaux, d'interprétation limitée par l'inflammation ou une hémorragie, dystrophiques, ont été classés ensemble. Par contre, les frottis dits "positifs" n'ont pas été rassemblés afin de mettre en valeur les différents résultats des frottis ASCUS, de bas grade et de haut grade.

On note que le plus grand nombre de détections d'HPV se situe dans la catégorie des frottis de bas et haut grade pour la cytologie positive, avec un pourcentage à 75 %.

Dans le tableau 7, simplifié au maximum, on note une détection d'HPV supérieure pour la cytologie positive avec un pourcentage à 69,4 %.

Tableau 6 : Répartition des FCV

Cytologie	HPV ⁻	HPV ⁺	Total	% HPV ⁺
Négative: A à D	358	38	396	9,6
ASCUS/AGUS	5	4	9	44,4
Bas grade	7	21	28	75,0
Haut grade	3	9	12	75,0
Pas de cytologie (Z)	27	28	55	50,9
Total	400	100	500	

Tableau 7: Typage HPV

Cytologie	HPV ⁻	HPV ⁺	% HPV ⁺
négative	358	38	9,6
positive	15	34	69,4

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive du test HPV est :

- valeur prédictive positive à 0.47
- valeur prédictive négative à 0.96

Le tableau 8 permet d'avoir une répartition plus précise des papillomavirus en les répertoriant en fonction de leur haut potentiel oncogène ou non, par rapport à la cytologie.

On remarque que, quelque soit le type de frottis (négatif, ASCUS, bas grade ou haut grade), le nombre d'HPV à haut risque oncogène est toujours le plus élevé et principalement, le HPV de type 16, par rapport aux HPV à faible risque oncogène, ou à risque intermédiaire. Le taux d'HPV à haut risque est à 100 % pour la cytologie de haut grade.

Tableau 8 : Répartition des papillomavirus en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie

Cytologie	HPV ⁺	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque	HPV indéterminé
négative	38	16	13	5	4
ASCUS/AGUS	4	3	0	1	0
Bas grade	21	14	3	2	2
Haut grade	9	9	0	0	0

2 - Répartition des résultats des différentes biopsies et du typage HPV

Le tableau 9 met en évidence la répartition de la détection des HPV en fonction des résultats biopsiques.

La répartition des différentes catégories des résultats biopsiques est la même que pour les résultats cytologiques.

On remarque, de la même façon que pour les résultats des frottis, que la détection la plus importante d'HPV se situe pour les biopsies de haut grade, avec un pourcentage de 75 %, suivie par les biopsies de bas grade avec un pourcentage de 53,8 %.

Pour le tableau 10, qui est simplifié, on remarque également que la détection d'HPV est supérieure pour les biopsies positives avec un pourcentage à 60,3 %

Tableau 9 : Répartition des biopsies

Biopsies	HPV ⁻	HPV ⁺	Total	% HPV ⁺
Négative: A à D	21	6	27	22,2
ASCUS/AGUS	3	2	5	40,0
Bas grade	18	21	39	53,8
Haut grade	6	18	24	75,0
Total	48	47	95	

Tableau 10 : Typage HPV

Biopsies	HPV ⁻	HPV ⁺	% HPV ⁺
négatives	21	6	22,2
positives	27	41	60,3

Le tableau 11 permet d'avoir une répartition plus précise des papillomavirus en les classant en fonction de leur haut potentiel oncogène ou non, par rapport aux résultats des biopsies.

On peut noter, que, quelque soit le résultat de la biopsie, le type de papillomavirus prédominant est le HPV de type 16. On remarque que pour les biopsies de haut grade, on ne retrouve que des HPV à haut potentiel oncogène.

Tableau 11 : Répartition des papillomavirus en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport aux résultats biopsiques

Biopsies	HPV ⁺	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque	HPV indéterminé
négatives	6	4	1	0	1
ASCUS/AGUS	2	0	1	1	0
Bas grade	21	12	2	4	3
Haut grade	18	18	0	0	0

F - Répartition des résultats cytologiques en fonction de l'âge des patientes

Dans le tableau 12, les résultats des différents frottis ont été répertoriés en fonction de l'âge des patientes (ou plutôt en fonction des classes d'âge des patientes).

On remarque que la plupart des frottis pratiqués concerne surtout les femmes âgées de 21 à 50 ans et plus particulièrement de 31 à 40 ans, où il a été fait 167 frottis sur les 500 patientes.

Dans la catégorie des cytologies dites "positives", on note un chiffre légèrement plus élevé pour les frottis de bas grade chez les femmes entre 21 et 30 ans et les femmes de 31 à 40 ans.

Tableau 12 : Répartition des résultats des FCV en fonction de l'âge des patientes

Age Cytologie	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6
A	5	54	74	64	26	7
C	0	6	4	5	5	3
D	1	33	50	39	10	10
E	1	2	3	3	0	0
F	0	10	8	5	0	0
G	4	3	6	1	2	0
Z	2	21	22	6	3	2
Total	13	129	167	123	46	22

On peut également répertorier les résultats des biopsies en fonction de l'âge, dans le tableau 13.

On note que la plupart des biopsies ont été pratiquées chez des femmes âgées entre 21 et 40 ans avec un chiffre de 69 biopsies sur un total de 95.

On peut remarquer un résultat plus élevé par rapport aux autres pour les biopsies de bas grade pratiquées chez les femmes de 21 à 30 ans, avec un chiffre de 19 sur les 95 biopsies soit 20 %.

Ensuite, le chiffre qui suit, se trouve dans la catégorie des biopsies de haut grade chez les femmes de 31 à 40 ans avec 12 biopsies sur les 95 pratiquées soit 12,60 %.

Ce résultat est talonné par celui des biopsies de bas grade pour la même catégorie de femmes âgées de 31 à 40 ans, avec 11 biopsies sur les 95 soit 11,60 %.

Tableau 13 : Répartition des résultats des biopsies en fonction de l'âge des patientes

Biopsies \ Age	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6
A	0	2	3	1	0	0
B	0	0	1	0	0	0
C	0	1	0	1	1	0
D	0	2	7	5	1	2
E	2	0	2	1	0	0
F	3	19	11	3	3	0
G	0	9	12	2	1	0
Total	5	33	36	13	6	2

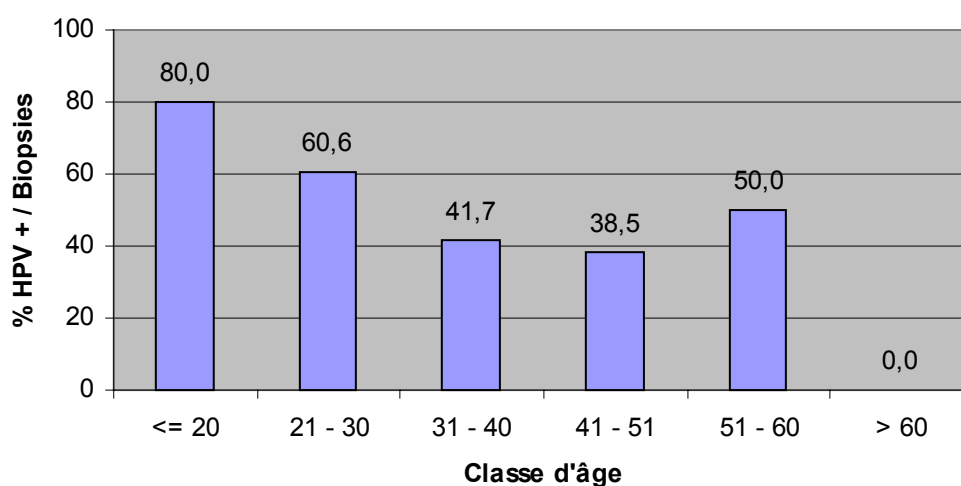
La répartition des résultats du dépistage des papillomavirus sur les biopsies en fonction de l'âge a été mise en évidence sur le tableau 14.

On remarque un pourcentage élevé du dépistage d'HPV par rapport au nombre des biopsies dans la catégorie des femmes âgées surtout de moins de 20 ans, puis des femmes de 21 à 30 ans(et des femmes de 51 à 60 ans).

Sur les biopsies, le dépistage du papillomavirus est très important surtout chez les femmes jeunes jusqu'à 30 ans.

Tableau 14 : Répartition du dépistage des HPV sur les biopsies en fonction de l'âge des patientes

Classe	Biopsies	HPV +	% HPV + / Biopsies
<= 20	5	4	80,0
21 - 30	33	20	60,6
31 - 40	36	15	41,7
41 - 51	13	5	38,5
51 - 60	6	3	50,0
> 60	2	0	0,0
Total	95	47	49,5



Toujours en ce qui concerne les résultats biopsiques, on peut analyser le pourcentage d'HPV à haut risque oncogène par rapport au nombre d'HPV dépistés en fonction de l'âge des patientes. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 15.

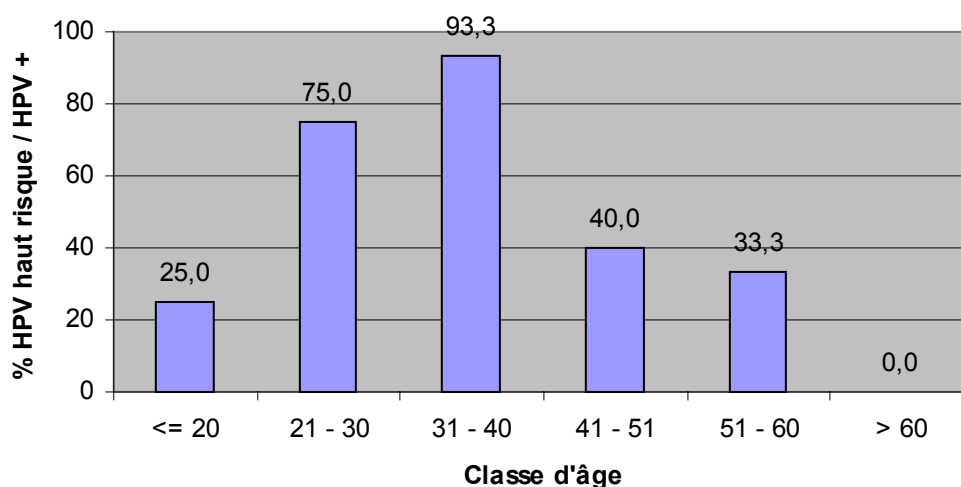
On remarque que le pourcentage d'HPV à haut risque oncogène est très élevé pour les femmes âgées de 31 à 40 ans avec 93,30 % d'HPV à haut risque sur le total d'HPV dépistés pour cette catégorie.

Or, ce n'est pas dans cette catégorie de femmes que l'on retrouve le plus de papillomavirus dépistés.

Sur les résultats biopsiques pour les patientes âgées de 31 à 40 ans, le dépistage d'HPV détectés est très élevé pour ceux qui ont un haut potentiel oncogène.

Tableau 15 : Répartition des HPV à haut risque oncogène en fonction de l'âge pour les résultats biopsiques

Classe	HPV +	HPV haut risque oncogène	% HPV haut risque oncogène / HPV +
<= 20	4	1	25,0
21 - 30	20	15	75,0
31 - 40	15	14	93,3
41 - 51	5	2	40,0
51 - 60	3	1	33,3
> 60	0	0	0,0



G - Répartition en fonction des différentes tranches d'âge, des résultats de la cytologie, du dépistage et du typage des HPV

1 - Les patientes âgées de moins de 20 ans

Dans ce groupe, les femmes sont au nombre de 13.

Dans le tableau 16, on a réparti les résultats selon la cytologie et la détection des papillomavirus.

Le tableau 17 met en évidence les différents types d'HPV en fonction de la cytologie.

On remarque que les prélèvements cytologiques n'ont pas retrouvé de frottis de haut grade.

Tableau 16 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes de moins de 20 ans (classe 1)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	4	2	6
ASCUS/AGUS	1	0	1
Bas grade	3	1	4
Haut grade	0	0	0

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	4	2	6
positive	4	1	5

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive est :

- valeur prédictive positive à 0.5
- valeur prédictive négative à 0.66

Tableau 17 : Répartition des HPV en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie pour les femmes de moins de 20 ans

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
négative	1	2	0
ASCUS/AGUS	0	0	1
Bas grade	2	0	1
Haut grade	0	0	0

2 - Les patientes âgées de 21 à 30 ans

Dans ce groupe, les femmes sont au nombre de 129.

Le tableau 18 répertorie les différents résultats cytologiques en fonction de la détection des papillomavirus.

On remarque que lorsque la cytologie est positive, la détection des papillomavirus est pratiquement toujours positive.

Le tableau 19 permet de mettre en évidence les différents types d'HPV en fonction de la cytologie.

On remarque que l'on retrouve surtout des HPV à haut risque oncogène, notamment pour les frottis de type ASCUS/AGUS et les frottis de haut grade où le pourcentage est de 100 %, même si le nombre de frottis est restreint avec un nombre de deux pour les deux catégories.

Tableau 18 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes de 21 à 30 ans (classe 2)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	12	81	93
ASCUS/AGUS	2	0	2
Bas grade	9	1	10
Haut grade	2	1	3

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	12	81	93
positive	13	2	15

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive est :

- valeur prédictive positive à 0.52
- valeur prédictive négative à 0.97

Tableau 19 : Répartition des HPV en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie pour les femmes de 21 à 30 ans

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
négative	4	2	4
ASCUS/AGUS	2	0	0
Bas grade	6	2	0
Haut grade	2	0	0

3 - Les patientes âgées de 31 à 40 ans

Dans ce groupe, les patientes sont au nombre de 167.

Dans le tableau 20, les résultats ont été classés selon la cytologie et la détection du papillomavirus. On remarque que pour la cytologie positive, sur 17 frottis, 10 ont une détection d'HPV positive, soit 58,8 %. La détection d'HPV est donc moins importante que pour les patientes de moins de 20 ans.

Le tableau 21 permet de préciser les différents types d'HPV retrouvés en fonction de la cytologie. On note que pour la cytologie positive, ce sont à un près sur les dix détectés, des HPV à haut risque oncogénique. La plupart des HPV détectés pour la cytologie négative sont également des HPV à risque élevé d'oncogénèse.

Tableau 20 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes de 31 à 40 ans (classe 3)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	11	117	128
ASCUS/AGUS	1	2	3
Bas grade	5	3	8
Haut grade	4	2	6

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	11	117	128
positive	10	7	17

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive est :

- valeur prédictive positive à 0.47
- valeur prédictive négative à 0.94

Tableau 21: Répartition des HPV en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie pour les femmes de 31 à 40 ans

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
négative	7	1	2
ASCUS/AGUS	1	0	0
Bas grade	4	0	1
Haut grade	4	0	0

4 - Les patientes âgées de 41 à 50 ans

On dénombre 123 patientes dans cette tranche d'âge.

Le tableau 22 permet de répertorier les différents résultats selon la cytologie et la détection d'HPV.

On remarque que pour la cytologie positive, dans à peu près la moitié des frottis, on détecte un HPV.

Le tableau 23 permet de préciser le typage des HPV en fonction de la cytologie.

Dans cette catégorie, le HPV à haut risque oncogène n'est pas prédominant pour la cytologie négative. De même, pour la cytologie positive, le HPV à haut risque oncogène est moins important en pourcentage, par rapport aux autres catégories d'âge, vues précédemment.

Tableau 22 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes de 41 à 50 ans (classe 4)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	7	101	108
ASCUS/AGUS	0	3	3
Bas grade	4	1	5
Haut grade	1	0	1

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	7	101	108
positive	5	4	9

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive est :

- valeur prédictive positive à 0.41
- valeur prédictive négative à 0.96

Tableau 23 : Répartition des HPV en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie pour les femmes de 41 à 50 ans

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
négative	2	4	0
ASCUS/AGUS	0	0	0
Bas grade	2	2	0
Haut grade	1	0	0

5 - Les patientes âgées de 51 à 60 ans

Dans ce groupe, les patientes sont au nombre de 46.

Le tableau 24 répertorie les résultats des cytologies et du dépistage HPV pour cette classe d'âge.

On remarque que les deux seuls frottis ayant une cytologie positive sont classés tous les deux dans les résultats de haut grade.

Le tableau 25 permet de préciser le typage des papillomavirus détectés.

Tableau 24 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes de 51 à 60 ans (classe 5)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	3	38	41
ASCUS/AGUS	0	0	0
Bas grade	0	0	0
Haut grade	2	0	2

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	3	38	41
positive	2	0	2

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive est :

- valeur prédictive positive à 0.4
- valeur prédictive négative à 1

Tableau 25 : Répartition de HPV en fonction de leur potentiel oncogénique par rapport à la cytologie pour les femmes de 51 à 60 ans

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
négative	1	2	0
ASCUS/AGUS	0	0	0
Bas grade	0	0	0
Haut grade	2	0	0

6 - les patientes âgées de plus de 60 ans

Ce groupe possède 22 patientes.

Le tableau 26 permet de répertorier les résultats selon la cytologie et la détection, le typage des HPV.

On note que le dépistage HPV s'est positivé une seule fois pour une cytologie négative et que le typage de cet HPV n'a pas permis de l'identifier.

Tableau 26 : Répartition selon la cytologie et la détection, le typage d'HPV pour les femmes plus de 60 ans (classe 6)

Cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	Total
négative	1	20	21
ASCUS/AGUS	0	0	0
Bas grade	0	0	0
Haut grade	0	0	0

7 - Tableaux récapitulatifs des résultats selon la cytologie et la détection, le typage des HPV pour toutes les tranches d'âge

Tableaux 27 : Récapitulatif de la répartition des HPV en fonction de la cytologie pour toutes les tranches d'âge

Cytologie	cytologie	HPV ⁺	HPV ⁻	% HPV ⁺ / cytologie
négative	397	38	359	9,6
positive	48	34	14	70,8

Tableau 28 : Récapitulatif des HPV selon leur potentiel oncogénique en fonction de la cytologie

Cytologie	HPV haut risque	HPV intermédiaire	HPV bas risque
Négative	16	11	7
positive	26	4	3

La cytologie a été simplifiée par cytologie "négative" et cytologie "positive", sans décomposition de la cytologie positive par les différents sous-groupes.

On remarque dans le tableau 27, que le pourcentage d'HPV positif est très élevé pour une cytologie positive par rapport au pourcentage d'HPV positif pour une cytologie négative (70,8 % contre 9,6 %).

Dans le tableau 28, on constate que le nombre d'HPV à haut risque oncogène est bien plus élevé pour la cytologie positive, par rapport à la cytologie négative. Par contre, pour la cytologie négative, les résultats sont plus mitigés, avec des résultats qui augmentent avec le facteur oncogène, même s'ils restent peu élevés.

H - Récapitulatif des résultats en fonction de l'âge selon la cytologie et le typage HPV

Le tableau 29 permet de récapituler tous les résultats cytologiques et la détection HPV, pour chaque tranche d'âge. La cytologie a été simplifiée et séparée en deux groupes "positif" et "négatif".

Le dépistage HPV a également été séparé en deux catégories : soit dépistage HPV positif, soit dépistage HPV négatif.

Ensuite, pour les dépistages HPV positifs, trois types d'HPV ont été identifiés selon leur haut risque, risque intermédiaire ou faible risque oncogène.

Tableau 29 : Récapitulatif des résultats cytologiques, du dépistage HPV selon les tranches d'âge

Age	nombres patientes	Cytologie			HPV		HPV ⁺		
		Nom-bres	+	-	+	-	haut risque	intermé-diaire	bas risque
<= 20	13	11	5	6	8	3	3	2	2
21 - 30	129	108	15	93	25	83	14	4	3
31 - 40	167	145	17	128	21	124	16	1	3
41 - 51	123	117	9	108	12	105	5	6	0
51 - 60	46	43	2	41	5	38	3	2	0
> 60	22	21	0	21	1	2	2	0	0

I - Comparaison des résultats cytologiques aux biopsies pour les femmes ayant eu les deux examens

Les patientes ayant eu un frottis cervico-vaginal suivi d'une biopsie sont au nombre de 63.

Le tableau 30 permet de comparer les résultats des frottis à ceux des biopsies faites chez les 63 patientes

Ce tableau permet ainsi de mettre en évidence qu'il existe un risque non négligeable d'erreurs pour les frottis qui ont été classés "frottis inflammatoires". En effet, sur les 15 frottis, seulement 8 biopsies ont confirmé le résultat cytologique. De plus, 6 biopsies ont comme résultat, un bas grade et 3 biopsies, un résultat de haut grade.

Pour les résultats de type ASCUS/AGUS, sur 7 frottis, 2 biopsies ont retrouvé le même résultat, par contre 4 biopsies sont revenues avec un bas grade. La biopsie permet donc d'être plus précise pour ces cytologies.

Tableau 30 : Comparaison des cytologies et des biopsies (chez 63 patientes)

Cytologies \ Biopsies	A	C	D	E	F	G
A	2	0	2	0	3	0
C	0	0	2	0	1	1
D	1	0	8	1	6	3
E	1	0	0	2	4	0
F	0	1	0	0	13	2
G	0	0	0	0	2	8

On se propose de faire la même comparaison, entre les résultats cytologiques et les biopsies mais en rajoutant un critère : la détection ou non du papillomavirus.

Le tableau 31 compare les frottis et les biopsies qui sont associées à un dépistage HPV négatif.

On constate que sur les 31 biopsies qui ont suivi un frottis, 13 ont une cytologie négative, soit 42 %, 12 une cytologie de bas grade soit 38,5 % et 5 une cytologie de haut grade soit 16 %.

Tableau 31 : Comparaison des biopsies et des frottis
Pour les patientes ayant un dépistage HPV négatif

Cytologie \ Biopsies	négative	ASCUS/ AGUS	Bas grade	Haut grade	Total Biopsies
négative : 359	11	0	6	3	20
ASCUS : 5	1	1	2	0	4
Bas grade : 6	1	0	4	0	5
Haut grade : 3	0	0	0	2	2
Total	13	1	12	5	31

Le tableau 32 compare les frottis et les biopsies qui sont associées à un dépistage HPV positif.

On remarque que sur les 32 biopsies qui ont été pratiquées après un frottis, 4 ont une cytologie négative, soit 12,5 %, 17 ont une cytologie de bas grade, soit 53 % et 9 ont une cytologie de haut grade, soit 28 %.

Tableau 32 : Comparaison des biopsies et des frottis pour les patientes ayant un dépistage HPV positif

Cytologie \ Biopsies	négative	ASCUS/ AGUS	Bas grade	Haut grade	Total Biopsies
Négative : 38	4	1	4	1	10
ASCUS : 4	0	1	2	0	3
Bas grade : 21	0	0	9	2	11
Haut grade : 9	0	0	2	6	8
Total	4	2	17	9	32

On constate, en comparant les résultats des tableaux 31 et 32 que lorsque le frottis est associé à une détection positive d'HPV, le pourcentage de biopsies ayant un résultat de bas ou haut grade est plus élevé.

En effet, plus les frottis ont des résultats qui tendent vers des risques de lésions précancéreuses, plus ils sont associés à un test HPV positif.

Les frottis de bas grade, mais aussi de haut grade sont souvent associés à un dépistage HPV positif.

Ces résultats sont retrouvés chez les patientes ayant eu une biopsie d'emblée, le frottis ayant été fait en ville car probablement au vu des résultats, ils nécessitaient un complément colposcopique avec biopsie.

Sur les 500 patientes incluses dans l'étude, 15 ont eu une biopsie d'emblée, avec un test HPV positif.

Les résultats des biopsies sont répertoriées comme suit :

- 2 biopsies normales soit 13,3 %
- 4 biopsies de bas grade soit 26,7 %
- 9 biopsies de haut grade soit 5,9 %

Sur les 500 patientes, 17 ont eu une biopsie d'emblée avec un test HPV négatif.

Les résultats des biopsies sont :

- 8 biopsies normales soit 47 %
- 3 biopsies de type ASCUS soit 17,6 %
- 5 biopsies de bas grade soit 29,4 %
- 1 biopsie de haut grade soit 5,9 %

On remarque un pourcentage beaucoup plus élevé de biopsies de haut grade quand le test HPV est positif.

J - Tableaux simplifiés qui font une synthèse des résultats obtenus

Parmi les 500 patientes incluses dans l'étude, on note que 100 d'entre elles sont HPV positives et parmi ces 100 patientes, 65 possèdent un HPV à haut risque oncogène.

Parmi les 500 patientes, 39 ont une lésion dysplasique sur le frottis cervico-vaginal, c'est à dire une lésion de bas grade ou de haut grade.

Parmi les 95 patientes qui ont eu une biopsie, 63 ont une lésion dysplasique.

1 - Répartition des résultats cytologiques et du typage des papillomavirus

On se propose de répartir les résultats de détection des HPV en fonction des résultats cytologiques qui sont séparés en dysplasie négative ou dysplasie positive, les dysplasies positives incluant les lésions de bas grade et de haut grade.

HPV	HPV +	HPV -
Cytologies de bas et haut grade	30	10
Cytologies normales et ASCUS	42	363

Si l'on prend comme référence l'examen cytologique, la valeur prédictive du test HPV est évaluée à :

- valeur prédictive positive à 0,41,
- valeur prédictive négative à 0,97,
- la sensibilité est à 0,75,
- la spécificité est à 0,89.

2 - Répartition des frottis cervico-vaginaux et des biopsies

On constate que 63 patientes ont eu un FCV suivi d'une biopsie. On se propose donc de comparer les résultats en séparant de la même manière les dysplasies négatives des dysplasies positives, celles-ci comprenant les lésions de bas grade et de haut grade.

Frottis Biopsies	FCV positifs	FCV négatifs
Biopsies positives	25	18
Biopsies négatives	1	19

Si l'on prend comme référence les résultats biopsiques, la valeur prédictive du frottis cervico-vaginal est évalué à :

- valeur prédictive positive à 0,96,
- valeur prédictive négative à 0,51,
- la sensibilité à 0,58,
- la spécificité à 0,95.

3 - Répartition des FCV et du dépistage UPV en fonction des biopsies

On se propose d'associer les résultats des FCV, c'est à dire des dysplasies, aux HPV et de les comparer aux biopsies faites chez ces mêmes patientes.

HPV + FCV Biopsies	HPV + FCV positifs	HPV + FCV négatifs
Biopsies positives	19	11
Biopsies négatives	0	13

Si l'on prend comme référence les résultats biopsiques, la valeur prédictive de l'association test HPV-FCV est évaluée à :

- valeur prédictive positive à 1,
- valeur prédictive négative à 0,54,
- la sensibilité à 0,63,
- la spécificité à 1.

K - Etude de dossiers

On se propose d'étudier plus particulièrement certains dossiers qui présentent un intérêt dans la prise en charge thérapeutique.

Dans un premier temps, on se penchera sur des dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène associé à un frottis cervico-vaginal normal, de bas grade, ou de signification indéterminée.

Dans un deuxième temps, on étudiera les dossiers de patientes qui présentent un frottis ou une biopsie de haut grade avec un dépistage HPV négatif.

1 - Etude de dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène associé à un frottis cervico-vaginal normal ou de bas grade

a - Dossiers de patientes ayant nécessité une simple surveillance

On distingue six dossiers présentant ces critères.

L'âge des patientes est compris entre 27 et 37 ans. Les HPV détectés sont pour trois patientes, le HPV 16, pour une patiente, le HPV 18, et pour les dernières, le HPV 33 et le HPV 31.

Parmi ces six patiente, on remarque qu'une seule d'entre elles présente des antécédents de lésions virales condylomateuses avec un CIN1, trois années auparavant, qui ont nécessité une simple surveillance.

- ☞ Sur ces six dossiers, on en note trois qui présentent un prélèvement par PCR positif pour l'HPV 16 mais avec un FCV et une colposcopie qui sont revenus normaux. La biopsie n'a donc pas été faite car non justifiée.

Pour ces trois patientes, la conduite qui a été proposée est un contrôle cytologique, colposcopique associée à une biopsie si nécessaire, à six mois, ainsi que la recherche par PCR de papillomavirus soit à six mois, soit à un an. Si les résultats sont toujours normaux à un an, alors un contrôle annuel cytologique, colposcopique et virologique est préconisé.

Les résultats des contrôles notent une cytologie et une colposcopie normales à six mois et à un an, mais avec la persistance d'une détection HPV positive. C'est pourquoi, un contrôle annuel restera nécessaire.

Pour un dossier, le deuxième contrôle, à un an, met en évidence des atypies cellulaires en lien avec une infection virale à HPV, sur le frottis, le prochain contrôle a donc été rapproché à six mois.

Pour une 4^{ème} patiente, la détection d'HPV est positive pour l'HPV 31, avec un frottis normal. La conduite proposée est un contrôle annuel, les résultats cytologiques sont revenus normaux.

- ⇨ Pour un autre dossier, la patiente présente une détection par PCR positive pour l'HPV33, ainsi qu'une colposcopie anormale avec une zone à l'acide acétique positive et une zone iodonégative. Le frottis est resté normal, mais les biopsies ont mis en évidence une infection virale à HPV sans dysplasie ni métaplasie. La patiente étant enceinte, une surveillance est proposée avec un contrôle colposcopique, cytologique, biopsique et virologique à neuf mois, et à un an.

Les résultats sont tous revenus normaux, hormis un examen colposcopique qui présente toujours les mêmes anomalies.

- ⇨ Le sixième dossier concerne la patiente qui possède des antécédents d'infection virale avec une biopsie qui montre des lésions condylomateuses avec un CIN1. Une simple surveillance a été proposée (faite par le médecin traitant).

La patiente est revue en consultation trois ans après, le frottis et la biopsie ne détectent pas d'anomalie, par contre, la recherche d'HPV par PCR est positive.

La conduite proposée est un nouveau contrôle cytologique, biopsique et virologique à six mois, puis annuellement. Le contrôle à six mois montre la persistance du portage viral associé à une condylomatose plane et un CIN1 sur la biopsie, le frottis n'ayant pas été contributif.

En conclusion, on remarque que la recherche d'HPV par PCR permet une surveillance avec des contrôles plus rapprochés.

b - Dossiers de patientes ayant nécessité une surveillance puis un traitement

On note quatre dossiers dans cette catégorie.

Parmi les patientes, une a vingt ans, les trois autres ont la trentaine. Les HPV détectés sont pour trois patientes le HPV 16, et pour la dernière patiente le HPV 33.

⇨ Pour un dossier, le dépistage d'HPV s'est révélé positif lors d'une consultation de routine alors que le frottis ne montre pas de cellules dysplasiques. Un contrôle à six mois est donc proposé. Lors de ce contrôle, la colposcopie est anormale et le frottis retrouve des atypies cytonucléaires, la biopsie met en évidence une dysplasie CIN2 dans un contexte d'infection virale par HPV. Il est donc décidé de pratiquer une vaporisation laser avec un contrôle à trois mois.

⇨ Un autre dossier concerne une patiente adressée par son gynécologue pour prise en charge d'une dysplasie CIN2.

Au CHU, la colposcopie est anormale, le frottis retrouve une dysplasie légère, la biopsie également.

Un contrôle à trois mois est proposé : la colposcopie est toujours anormale, la détection d'HPV est positive pour HPV33 (pas de résultat de FCV retrouvé dans le dossier). Une vaporisation laser est donc proposée avec surveillance du frottis cervico-vaginal à trois mois, à six mois, à neuf mois (tous les 3 mois pendant un an). Les résultats sont revenus normaux.

⇨ Une patiente, lors d'une consultation aux urgences gynécologiques, a bénéficié d'un frottis de contrôle mettant en évidence une dysplasie de haut grade.

La patiente est donc revue pour un examen plus complet : la colposcopie est anormale, le FCV retrouve des lésions AGUS et la biopsie, une cervicite aiguë avec une dysplasie de bas grade. De nouvelles coupes biopsiques sont donc pratiquées devant les résultats qui ne retrouvent pas les lésions du premier frottis : elles montrent des atypies cellulaires en faveur d'une infection virale.

La détection HPV est positive pour l'HPV 16.

Un nouveau contrôle à six mois est donc proposé : le frottis retrouve des lésions AGUS, les micro-biopsies, une inflammation sans dysplasie. Une cylindrectomie au laser CO₂ est décidée : les résultats de la conisation montrent une infection virale condylomateuse avec un foyer CIN3.

Un contrôle cytologique et virologique à six mois et à un an sont revenus normaux.

- ☞ Le dernier dossier concerne une patiente chez qui le FCV de routine met en évidence une inflammation importante avec des lésions évocatrices d'infection virale HPV. Il est donc proposé un contrôle après un traitement local de l'infection.

Lors du contrôle, la colposcopie est anormale, le frottis montre des atypies cellulaires témoignant d'une infection virale HPV avec CIN 1, la biopsie également. La détection HPV est positive pour l'HPV 16.

Une vaporisation laser du col est proposée suivie d'un contrôle à trois mois, puis à six mois, puis annuellement, si tout est normal.

Les contrôles cytologiques et colposcopiques sont tous revenus normaux.

Pour le premier dossier, on note que grâce à la précocité du diagnostic avec un test HPV positif alors que la cytologie est normale, la patiente a pu être prise en charge plus rapidement. Ceci est confirmé par le contrôle cytologique à 6 mois qui montre la présence de lésions CIN 2, entraînant alors un traitement chirurgical. Ce contrôle n'aurait pas été pratiqué aussi rapidement, si n'avait pas été pratiqué un test HPV.

Pour les autres dossiers, on remarque de la prise en compte, dans l'attitude proposée, de la présence d'HPV.

c - Dossiers de patientes ayant nécessité un traitement d'emblée

On note quatre dossiers ayant nécessité un traitement d'emblée. Parmi les quatre femmes, deux ont 23 ans, une a 32 ans, la dernière, 40 ans. Trois patientes sont positives pour l'HPV 16 et une pour l'HPV 31.

Parmi les quatre dossiers, deux sont adressées par le médecin traitant pour la prise en charge d'une dysplasie de bas grade, les deux autres étant une découverte fortuite lors d'un frottis systématique.

Les quatre dossiers mettent en évidence un FCV avec des atypies cytonucléaires en faveur d'une infection virale HPV avec CIN1. La colposcopie pratiquée est anormale et la biopsie confirme les résultats cytologiques, à savoir, une infection virale condylomateuse et des lésions dysplasiques de bas grade. La détection HPV est positive pour HPV à haut risque oncogène.

La conduite proposée est une vaporisation laser cervicale pour trois patientes, une conisation à l'anse de Fischer medium pour la quatrième car la zone de jonction n'est pas visible. Le traitement est suivi d'une surveillance à trois mois, à six mois ou neuf mois, puis à un an et annuellement si tout est normal.

Pour trois dossiers, les contrôles cytologiques, virologiques sont revenus normaux.

Par contre, pour la patiente de 32 ans, le contrôle cytologique à trois mois est revenu normal mais le nouveau contrôle à un an met en évidence des lésions AGUS sur le frottis. Un nouveau frottis est pratiqué un mois après montrant des lésions de haut grade, la biopsie n'étant pas représentative de la lésion, une conisation est décidée. Les résultats montrent un CIN3 dans un contexte d'infection HPV, sans foyer infiltrant. Un nouveau contrôle à trois mois est prévu.

On constate donc une récurrence pour la patiente de 32 ans, après traitement par vaporisation laser ayant nécessité un autre geste thérapeutique.

En conclusion, on note une corrélation entre le succès thérapeutique et la négativation de la recherche HPV. De même, il existe une corrélation entre l'échec du traitement et la persistance d'HPV.

d - Dossiers de patientes dont les résultats sont inclus dans un suivi post-thérapeutique

Il existe quatre patientes dans cette catégorie, âgées de 28 à 40 ans, hormis une qui à 23 ans.

Parmi les quatre patientes, trois ont eu une détection positive pour le HPV 16 , et la dernière pour le HPV 33.

- ☞ Les résultats d'un dossier correspondent à un contrôle à trois mois d'une conisation à l'anse diathermique pour une dysplasie moyenne avec condylome sur le frottis et la biopsie. La patiente a été adressée par son gynécologue pour ce contrôle .

Les résultats montrent un frottis normal sans risque de virose ou de dysplasie, par contre la détection d'HPV est positive au génotype 16.

La conduite qui a été proposée est un contrôle clinique, cytologique et virologique à six mois, puis annuellement si on ne remarque pas d'anomalie.

Le contrôle cytologique et virologique à six mois est revenu normal.

- ☞ Un autre dossier correspond à une surveillance à distance de lésions dysplasiques CIN2 avec condylomes sur frottis et biopsies et détection d'HPV 16, traitées à deux reprises en un an par conisation au laser CO₂, le contrôle à trois mois de la 2^{ème} conisation étant normal.

Le contrôle est à un an et demi environ et montre un frottis, une colposcopie et une biopsie sans anomalie, la PCR est positive à HPV 33. La biopsie a été pratiquée car son gynécologue avait retrouvé deux mois auparavant des lésions dysplasiques de bas grade dans un contexte d'infection HPV sur le frottis.

Un nouveau contrôle à six mois est préconisé, avec des résultats cytologiques, virologiques revenus négatifs.

- ☞ Ce dossier concerne la patiente de 23 ans qui a eu trois traitements par vaporisation laser en un an et demi pour des lésions dysplasiques CIN2 associées à des condylomes qui ont récidivé à deux reprises, à un an d'intervalle, le contrôle entre les deux récurrences étant normal.

Le contrôle correspond à une surveillance à un mois du dernier traitement et montre un frottis avec de rares atypies cellulaires évoquant une infection virale, une biopsie avec une virose jonctionnelle et une dysplasie de bas grade et une détection HPV positive pour HPV 16.

La conduite proposée est un contrôle à trois mois, puis à six mois. Les résultats cytologiques, biopsiques sont revenus normaux.

- ☞ Le dernier dossier correspond à une surveillance à neuf mois d'un traitement par électroréssection à l'anse diathermique et vaporisation laser pour des lésions condylomateuses associées à une dysplasie CIN2 sur frottis et biopsie. A noter que la patiente a des antécédents de condylomes au niveau du col utérin traités par laser, quelques années auparavant.

Le contrôle à trois mois du traitement est revenu normal. Le contrôle à neuf mois montre sur le frottis une légère inflammation sans signe de virose ou de dysplasie, sur la biopsie des condylomes plans sans lésion dysplasique. La détection HPV est positive à HPV 16 et 45.

Il est donc décidé de traiter à nouveau par vaporisation laser avec contrôle à trois mois, puis à six mois, puis à un an.

Les résultats cytologiques, virologiques sont revenus à chaque fois normaux.

On constate que 3 patientes parmi les 4 ont eu des récurrences de lésions dysplasiques, ayant nécessité 2 voire 3 traitements chirurgicaux.

L'absence de persistance virale dans les prélèvements est corrélée dans ces dossiers à la normalisation cytologique.

Dans le dernier dossier, la présence d'HPV oncogène malgré une cytologie discrète a motivé une intervention thérapeutique.

e - Dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène avec un frottis normal ou de bas grade mais avec des biopsies de haut grade

On note trois patientes dans cette catégorie dont une a 21 ans, les deux autres la quarantaine. Deux patientes ont une détection d'HPV 16 dont l'une associée à un HPV 31, la troisième a un HPV 33.

- ☞ Un dossier correspond à une découverte fortuite sur un frottis fait à titre systématique lors d'une consultation de routine. Le frottis montre des lésions dysplasiques de bas grade. Une colposcopie a donc été faite et montre une zone acidophile, les biopsies mettent en évidence des lésions dysplasiques CIN2-3 dans un contexte d'infection par HPV, la détection d'HPV est positive pour HPV 16 et 31.
La conduite décidée est une vaporisation laser et une conisation à l'anse de Fischer, la conisation confirmant une dysplasie de haut grade, sans foyer infiltrant, puis une surveillance colposcopique, cytologique à un mois puis à trois mois, puis à six mois, qui sont revenues normales.
- ☞ Ce dossier correspond à la patiente de 21 ans adressée pour prise en charge de condylomes vulvaires.
La colposcopie retrouve une zone acidophile, le frottis une dystrophie cytonucléaire, sans véritable atypie virale et la biopsie cervicale des lésions de condylome avec CIN2. La détection d'HPV est positive pour HPV16.
La conduite proposée est une vaporisation laser du col et de la vulve suivie d'un contrôle à trois mois qui est revenu normal.
- ☞ Le dernier dossier concerne une patiente qui présente comme antécédents, six traitements par laser pour condylomes en cinq ans et une conisation deux ans auparavant révélant une dysplasie modérée.
Les résultats correspondent à un contrôle à un an d'un traitement par vaporisation laser pour des condylomes vaginaux et cervicaux et pour une zone vulvaire papillomatose Bowenoïde.
Le contrôle met en évidence une colposcopie légèrement anormale, un frottis et des biopsies cervicales avec une endocervicite aiguë, sans signe de dysplasie ou de virose, une biopsie vulvaire avec des lésions VIN2-3 de type papillomatose Bowenoïde, la test HPV étant positif pour l'HPV 33.
La conduite proposée est une vaporisation laser de la vulve et du col associée à un traitement par Aldara.

Ces dossiers illustrent que dans un contexte de frottis subnormal, l'association à un HPV à haut risque oncogène doit faire suspecter un stade plus avancé de la dysplasie, et inciter à poursuivre les investigations.

f - Dossiers de patientes qui présentent un HPV à haut risque oncogène associé à des biopsies normales ou de bas grade

Dans cette catégorie, on compte quatre patientes dont trois âgées de 25 à 28 ans, la dernière ayant 38 ans.

Les HPV détectés sont un HPV 16 pour deux patientes et un HPV 31 pour les deux autres.

- ☞ Deux dossiers correspondent à des résultats de biopsie vulvaire pratiquée lors d'un traitement par vaporisation laser cervical et vulvaire pour des lésions cervicales de dysplasie légère à moyenne en lien avec une infection virale HPV, sur frottis et biopsie, la détection HPV étant positive.

Pour un dossier, les biopsies de vulve sont revenues normales. Pour l'autre dossier, les résultats de la biopsie vulvaire montrent un micro-foyer parakérotosique condylomateux sans dysplasie.

La conduite à tenir proposée est un contrôle à trois mois, à six mois et à un an. Les contrôles colposcopiques, cytologiques sont tous revenus normaux.

- ☞ Un autre dossier correspond à des résultats de compléments d'examen pour une patiente adressée par son médecin traitant pour prise en charge d'une dysplasie moyenne, alors qu'elle a des antécédents de traitement par vaporisation laser pour des condylomes vulvaires.

Les résultats retrouvent une colposcopie anormale, un frottis avec une dysplasie moyenne avec doute sur une virose HPV, des biopsies avec des lésions de bas grade, une détection HPV positive.

Un traitement par laser est décidé avec un contrôle à trois mois puis à six mois. Les résultats cytologiques notent une discrète atypie cyto-nucléaire laissant toujours un doute sur une virose HPV.

- ☞ Le dernier dossier concerne une patiente adressée par son gynécologue pour prise en charge d'une dysplasie moyenne associée à des condylomes sur le frottis et les biopsies.

Le contrôle pratiqué au CHU montre une colposcopie anormale, des biopsies avec des discrètes atypies cyto-nucléaires posant le problème d'une infection virale à HPV, associées à des lésions CIN1, la détection HPV est positive pour HPV 16.

La conduite à tenir proposée est une vaporisation laser suivie d'un contrôle à un mois, à trois mois. Les résultats sont revenus normaux au niveau cytologique.

La conduite observée devant des frottis normaux associés à un HPV à haut risque oncogène est une surveillance cytologique, virologique à 6 mois puis annuellement. Celle constatée devant des frottis de bas grade associés à un HPV à haut risque oncogène est souvent un traitement par vaporisation laser suivie d'un contrôle à 3 mois, à 6 ou 9 mois, à 1 an puis annuellement.

2 - Etude de dossiers de patientes qui présentent un HPV négatif et une biopsie avec des lésions de haut grade

On compte six patientes dans cette catégorie, âgées pour cinq d'entre elles de 30 à 40 ans, la dernière ayant 23 ans.

- ☞ Un dossier correspond à une patiente adressée par son gynécologue pour prise en charge d'une virose cervicale.

Au CHU, à l'examen clinique, la colposcopie est anormale avec un zone acidophile épaisse et une zone iodo-négative, le frottis montre un aspect en faveur d'une lésion de bas grade dans un contexte d'infection HPV, mais la biopsie retrouve des lésions de dysplasie de haut grade, la détection HPV est négative.

La conduite à tenir proposée est une vaporisation laser cervicale suivie d'un contrôle à trois mois, puis à six mois, puis annuellement si tout est normal. Les contrôles cytologiques, colposcopiques et virologiques sont revenus normaux.

- ☞ Un dossier correspond à une patiente adressée par son médecin traitant pour prise en charge d'une dysplasie légère à modérée.

La colposcopie est anormale, les biopsies retrouvent des lésions de haut grade dans un contexte d'infection HPV, la détection HPV est négative. La conduite à tenir proposée est une conisation à l'anse de Fischer avec contrôles à trois mois, à six mois et à un an et si tout est normal un contrôle annuel.

Les contrôles colposcopiques, cytologiques et virologiques sont revenus normaux à chaque fois. Cependant, un prélèvement pour une recherche d'HPV a été faite lors de la conisation et s'est révélée positive pour l'HPV 16.

☞ Trois dossiers correspondent à des femmes enceintes

- ✓ Pour un dossier, le frottis a été fait à titre systématique en début de grossesse, montrant des lésions dysplasiques.

Le frottis est alors contrôlé trois mois après, la patiente ayant pratiqué une IVG entre temps : la colposcopie est anormale, le frottis ne montre pas de signe de virose ou de dysplasie, par contre les biopsies mettent en évidence des éléments en faveur d'un condylome et d'une dysplasie de haut grade, la détection HPV est négative.

Il est donc décidé de pratiquer une vaporisation laser avec contrôle à trois mois.

- ✓ Pour un autre dossier, la patiente a été adressée par son médecin traitant pour prise en charge de lésions dysplasiques découvertes sur le frottis alors qu'elle est enceinte.

La colposcopie est anormale, le frottis montre des atypies cytonucléaires en faveur d'une dysplasie.

Un autre contrôle cytologique est donc prévu pendant la grossesse, le frottis montre alors des lésions inflammatoires, une biopsie est pratiquée montrant des lésions CIN2 dans un contexte d'infection HPV, la recherche d'HPV par PCR est négative.

La conduite à tenir est une vaporisation laser du col après l'accouchement avec contrôle à trois mois, puis à six mois, puis annuellement.

- ✓ Le troisième dossier concerne également une patiente adressée par son médecin traitant pour prise en charge des lésions CIN2-3 découvertes sur un frottis, évoluant dans un contexte d'infection HPV, alors que la patiente est à 13 SA.

La colposcopie montre une zone acidophile, le frottis des cellules dysplasiques de haut grade CIN2, dans un contexte d'infection virale HPV, la biopsie confirmant ces résultats. La détection d'HPV par PCR est négative.

La conduite à tenir proposée est un nouveau contrôle au 6^{ème} mois de grossesse : si on découvre un CIN3, alors il est conseillé de faire un contrôle colposcopique et biopsique à ce moment ainsi qu'au 9^{ème} mois, puis de traiter la patiente après l'accouchement.

- ☞ Le dernier dossier concerne une patiente qui consulte pour métrorragies post-coïtales.

A l'examen, le col est ulcéré, saignant au contact avec une tumeur infiltrant tout l'ensemble de la lèvre postérieure. Le frottis montre un amas de cellules tumorales, les biopsies une infiltration massive du chorion par un carcinome peu différencié, infiltrant. La recherche d'HPV par PCR est négative.

La conduite proposée est un examen sous anesthésie générale pour le bilan d'extension, suivi d'un Wertheim après radio-chimiothérapie concomitante.

Un contrôle cytologique et biopsique au niveau de la cicatrice vaginale est pratiqué à six mois et est revenu normal. Un nouveau contrôle est préconisé six mois après.

Parmi ces six dossiers, on en constate cinq qui présentent des lésions dysplasiques dans un contexte d'infection virale HPV, soit sur le frottis, soit sur la biopsie ou sur les deux, alors que la détection par PCR d'HPV est restée négative.

Par contre, parmi ces cinq dossiers, la deuxième recherche d'HPV lors de la conisation est revenue positive, pour un dossier.

Même si la détection par PCR donne parfois de faux négatifs, l'association frottis-PCR, voire biopsie si besoin, indique par les anomalies cytologiques retrouvées, la présence de papillomavirus dans les lésions précancéreuses.

Sur les 6 dossiers, on en note 3 qui concernent des femmes enceintes, soit la moitié des patientes. Cette constatation incite à se demander s'il existe un lien entre la grossesse et le défaut de détection d'HPV.

V - ANALYSE

L'incidence du cancer du col utérin reste assez élevé en France, avec 60 % de la population seulement, à avoir accès à un dépistage (132).

L'objectif de santé publique est d'obtenir une réduction plus importante de l'incidence du cancer cervical par la mise en place d'un dépistage appliqué à toute la population féminine.

L'examen cytologique du frottis cervico-vaginal est la méthode traditionnelle utilisée dans le dépistage et la prévention du cancer du col utérin. Cependant, de nouvelles techniques apparaissent qui pourraient améliorer les résultats. Il s'agit de la détection de l'ADN du papillomavirus, qui comme nous l'avons déjà vu, est présent dans plus de 90 % des lésions épidermoïdes précancéreuses du col utérin (88,92,100,123). Des études ont montré qu'avec les techniques actuelles de biologie moléculaire, il était possible de retrouver une infection par HPV dans 99,7 % des tumeurs (123).

Une infection par HPV apparaît donc comme un marqueur puissant de carcinogenèse potentielle du col utérin.

Les infections à HPV sont les infections les plus courantes parmi les maladies sexuellement transmissibles et leur fréquence la plus élevée est observée chez les femmes jeunes (52,100,127).

L'incidence varie selon les âges : elle peut atteindre jusqu'à 50 % chez les femmes de moins de 30 ans, dans certaines études et descendre à moins de 5 % chez les femmes de plus de 60 ans (118) .

Dans notre étude, on constate également un taux élevé de détection des HPV à 69,2 % pour les femmes de moins de 20 ans, puis à 29,5 % pour les femmes de 21 à 35 ans. On note une très grande fréquence de l'infection à HPV chez les femmes très jeunes, chez qui elle représente surtout un marqueur d'activité sexuelle.

Seul un très faible pourcentage de ces infections génitales à HPV va aboutir à des lésions malignes, l'évolution naturelle normale étant la guérison.

Comme nous l'avons dit dans l'étude, les papillomavirus sont divisés en trois groupes, les HPV à haut risque oncogène de type 16,18, les HPV à risque intermédiaire et les HPV à bas risque oncogène de type 6,11 (72). La prépondérance des sous types de virus oncogènes varie selon le pays d'origine : en Europe, près de 70 % des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16, en Asie du Sud Est, on retrouve plutôt les HPV 18 avec une fréquence de 32 %, en Amérique du Nord et en Afrique, ce sont surtout les HPV 45 qui sont détectés dans 13 % des lésions malignes (91).

Dans notre étude, les papillomavirus les plus souvent observés sont les HPV à haut risque oncogène et notamment le HPV 16 avec un chiffre largement plus élevé que les autres.

Une partie de l'étude a comparé les résultats des examens cytologiques et virologiques. Elle a consisté à étudier les valeurs prédictives positives et négatives de la détection des HPV par rapport à l'examen cytologique. Elle montre que l'absence d'HPV a une très forte valeur prédictive négative vis-à-vis de la présence d'anomalies cytologiques.

Cependant, l'utilité, pour l'instant, d'un dépistage virologique avec la détection et le typage des HPV au niveau de la muqueuse cervico-vaginale semble à démontrer dans le cadre d'un dépistage primaire. En effet, la prévalence des infections à HPV étant très élevée chez la femme jeune alors que l'incidence du cancer est faible, la recherche du papillomavirus ne semble pas recommandée chez les femmes de moins de 30-35 ans.

Par contre, l'utilisation combinée d'un frottis cervico-vaginal et d'un test HPV serait souhaitable chez les femmes plus âgées. En effet, la positivité en HPV est le reflet le plus souvent d'un portage viral persistant qui augmente le risque de carcinogénèse. Ainsi, la persistance d'une infection HPV à haut risque oncogène est nécessaire pour le développement d'un CIN3 (74,92).

Des études ont montré que l'incubation moyenne entre l'infection et le carcinome in situ pour les femmes présentant un HPV 16 est de 7 à 12 ans. C'est pourquoi la persistance ou la récurrence des infections HPV à haut risque oncogène est associée à un risque très élevé de carcinome in situ du col utérin (129).

Une autre étude a également confirmé que l'effet carcinogène d'une infection HPV à haut risque oncogène (type 16, 18) était dépendant de la persistance de la présence de ce type viral spécifique (cf étude prosp. N° 1).

Dans notre étude, on note que la plus grande fréquence des HPV à haut risque oncogène se trouve chez les femmes âgées entre 31 et 40 ans (avec 81,25 %), ce qui conforte l'attitude qui serait d'associer le FCV et le test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes de plus de 30-35 ans, afin d'augmenter sa sensibilité (105).

Par contre, chez les femmes présentant un frottis normal et un test HPV négatif, le risque de développer une lésion de haut grade est quasi nul. L'intervalle de dépistage peut être allongé à 5 ans, voire plus (104,103).

Le typage HPV a été reconnu comme étant utile dans le dépistage secondaire en particulier dans le triage du frottis ASCUS. Il a été recommandé devant le coût de la prise en charge classique de ces frottis équivoques qui consiste en la répétition des frottis, une colposcopie associée à des biopsies (134,73,110,6).

Une proportion non négligeable de frottis classés ASCUS (5 à 10 %) peut en fait, correspondre à des lésions de haut grade (23, 73), mais seules les patientes ayant un HPV positif pourraient être reconvoquées pour une colposcopie immédiate, les patientes ayant un HPV négatif bénéficiant d'une simple surveillance cytologique annuelle.

Dans notre étude, on note un faible pourcentage d'ASCUS ce qui témoigne de la qualité de l'examen cytologique. La recherche des HPV sur les frottis ASCUS permet de détecter plus de 90 % des lésions de haut grade, or la moitié des femmes avec un frottis ASCUS aurait des HPV à haut risque oncogène, ce qui est observé dans notre étude. La valeur prédictive négative des tests HPV est supérieure à 95 % ainsi un HPV négatif serait en faveur d'une absence de lésions importantes du col utérin et donc permettrait d'éviter des examens inutiles dans les frottis ASCUS et de bas grade (54).

En effet, les frottis de bas grade cachent dans plus de 10 % des cas des lésions de haut grade qui nécessitent un traitement. Ainsi la recherche d'HPV oncogène permet de trier ces frottis.

Dans notre étude, 75 % des frottis de bas grade possèdent un HPV, dont plus de la moitié correspond à un HPV à haut risque oncogène.

Ainsi, un test HPV positif pour un HPV à haut risque oncogène lors d'un frottis de bas grade entraîne une colposcopie immédiate. Quand le test est négatif, une simple surveillance cytologique annuelle est préconisée.

Le typage viral est une technique très sensible, qui pourrait rattraper les faux négatifs du dépistage cytologique. Par contre, sa spécificité est moins bonne que celle du FCV, avec des faux positifs à 15 % pour l'HPV, alors qu'ils sont à 12 % pour la cytologie (67,126).

Cependant, la durée moyenne entre une infection HPV et un frottis anormal est de 7 à 12 ans : la recherche d'HPV oncogène pourrait ainsi se substituer au dépistage cytologique dans les régions manquant de cytologistes, le FCV n'étant alors fait qu'en cas de mise en évidence d'HPV oncogène. De nombreuses régions du monde n'ont un accès que très limité au dépistage du cancer du col utérin. Des études ont permis de montrer qu'un dépistage d'HPV oncogène sur des frottis auto-prélevés était moins spécifique mais aussi précis que le FCV traditionnel pour détecter des lésions de haut grade du col utérin chez les femmes de plus de 35 ans (128,32).

Une autre équipe a même fait une étude semblable en utilisant des tampons à la place de l'auto-prélèvement et est arrivé à la même conclusion (128).

Ces nouvelles approches de dépistage permettraient d'atteindre plus facilement la population de femmes à haut risque qui ne consultent pas, ou les patientes qui se trouvent dans des endroits où l'on n'a pas facilement accès à la cytologie.

L'implication des HPV dans la genèse des cancers du col de l'utérus a conduit de nombreuses équipes à s'intéresser à la vaccination anti-HPV.

Plusieurs équipes font actuellement des essais de vaccins anti-HPV. C'est le cas de Transgène qui a annoncé le début d'un essai clinique de phase II de son vaccin thérapeutique MVA-HPV-IL₂, pour le traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus à un stade CIN₂₋₃, au cours de l'année 2002. Son objectif est d'évaluer l'efficacité d'injections répétées du produit MVA-HPV-IL₂ par voie sous-cutanée et à deux doses différentes. Son but est de montrer les effets cliniques et histologiques du produit, mesurés par l'élimination des lésions CIN six semaines après le début du traitement.

Des essais cliniques de phase I, conduits aux Etats Unis et en Europe chez des patientes atteintes de lésions du col de l'utérus à différents stades, ont montré une bonne tolérance au produit et certaines réponses immunitaires contre le HPV ont déjà été observées.

Récemment, un essai clinique d'un vaccin anti-HPV16 a été tenté aux Etats Unis. Des femmes jeunes ont été incluses dans une étude en double aveugle : elles recevaient soit trois injections de placebo, soit trois injections à J.0, au deuxième puis au sixième mois, du vaccin à la dose de 40 microgrammes. Les résultats des détections des HPV16, pratiquées tous les six mois après la vaccination complète, pendant un an et demi, ont permis de constater une réduction de l'incidence des infections par HPV16 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales liées à l'HPV16. (62).

Un autre essai clinique a été conduit par l'équipe de Kaufmann. Il a consisté à pratiquer deux vaccinations avec le vaccin TA-HPV (un vaccin recombinant exprimant les formes modifiées des protéines E6 et E7 des HPV16 et 18), à quatre semaines d'intervalle, à des femmes présentant un stade Ib ou IIa d'une néoplasie cervicale, dans la classification de FIGO. Ce vaccin a été bien toléré par les patientes, avec juste parfois une légère irritation locale. Sur les 39 patientes, 8 ont développé une réponse spécifique contre le HPV après la première vaccination (56).

Dans la recherche vaccinale, on distingue comme nous venons de le voir, des essais de vaccins thérapeutiques basés sur l'induction d'une réponse immunitaire dirigée contre les cellules exprimant les oncoprotéines virales E6 et E7 présentes dans les cellules pré-invasives, mais aussi des essais de vaccins prophylactiques. Ces derniers sont basés sur la production d'antigènes vaccinaux et de vecteurs de gène par génie génétique, que soit les VLP, la culture des HPV étant impossible in vitro. Seulement ces vaccins prophylactiques devront contenir les VLP des principaux génotypes impliqués dans le cancer du col utérin et dans les lésions bénignes du tractus anogénital pour prévenir soit les cancers anogénitaux à HPV, soit les verrues génitales.

Cette vaccination prophylactique qui préviendrait le cancer du col utérin pourrait être efficace dans les pays en voie de développement où le dépistage des lésions précancéreuses ne se fait pratiquement pas et où la mortalité par cancer du col utérin est très élevée.

Des essais cliniques ont eu lieu sur des animaux. Ils ont montré que le vaccin prophylactique induisait une réponse immune à médiation cellulaire qui protégeait les animaux du papillomavirus.

Des essais de phase I ont mis en évidence une réponse fiable et immunogène cependant, il faudra attendre encore un peu pour obtenir des données plus précises (7).

De nombreux progrès ont été réalisés dans le développement des vaccins anti-HPV. Mais des incertitudes persistent. En ce qui concerne le vaccin prophylactique, les questions qui se posent sont les suivantes : Quels sujets vacciner? Quand les vacciner? Quels types d'HPV faut-il cibler? Quel degré d'immunité croisée est induite par les VLP de différents types viraux?

Il serait peut-être souhaitable de vacciner les personnes avant le début d'activité sexuelle. Si les lésions associées au papillomavirus sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, ceux-ci sont néanmoins des vecteurs de la transmission virale, faut-il donc aussi les vacciner?

CONCLUSION



Les maladies anogénitales à HPV représentent un véritable problème de santé publique, à l'échelle mondiale. En effet, elles apparaissent comme la plus fréquente des maladies sexuellement transmissibles (MST), et sont de plus, impliquées dans de nombreux processus de carcinogenèse au niveau du col utérin.

Il ne fait plus aucun doute à l'heure actuelle que le cancer cervical est d'abord précédé d'une infection génitale à HPV puis de lésions intra-épithéliales.

Afin d'augmenter la sensibilité du dépistage du cancer du col utérin, de nouvelles techniques de biologie moléculaire, qui permettent la mise en évidence de l'ADN des papillomavirus, sont sans cesse améliorées afin de pouvoir les utiliser en routine.

La recherche des HPV à haut risque oncogène a son intérêt dans le dépistage secondaire, pour le triage des frottis ASCUS voire des frottis de bas grade, qui cachent dans plus de 10% des cas des lésions de haut grade. Cette détection des HPV permettrait ainsi d'éviter le coût de la prise en charge classique de ces frottis équivoques.

En dépistage primaire, même si la recherche des HPV oncogènes pourrait être utile dans le rattrapage des faux négatifs du dépistage cytologique, en améliorant la sensibilité de mise en évidence d'une lésion de haut grade, elle entraînerait un surcoût du dépistage important. C'est pourquoi il serait souhaitable de pratiquer cette recherche chez les femmes de plus de 30 ans, porteuses d'un HPV oncogène, souvent de façon chronique, s'exposant ainsi au risque de carcinogenèse.

En revanche, la recherche d'HPV oncogène peut s'avérer intéressante dans les régions qui manquent de cytologistes : elle est alors utilisée à la place du dépistage cytologique de première intention, le frottis cervico-vaginal n'étant effectué qu'en cas de mise en évidence d'HPV oncogènes. L'autre avantage est de permettre un auto-prélèvement simplifié par les patientes en pratiquant un écouvillonnage vaginal sans spéculum.

Même si actuellement seul le dépistage des lésions précancéreuses devrait permettre la réduction du cancer du col utérin, dépistage dont la sensibilité peut être améliorée par la détection d'HPV, la perspective de vaccins laisse l'espoir d'un nouveau tournant dans la prise en charge des patientes.

En effet, les essais cliniques très prometteurs de vaccins thérapeutiques nous permettent de penser que bientôt ils pourront être utilisés en pratique, et pourront alors réduire l'incidence du cancer du col utérin.

La vaccination prophylactique qui préviendrait le cancer cervical, pourrait être utilisée dans les pays en voie de développement où le dépistage est pratiquement inexistant et où la mortalité par cancer du col utérin est très élevée.

Grâce à ces vaccins, on peut espérer, à long terme, une éradication de la maladie à HPV chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE



- 1.** Acladiou NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia(CIN). *Int J Cancer* 2002 ; 98:435-9.
- 2.** Andersson-Ellstrom A, Dillner J, Hagmar B, et al. No serological evidence for non-sexual spread of HPV 16. *Lancet* 1994 ; 344:1435.
- 3.** Ayres de Campos D, Nogueira A, Magalhaes F, et al. Inflammatory smears in cervicovaginal cytology. A finding meaning infection? *Acta Med Port* 1997 ; 10:637-41.
- 4.** Barrasso R, Poli F, Pouget F, Revuz J. Traitement des lésions génitales à papillomavirus. *Presse Méd* 1991 ; 20,25:1171-1175.
- 5.** Bernard B, Mouglin C, Madoz L, et al. Viral coinfections in human papillomavirus associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus. *Int J Cancer* 1992 ; 52:731-7.
- 6.** Bernard-Pearl L, Smith-McCune K. Controversies in the management of ASCUS and AGUS: two very different beasts. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001 ; 24:7-23.
- 7.** Berry JM, Palefsky JM. A review of human papillomavirus vaccines: from basic science to clinical trials. *Front Biosci* 2003 ; 8:S333-45.
- 8.** Billaudel S, Aillet G, Tardivel P, Lopes P, et al. Typing of papillomaviruses in cervical dysplasias. Its value in treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991 ; 20:941-945.
- 9.** Birley HDL, Hart CA, Stacey SN. Human papillomaviruses and the genital tract: old virus, new developments. *J Med Microbiol* 1995 ; 43:81-4.
- 10.** Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer(IBSCC)Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87:796-802.
- 11.** Bozzetti M, Nonnenmacher B, Mielzinska II, et al. Comparison between hybrid capture II and polymerase chain reaction results among women at low risk for cervical cancer. *Ann Epidemiol* 2000 ; 10:466.
- 12.** Brady CS, Duggan-Keen MF, Davidson JA, Varley JM, Stem PL. Human papillomavirus type 16 E6 variants in cervical carcinoma: relationship to host genetic factors and clinical parameters. *J Gen Virol* 1999 ; 80:3233-40 .
- 13.** Branca M, Migliore G, Giuliani ML, et al. Squamous intraepithelial lesions (SILs) and HPV associated changes in HIV infected women or at risk of HIV. DIA-NAIDS Cooperative Study Group. *Eur J Gynecol Oncol* 2000 ; 21:155-9.

- 14.** Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79:220-4.
- 15.** Burk RD, Ho GY, Beardsley L, et al. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996 ; 174:679-89.
- 16.** Butz K, Whitaker N, Denk C, Ulmann A, Geisen C, Hoppe-Seyler F. Induction of the p53-target gene GADD45 in HPV-positive cancer cells. *Oncogene* 1999 ; 18:2381-6.
- 17.** Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl cancer Inst* 2002 ; 94:1406-14.
- 18.** Ciuffo G; Innesso politico con filtrato di verruca vulsare. *G Ital Mal venerei* 1907 ; 15:12-7.
- 19.** Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: preliminary study on 1518 women. *Br j Cancer* 1999 ; 80:1306-11.
- 20.** Clavel C, Masure M, Putaud I, et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol* 1998 ; 51:737-740.
- 21.** Clavel C. protocole de suivi. *Spectra Biologie* 2000 ; 19(113).
- 22.** Coste-Burel M, Ferre-Aubineau V, Imbert-Marcille BM, et al. Typage des papillomavirus humains génitaux: détection du génome par amplification génique consensus et typage par hybridation en milieu liquide sur microplaque. *Immunoanalyse Biol Spécial* 1995 ; 10:307-311.
- 23.** Cox JT. Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings. *JAMA* 1999 ; 281:1645-47.
- 24.** Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *Aids* 1998 ; 12:1177-84.
- 25.** Dargent D. Cancer du col de l'utérus. Epidémiologie, anatomie pathologique, diagnostic, évolution, principes du traitement, dépistage. *Rev Prat* 1999 ; 49:1923-33.
- 26.** Darren R, Tate MD, Anderson MD. Recurrence of cervical dysplasia in the human immunodeficiency virus-seropositive patient. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97(4):S60.
- 27.** Dillner L, Fredriksson A, Persson E, et al. Antibodies against antigens in cervical secretions from condyloma patients. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31:192-7.

- 28.** Doorbar J, Ely S, Sterling J. Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 1991 ; 352:824-7.
- 29.** van Duin M, Snijders PJ, Vossen MT, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 E6 variants in relation to p53 codon 72 polymorphism genotypes in cervical carcinogenesis. *J Gen Viral* 2000 ; 81 Pt 2317-25.
- 30.** Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, Gissman L. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant tumors. *J Gen Virol* 1985 ; 66:1515-22.
- 31.** Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind the retinoblastoma gene product. *Science* 1989 ; 243:934-937.
- 32.** Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, Leonard YF, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the Pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002 ; 11:265-275.
- 33.** Edwards RP, Kuykendall K, Crowley-Norwick P, Partridge EE, Shingreton HM, Mestecky J. T lymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia. *Cancer* 1995 ; 76:1411-5.
- 34.** Elfgrén 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 ; 183:561-7.
- 35.** Elkas J, Farias-Eisner R. Cancer of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998 ; 10:47-50.
- 36.** Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995 ; 14:680-689.
- 37.** Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989 ; 74:950-4.
- 38.** Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet* 2002 ; 3:11-16.
- 39.** Ferrera A, Velema JP, Figueroa M, et al. Co-factors related to the causal relationship between human papillomavirus and invasive cervical cancer in Honduras. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29:817-25.
- 40.** Fillet-Durand AM, Huraux JM. Les différentes approches du diagnostic virologique et les prélèvements correspondants. *Rev Prat (Paris)* 1991 ; 41,4:293-301.

- 41.** French AL, Kirstein LM, Massad LS, et al. Association of vitamin A deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *J Infect Dis* 2000 ; 182:1084-9.
- 42.** Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92:1500-10.
- 43.** Fuchs PG, Pfister H. Transcription of papillomavirus genomes. *Intervirology* 1994 ; 37:159-67.
- 44.** Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, et al. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1998 ; 113:183-9.
- 45.** Goldstein SC, Byrne JC, Rabson AS. Human cytomegalovirus enhances bovine papillomavirus transformation in vitro. *J Med virol* 1987 ; 23:157-64.
- 46.** Greslin I, Mouglin C, Seilles E. Biologie des infections à papillomavirus. Réponse immunitaire. *Ann Biol Clin* 1998 ; 56:267-76.
- 47.** Hagensee ME. Infection with human papillomavirus: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2000 ; 2:18-24.
- 48.** Hakama M, Magnus K, Pettersson F, et al. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer in the Nordic countries. In : *Cancer Screening*. Miller AB, Chamberlain J, Day NE et al Eds. Cambridge: UICC Projects on evaluation of screening for cancer 1991 : 153-162.
- 49.** zur Hausen H, Meinhof W, Schreiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors : nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*- 1974 ; 13:650-6.
- 50.** Heard I, Tassie JM, Schmitz V, et al. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96:403-409.
- 51.** Herbst AL, Pickett KE, Follen M, et al. The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note. *Obstet Gynecol* 2001 ; 98:849-851.
- 52.** Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ; 338:423-8.
- 53.** Hutchinson ML, Insenstein LM, Goodman A, et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 101:215-219.

- 54.** Infantolino C, fabris P, Infantolino D, Biasin MR, Venza E, Tossiti G, Minucci D. Usefulness of human papillomavirus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in 314 cases. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 ; 93:71-75.
- 55.** Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, et al. Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000 ; 355:2189-93.
- 56.** Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM, Sommer H, Nuessler V, Schneider A, Adam M, et al. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus HPV 16 and HPV 18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8:3676-85.
- 57.** Kenneth F, Trofatter Jr. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. *Am J Med* 1997 ; 102:21-27.
- 58.** Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91:973-976.
- 59.** Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000 ; 82:1332-8.
- 60.** Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection, a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989 ; 261:737-743.
- 61.** Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997 ; 102:3-8.
- 62.** Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 ; 347:1645-51.
- 63.** Kruger-Kjaer S, van den Brule AJ, Svare EI, et al. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *Int J cancer* 1998 ; 76:613-9.
- 64.** Läära E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries : association with organised screening programmes. *Lancet* 1987 ; i:1247-1249.
- 65.** Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998 ; 48:6-29.
- 66.** Leiserowitz GS, Hall KS, Foster CA, et al. Detection of serological neutralizing antibodies against HPV 11 in patients with condyloma acuminata and cervical dysplasia using in vitro assay. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66:295-9.

- 67.** Levert M, Clavel C, Graesslin O, et al. Typage des papillomavirus humains dans les frottis cervicaux de routine. Résultats sur une série de 3778 patientes. *Gynecol Obstet Fertil* 2000 ; 28:22-28.
- 68.** Li J, Sun Y, Garen A. Immunization and immunotherapy for cancers involving infection by a human papillomavirus in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99:1632-6.
- 69.** Liaw KL, Glass AG, Manos MM et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91:95-60.
- 70.** Lie AK, Bjorge T, Helland A, Hagen B, Skjeldestad FE, Hagmar B, Thoresen S. Can human papillomavirus testing and vaccination prevent cervical cancer? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 ; 121:2947-51.
- 71.** Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. *Lancet* 2002 ; 360:228-229.
- 72.** Luostarinen T, af Geijersstam V, Bjorge T, et al. No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV 16 and HPV 6/11. *Int J Cancer* 1999 ; 80:818-22.
- 73.** Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999 ; 281:1605-1610.
- 74.** Mariëlle AE, Nobbenhuis MD, Jan MM, Walboomers PD, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999 ; 354:20-25.
- 75.** Martenne-Duplan J. Les condylomes: diagnostic et traitement. *Gynéco Obstét* 1992 ; 273:12-14.
- 76.** Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, et al. Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix. *Cancer* 1995 ; 76:1956-77.
- 77.** Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, et al. Liquid phase cytology in the primary screening for cervical cancer: a multicenter study. *Gynecol Obstet Fertil* 2001 ; 29:799-807.
- 78.** Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 ; 359:1085-92.
- 79.** Morris JDH, Eddleston AL, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995 ; 346:754-758.

- 80.** Mougin C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. Caractéristiques générales. *Ann Biol Clin* 1997 ; 55:553-63.
- 81.** Mougin C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. Leur rôle dans la carcinogenèse du col utérin. *Ann Biol Clin* 1998 ; 56:21-8.
- 82.** Mougin C, Dalstein V, Prétet JL, Gay , Schaal JP, Riethmuller D. Epidémiologie des infections cervicales à papillomavirus. *La Presse Médicale* 2001 ; 30:1017-23.
- 83.** Mougin C, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999 ; 29:13-20.
- 84.** Mougin C, Prétet JL, Dalstein V. Papillomavirus humains et cancer du col de l'utérus : place d'un test de biologie moléculaire dans le dépistage. *Spectra Biologie* 2001 ; 20(116):29-37.
- 85.** Mougin C, Riethmuller D, Gay C, et al. Cervical cancer screening: a french experience. 4th International Multidisciplinary Congress EUROGIN 2000, Global Challenge of Cervical Cancer Prevention, Paris, 5-9 avril 2000.
- 86.** Munoz N, Bosch FX. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997 ; 39:274-82.
- 87.** Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 ; 359:1093-1101.
- 88.** Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000 ; 19:1-5.
- 89.** Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ, et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res* 1990 ; 50:4670-2.
- 90.** Ngelangel C, Munoz N, Bosch FX, et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90:43-9.
- 91.** Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high risk HPV testing improves the current guidance on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasm. *Brit. J. Cancer* 2001 ; 84: 796-801.
- 92.** Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999 ; 354:20-25.
- 93.** Ozsaran AA, Ates T, Dikmen Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999 ; 20:127-30.

- 94.** Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91:226-36.
- 95.** Petry KU, bohmer G, Iftner T, Flemming P, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998; *gynecol Oncol* 1999 ; 75:427-31.
- 96.** Pim D, Collins M, Banks L. Human papillomavirus type 16 E5 gene stimulates the transforming activity of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992 ; 7:27-32.
- 97.** Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski 5, Syrjanen K, Syrjanen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174:694-9.
- 98.** Remsburg M, Coker AL, Bond S. Risk factors for HPV positivity in a cohort of women with LSIL. *International Papillomavirus Workshop. Queensland, 1996:79.*
- 99.** Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999 ; 8:157-164.
- 100.** Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ; 30:139-46.
- 101.** Rous P, Beard JW. Carcinomatous changes in virus-induced papillomas of the skin of the rabbit. *Proc Soc Exp Biol med* 1934 ; 32:578-80.
- 102.** Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, et al. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9:469-76.
- 103.** Rozendaal L, Walboomers JMM, Van Der Linden JC, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996 ; 68:766-769.
- 104.** Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, et al. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000 ; 53:606-11.
- 105.** Sasieni PD. Human papillomavirus screening and cervical cancer prevention. *J Am Med Assoc* 2000 ; 55:216-219.
- 106.** Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995 ; 76:1888-901.

- 107.** Schneider DL, Herrero R, Bratti C et al. Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high- risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180:290-8.
- 108.** Sebbelov AM, Davidson M, Kruger Kjaer S, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes in archival cervical cancer specimens from Alaska natives, Greenland natives and Danish Caucasians. *Microbes infect* 2000 ; 2:121-6.
- 109.** Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swamina-than R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc* 2000 ; 98:49-52.
- 110.** Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, et al. ASCUS rule out HSIL: cytologic features, histologic correlates and human papillomavirus detection. *Mod. Pathol.* 1999 ; 12:335-343.
- 111.** Sherris JD, Wells ES, Tsu VD, Bishop A. Cervical cancer in developing countries : a situation analysis. Seattle:Program for Appropriate Technology in health, 1993.
- 112.** Shin CH, Schorge JO, et al. Cytologic and biopsy finding leading to conization in adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100:271-76.
- 113.** Shope R. infectious papillomavirus of rabbits. *J Exp Med* 1933 ; 58:607-24.
- 114.** Sidney H, Mage G, Bruhat MA. Preinvasive lesions and their treatment. *Rev Prat* 1990 ; 40:12-18.
- 115.** Sigstad E, Lie AK, Luostarinen T, Dillner J, Jellum E, et al. A prospective study of the relationship between prediagnostic human papillomavirus seropositivity and HPV DNA in subsequent cervical carcinomas. *Br J Cancer* 2002 ; 87:175-80.
- 116.** Stanley M, Coleman N, Chamberst M. The host response to lesions induced by human papillomavirus. *Vaccine against virally induced cancers.* Wiley, chichester(Ciba foundation Symposium 187) 1994 ; 21-44.
- 117.** Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Curr Opin Mol Ther* 2002 ; 4:15-22.
- 118.** Stoler MH. HPV for cervical cancer screening: is the era of the molecular pap smear upon us? *J Histochem Cytochem* 2001 ; 49:1197-1198.
- 119.** Strauss MJ, Bunting H, Melnick JL. Virus-like particles and inclusion bodies in skin papillomas. *J invest Dermatol* 1950 ; 15:43 3-43.
- 120.** Syrjänen KJ, Kataja V, Yliskoski M, et al. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of Bethesda system. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79:675-681.

- 121.** Torrisi A, Del Mistro A, Onnis GL, et al. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV negative women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000 ; 21:168-72.
- 122.** Walboomers JM, Husman AM, Snijders PJ, et al. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995 ; 48:728-32.
- 123.** Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 ; 189:12-9.
- 124.** Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 341:1633-38.
- 125.** Wattré P. La biologie moléculaire au service de la virologie médicale quotidienne. Principes méthodologiques. *Ann Biol Clin* 1997 ; 55:25-31.
- 126.** Womack SD, Chirenje ZM, Blumenthal PD, Gaffikin L, McGrath JA, Chipato T, Ngwalle E, Shah KV. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Brit J Obstet Gynecol* 2000 ; 107:33-38.
- 127.** Woodman CBJ, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001 ; 357:1831-1836.
- 128.** Wrigth TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000 ; 283:81-86.
- 129.** Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sorensen P, Frisch M, Andersen P, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res* 2000 ; 60:6027-32.
- 130.** Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000 ; 355:2194-98.
- 131.** Zehbe I, Wilander E. Human papillomavirus infection and invasive cervical neoplasia: a study of prevalence and morphology. *J Pathol* 1997 ; 181:270-5.
- 132.** Le cancer en France: incidence et mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995. Réseau FRANCIM. Ministère de l'emploi et de la solidarité. 1vol:82-87.
- 133.** Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé. *Bull cancer* 2000 ; 87:245-252.

134. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: data from a randomized trial. The ALTS group J Natl Cancer Inst 2000 ; 92:397-401.

135. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1998 ; n°5.

NOM : AURAY

Prénoms : Anne

Titre de la Thèse : LES DIFFERENTS GENOTYPES DE PAPILOMAVIRUS
OU HPV ET DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

Résumé de la Thèse :

Les papillomavirus humains sont responsables de lésions cutanéomuqueuses très diverses. Si la plupart d'entre eux sont impliqués dans des lésions bénignes, certains tels que l'HPV 16, sont considérés comme l'agent étiologique du cancer du col utérin. Ces virus, transmis par voie sexuelle, sont trouvés dans la quasi totalité des tumeurs, qui sont responsables de 200 000 décès par an à travers le monde. La méthode actuellement de référence du dépistage du cancer du col utérin repose sur l'examen cytologique du frottis cervico-vaginal après coloration de Papanicolaou. Elle a permis une réduction du taux de mortalité de 50 à 80% dans les pays où a été mis en place un dépistage de masse organisé. Pourtant, l'incidence du cancer cervical reste malgré tout assez élevée. L'objectif de santé publique est donc d'obtenir une réduction plus importante de cette incidence en développant de nouvelles approches de dépistage grâce aux techniques de biologie moléculaire qui mettent en évidence l'ADN des papillomavirus dans les lésions. Notre étude a permis de montrer que la détection par PCR d'HPV à haut risque oncogène entraînait une meilleure prise en charge des patientes, surtout celles qui présentaient un frottis correspondant à l'observation de cellules atypiques de signification indéterminée, ces frottis se révélant être dans 5 à 10% des cas des lésions de haut grade. En attendant la mise au point d'un vaccin prophylactique, cette détection de l'HPV permettrait d'augmenter la sensibilité du dépistage, donc de réduire l'incidence du cancer cervical, et d'améliorer la prise en charge des femmes présentant des lésions précancéreuses. De nombreux essais cliniques, notamment de vaccins thérapeutiques ou de traitements par immunothérapie, sont actuellement en cours et les premiers résultats encourageants permettent d'espérer l'éradication du cancer du col utérin.

MOTS CLES : Papillomavirus – Cancer cervical – HPV16 – Dysplasie – Col utérin –
Dépistage – Vaccin

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,