

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Devenir des femmes de moins de 30 ans ayant
un test HPV positif et un frottis normal :

Quel intérêt du dépistage de l'infection à HPV avant
30 ans ?

PARIS Camille

Née le 11 décembre 1988

Directeur de mémoire : Dr Edouard VAUCEL

Promotion 2007-2012

SOMMAIRE

I.	Introduction	1
II.	Généralités.....	3
A.	Le cancer du col utérin	3
1.	Epidémiologie.....	3
2.	L'infection à Human Papillomavirus.....	5
3.	Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	9
B.	Le dépistage du cancer du col utérin.....	9
1.	Le frottis cervico-utérin.....	9
2.	Le test HPV	12
3.	La colposcopie.....	13
4.	Place de la vaccination contre l'HPV.....	14
5.	Pourquoi le test HPV n'est-il pas réalisé avant 30 ans ?	15
III.	Etude	17
A.	Objectif de l'étude.....	17
B.	Matériel et méthode.....	17
1.	Recueil des données.....	17
2.	Analyse statistique	18
C.	Résultats.....	18
1.	Description de la population étudiée	18
2.	Présence de facteurs de risque.....	20
3.	Résultats des frottis cervico-utérin réalisés.....	20
4.	Résultats des tests HPV réalisés.....	23

5.	Résultats croisés entre frottis cervico-utérin et HPV.....	26
6.	Résultats des biopsies réalisées	28
7.	Traitement réalisés.....	30
D.	Etude de cas cliniques.....	31
1.	Etude de cas n°1 : Mme L.	31
2.	Etude de cas n°2 : Mme E.....	31
IV.	Discussion	33
A.	Population étudiée.....	33
B.	Présence de facteurs de risque.....	33
C.	Antécédents gynécologiques des patientes.....	34
D.	Fréquence des anomalies cytologiques.....	35
E.	Influence de l'HPV.....	36
1.	Répartition des génotypes HPV dans notre étude.....	36
2.	Résultats croisés entre HPV et frottis cervico-utérins	38
F.	Etude des lésions histologiques retrouvées	38
G.	Traitement des lésions.....	39
V.	Place de la Sage-Femme	40
VI.	Conclusion	41

Bibliographie

Annexes

LEXIQUE

FCU : Frottis cervico-utérin

HPV : Human Papilloma Virus

LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) : Lésion intra-épithéliale de bas grade

HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) : Lésion intra-épithéliale de haut grade

ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) : Atypie malpighienne de signification indéterminée

ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL) : Atypie malpighienne ne pouvant exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade

AGC (Atypical glandular cells) : Cellules glandulaires atypiques

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

HPV BR : HPV à Bas Risque oncogène

HPV HR : HPV à Haut Risque oncogène

IST : Infection Sexuellement Transmissible

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IARC : International Agency for Research on Cancer

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

HSV2 : Herpès Simplex Virus de type 2

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) : Néoplasie intra-épithéliale cervical

HAS : Haute Autorité de Santé

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

PCR : Polymérase Chain Reaction

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

FDA : Food and Drug Administration

AMM : Autorisation de mise sur le marché

VPP : Valeur Prédictive Positive

I. Introduction

Encore aujourd'hui, le cancer du col utérin reste, malgré la diminution de son incidence grâce au dépistage par frottis cervico-utérin (FCU), le deuxième cancer de la femme dans le monde, avec plus de 500 000 nouveaux cas par an. En France, le dépistage par frottis classique a permis de diminuer le nombre annuel de cas de cancer du col de l'utérus de manière considérable en 40 ans. Alors qu'il s'agissait dans les années 1950 du premier cancer gynécologique, on dénombre aujourd'hui 3 400 nouveaux cas par an, mais encore plus de 1 000 décès.

Le dépistage actuel du cancer du col utérin est basé sur le frottis cervico-utérin. Cette stratégie a obtenu des résultats satisfaisants mais ces résultats stagnent actuellement à la fois par une insuffisance de la couverture (60% au mieux) et par les limites de la technique du frottis.

De nombreuses études ont permis de montrer que les HPV (Human Papilloma Virus) oncogènes sont les principaux facteurs de risque de développement de lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et de cancer du col de l'utérus.

Si la place du test HPV dans le dépistage secondaire est établie, sa place dans le dépistage primaire du cancer du col utérin reste encore à définir. Depuis quelques années, les moyens pour mettre en évidence les HPV ont considérablement progressé et sont devenus très sensibles, spécifiques et faciles à mettre en œuvre.

Le test HPV permet de différencier différentes populations de patientes : les patientes ayant un test HPV négatif et un frottis cervico-utérin normal, les patientes ayant un test HPV positif associé à un frottis cervico-utérin anormal, celles qui ont un test HPV négatif et un frottis anormal et les femmes ayant un test HPV positif et un frottis normal. C'est à ce dernier groupe de patientes que nous allons nous intéresser dans ce mémoire. En effet, certaines études ont rapporté que cette population avait un risque de développer une lésion de haut grade 116 fois plus élevé que les femmes sans infection HPV.

L'objectif de ce travail est d'étudier cette population de patientes en se limitant aux patientes de moins de 30 ans, âge en dessous duquel l'utilisation du test HPV est discutée.

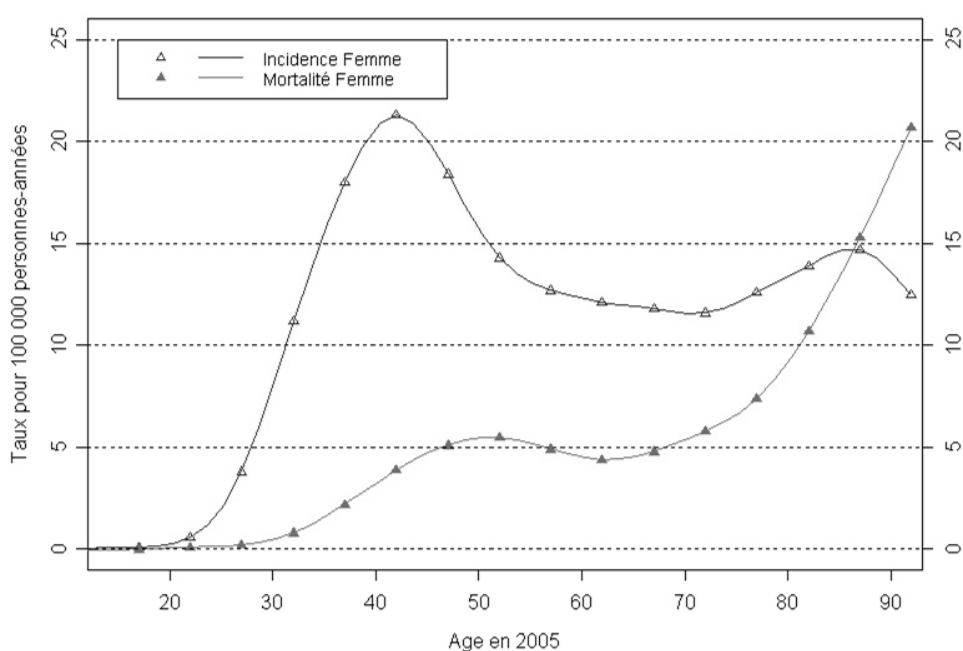
II. Généralités

A. Le cancer du col utérin

1. Epidémiologie [1]

Le cancer du col utérin est un problème majeur de santé publique : il est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde (+ de 500 000 femmes en 2005). 260 000 femmes en sont décédées en 2005 dont 95% dans les pays en développement dans lesquels le cancer du col utérin est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer dans la population générale. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés.

En France, le cancer du col est le 10^{ème} cancer chez la femme par sa fréquence (3068 cas en 2005) et le 9^{ème} quand on considère le taux d'incidence standardisé (7,1/100 000 femmes en 2005). En 2005, le cancer du col utérin est le 15^{ème} cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1067 décès, souvent chez des femmes encore jeunes, il constitue donc une préoccupation actuelle de santé publique.



**Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales)
– France (taux bruts) [2]**

La figure 1 présente les taux d'incidence et de mortalité des cancers du col utérin par âge estimés pour l'année 2005.

Le taux d'incidence du cancer du col utérin a diminué entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9 %. Dans le même temps, le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4 % par an. Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8 % et celle du taux de mortalité de 3,2 %.

Le pic d'incidence de la maladie se situe à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans (figure 1). Le risque cumulé de développer un cancer du col utérin avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance : 3,6 % chez les femmes nées en 1910 contre 0,6 % chez les femmes nées en 1950, grâce au dépistage.

La survie relative est de 75 % à 3 ans et de 70 % à 5 ans. Elle diminue avec l'âge : 82 % à 5 ans chez les femmes de 15-44 ans contre 38 % à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus.

Malgré les avancées techniques et médicales, le cancer du col invasif persiste. Plusieurs raisons ont été mises en évidence par une étude nationale française portant sur 524 cas de cancer invasifs observés en 2006 (soit 15% des cancers observés annuellement en France) :

- l'absence de dépistage : 24 % des patientes n'avaient jamais eu de frottis
- les recommandations non suivies : 43 % avaient des frottis irréguliers avec un intervalle toujours supérieur à 3 ans
- les limites de l'outil de dépistage : 27 % avaient un frottis rendu normal dans les 3 ans précédant le diagnostic
- le manque d'organisation du dépistage : 3 % n'avaient pas été revues après un frottis anormal
- le suivi insuffisant des états précancéreux traités : 3 % présentaient un cancer invasif malgré le traitement d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN).

2. L'infection à Human Papilloma Virus (HPV)

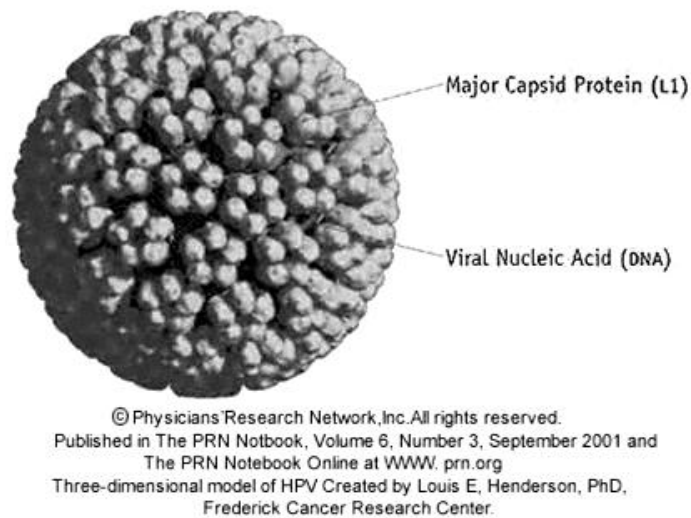


Figure 2 : Représentation en 3 dimensions du Papillomavirus humain

Plus de 99 % des cancers du col de l'utérus sont dus à l'HPV [3], d'où la notion de cancer viro-induit. L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin. Il est également logique de penser que les rares cancers HPV négatifs correspondent à la présence de types d'HPV encore inconnus ou non détectables.

Les Papilloma Virus sont des virus nus (sans enveloppe), de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des Papoviridae. Leur génome est constitué d'ADN double brin de 7900 paires de bases environ, dont 1 seul brin est codant. Il comporte deux régions codantes (E et L) et une région non codante de régularisation (URR). La région E comprend plusieurs cadres de lecture ouverts, de E1 à E7. Elle code pour des protéines non structurales impliquées dans la réplication, la transcription et la transformation cellulaire. Les principales sont les oncoprotéines virales E6 et E7.

A l'heure actuelle, 118 génotypes de Papilloma Virus ont été totalement séquencés sur un peu plus de 200 identifiés, parmi lesquels 96 Papilloma Virus Humains (HPV 1 à 96). Tous les Papilloma Virus se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque (BR) ou haut risque (HR)). Ils infectent les cellules germinales

de la couche basale des épithéliums malpighiens. Au niveau du col utérin, les HPV pénètrent dans les cellules basales de l'épithélium au niveau de la zone de jonction exo-endocol qui est particulièrement vulnérable à toutes sortes d'agressions.

L'infection par HPV se transmet le plus souvent par voie sexuelle. Elle est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale, avec les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Trichomonas vaginalis*. Elle est la première IST d'origine virale avant l'herpès génital. 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [1]. La transmission se fait en général lors des premiers rapports sexuels.

Environ quarante-cinq génotypes d'HPV peuvent infecter la sphère anogénitale. Seuls dix-huit sont considérés à haut risque oncogène pour le col utérin dont douze de façon bien établie. Parmi ceux-ci, huit génotypes (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col utérin. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers du col de l'utérus [3], c'est pourquoi ils ont été choisis comme cible pour les vaccins HPV. Ils ont également été classés agents carcinogènes par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'IARC (International Agency for Research on Cancer). L'impact de la charge virale sur le risque d'évolution des lésions cytologiques est probable mais reste en cours d'étude.

Une étude portant sur 3832 femmes entre 20 et 64 ans, réalisée au CHU d'Amiens, entre février 2000 et avril 2001 montrait qu'environ 14 % des femmes de la population étudiée étaient positives pour l'infection à HPV oncogènes. Il existait un pic de fréquence des HPV oncogènes entre 20 et 29 ans. Ces résultats sont en accord avec la plupart des études. [4]

La prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatifs par exemple) ne sont que partiellement efficaces car des lésions HPV peuvent se situer en dehors de la zone protégée. Cependant, l'utilisation du préservatif diminue de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV.

La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène est dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge avec

parfois un pic vers 45-49 ans. Cependant la prévalence varie selon l'âge entre les pays. En France, le pic de prévalence se situe autour de 20-24 ans [4].

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant pour développer un cancer : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [3]. Par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre douze et dix-huit mois d'intervalle. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. En moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [4].

Il existe différents cofacteurs favorisant la persistance de l'infection ou la carcinogénèse :

- les cofacteurs viraux : une infection par un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16), une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype.
- les facteurs environnementaux ou exogènes : l'utilisation au long cours (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif (>15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), en particulier à herpès simplex virus de type 2 (HSV2) ou à Chlamydia trachomatis, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes...).
- les facteurs endogènes : certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA. Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse

immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels).

Il n'a pas été mis en évidence un effet de la grossesse sur la persistance et la fréquence de l'infection à HPV [6].

Le cancer invasif du col utérin met en moyenne plus de 15 ans à se développer après une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène.

Deux publications récentes [7,8] montrent que durant la vie d'une femme, le risque de développer un cancer du col à la suite d'une exposition à HPV est évalué à 4 % dans les pays développés, 0,93 % en Europe et 0,77 % aux Etats-Unis.

3. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col utérin est une maladie d'évolution lente, habituellement précédé, pendant de nombreuses années, de lésions intra-épithéliales de gravité croissante : les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN, classées de 1 à 3, dont le traitement assure une guérison quasi-constante. Les CIN 1 régressent spontanément dans plus de 60% des cas en deux ans et ne justifient donc pas un traitement immédiat [5]. A l'opposé, les CIN 2-3 ont un potentiel de régression spontanée plus faible et exposent les patientes à un risque de progression vers un cancer infiltrant.

Les lésions (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), condylomes plans, CIN 1, atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) pour les plus communes) apparaissent en général un ou deux ans après le début de l'infection. C'est le portage persistant de l'HPV, et non pas l'infection en elle-même, qui représente le facteur de risque de progression lésionnelle [9].

Les options thérapeutiques peuvent aller, dans le cas de dysplasies légères, de la simple surveillance à la destruction de la lésion (vaporisation laser). Dans le cas des lésions sévères, le traitement est systématique. Les méthodes de résections (conisation) sont habituellement indiquées [13].

B. Le dépistage du cancer du col utérin aujourd'hui en France

1. Le frottis cervico-utérin (FCU)

En France, le dépistage du cancer du col n'est pas organisé. Il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme à consulter, en l'absence de symptômes, un médecin ou une sage-femme pour la réalisation de ce dépistage. De ce fait, il touche 55 à 60 % de la population féminine [10].

Le frottis cervico-utérin est un outil de dépistage des lésions cervicales basé sur l'observation des changements morphologiques des cellules de la zone de transformation du col utérin. Le compte rendu de cette description fait l'objet d'un consensus international régulièrement réactualisé : la classification de Bethesda (Annexe 1). Cette description dépend de la qualité du prélèvement et également de celle de la lecture.

Les performances du frottis conventionnel ont été analysées par l'Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 1998 sur des publications sélectionnées entre 1992 et 1998. La sensibilité pour le diagnostic de lésions CIN 2+ (CIN 2 et plus) varie de 32 à 73 % si le seuil de détection est une LSIL et entre 32 et 98 % si le seuil de détection est une HSIL. La spécificité varie de 40 à 83 % dans le premier cas et de 57 à 82 % dans le second cas. Il existe des limitations méthodologiques pour interpréter ces publications, en raison de la variabilité du matériel de prélèvement utilisé, l'absence de lecture indépendante systématique et la prise d'une biopsie dans un petit nombre de cas après un diagnostic de LSIL [11].

Pour pallier à cela, la cytologie en couche mince (appelé aussi frottis en milieu liquide) a été développée. Elle permet des lectures de meilleures qualités et automatisables, une meilleure appréciation qualitative et quantitative cellulaire, tout en supprimant les artefacts liés à la fixation et aux contaminations par la glaire, les bactéries et les globules rouges [12]. Il permet également l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV sans reconvoquer la patiente.

Pour permettre une bonne lecture du FCU et donc éviter les faux négatifs il est important de respecter un certain nombre de recommandations [13] :

- le FCU doit être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale ou d'infection, et si nécessaire après traitement œstrogénique chez la femme ménopausée.
- il est important d'expliquer à la patiente le but de l'examen et la technique, et de la rassurer
- il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant
- avant de faire le frottis, le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum
- le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol.

Pour un frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou), il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex-Brush® ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le matériel prélevé doit être étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement.

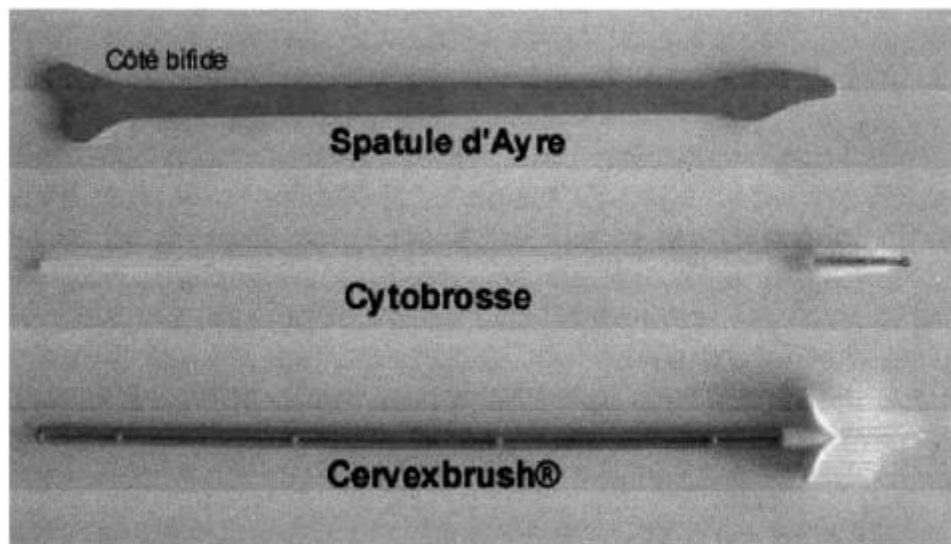


Photo 1: Matériel de prélèvement pour frottis cervico-utérin

Pour le frottis en milieu liquide, le prélèvement doit être fait avec le matériel adapté. Le matériel prélevé est ensuite mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. L'étalement n'est donc pas fait par le clinicien mais automatisé. Il peut être réalisé même en cas de saignement.

Pour tout frottis, la feuille de transmission doit être correctement remplie.

Le rythme préconisé de dépistage est de trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle entre 25 et 65 ans d'après les recommandations de l'HAS.

2. Le test HPV

Le test HPV est validé comme une des alternatives pour la prise en charge des anomalies cytologiques mineures (ASC-US) par l'ANAES. Dans le cas d'un frottis ASC-US, un test HPV négatif permettrait d'exclure un CIN2-3 alors qu'un test positif indique la réalisation d'une colposcopie. Concernant le suivi des patientes traitées pour un CIN 2-3, le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) a récemment recommandé l'introduction du test HPV dans le suivi de ces patientes.

La PCR (polymerase chain reaction) et la capture d'hybrides sont actuellement les meilleures techniques pour détecter l'ADN des HPV génitaux.

Le test HPV est reproductible et objectif, il supprime les erreurs humaines et la subjectivité associée à l'interprétation des FCU [14].

L'étude HART [15], réalisée entre 1998 et 2001 au Royaume-Uni sur 11 085 femmes de plus de 30 ans, a mis en évidence une sensibilité supérieure du test HPV par rapport au FCU (97,1 % contre 76,6 % pour le FCU, $p=0,002$). Par contre, la spécificité du test HPV était inférieure à celle du FCU dans la détection des CIN2+ (93,3 % contre 95,8 % pour le FCU, $p<0,0001$). Les auteurs concluent que le test HPV peut être utilisé dans le dépistage primaire des femmes de plus de 30 ans avec triage par le FCU. C'est-à-dire qu'en cas de test HPV positif, il est intéressant d'y associer un frottis cervico-utérin, ce qui permet d'avoir une sensibilité et une spécificité proche de 100 %. Dans le cas d'un test HPV négatif, il n'est pas nécessaire de faire un FCU car l'absence d'infection HPV est rassurante.

Une autre étude [16], réalisée au Canada entre 2002 et 2005 sur 10 154 femmes âgées de 30 à 69 ans, a mis en évidence une sensibilité du test HPV dans le dépistage des CIN2+ de 94,6 % contre 55,4 % pour le FCU. La spécificité du test HPV est, elle, de 94,1 %, contre 96,8 % pour le FCU. La sensibilité des 2 tests utilisés conjointement est de 100 % et la spécificité de 92,5 %.

La Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) a approuvé l'utilisation du test HPV en association au FCU dans le dépistage primaire du cancer du col : il est réservé aux femmes de plus de 30 ans et est réalisé tout les 3 ans en cas de résultats négatifs de la cytologie et du test HPV [17].

Pour permettre de dépister les patientes n'ayant pas de suivi gynécologique, des auto-prélèvements d'HPV ont été développés. Ces tests ont fait la preuve de leur efficacité. Une étude a été réalisée dans les Bouches du Rhône en 2010 à ce sujet [18]. L'objectif principal de l'étude a été de comparer, chez les femmes de 35 à 69 ans sans dépistage individuel et n'ayant pas répondu à une première invitation au frottis, la participation à l'auto-prélèvement vaginal à domicile à celle d'une seconde invitation au frottis. L'étude concerne une population de 9334 femmes âgées de 35 à 69 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervical depuis plus de deux ans et n'ayant pas répondu à une première invitation par courrier. Ces femmes ont été divisées en deux groupes par tirage au sort, un groupe recevant une seconde invitation à réaliser un frottis ($n=4\,934$) et un groupe recevant une invitation à faire à domicile un auto-prélèvement vaginal pour recherche d'HPV HR ($n=4\,400$). Le résultat de cette étude a été que les femmes de 35 à 69 ans répondent dans 7,2 % des cas à une seconde invitation au frottis et participent significativement plus ($p < 0,001$), soit dans 26,4 % des cas, à l'auto-prélèvement vaginal. La qualité des auto-prélèvements vaginaux est satisfaisante à tout âge (taux de non interprétables=1,4 %) [IC à 95 % = 0,65 % ; 2,15 %] et non altérée par l'envoi postal au laboratoire.

3. La colposcopie

La colposcopie est l'examen du col utérin à l'aide d'une loupe binoculaire. Après avoir exposé le col à l'aide d'un spéculum, on étudie son aspect. Un col normal

est rose et homogène. 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 des cellules. Pour un col normal, l'apparence de l'épithélium malpighien n'est pas modifiée. La muqueuse endocervicale, composée de cellules glandulaires, blanchit légèrement.

Le deuxième temps de la coloscopie consiste à appliquer du Lugol, qui est une solution iodée, sur le col : le test de Schiller. Il révèle la présence de glycogène dans les cellules épithéliales. Quand le col est normal, l'épithélium malpighien est iodopositif, il se colore en brun. L'épithélium cylindrique normal est lui iodonégatif.

La colposcopie permet de localiser des lésions suspectes et de diriger la biopsie nécessaire pour pratiquer l'analyse histologique. Elle permet également d'apprécier la gravité des lésions. Elle est réalisée par le gynécologue.

4. Place de la vaccination contre le HPV

Les cancers du col utérin étant à 99 % liés à une infection par le HPV, deux vaccins ont fait l'objet de développement clinique :

- le Gardasil® : un vaccin tétravalent dirigé contre les types 16, 18, 6 et 11 (ces deux derniers étant responsables de 90 % des condylomes acuminés et d'environ 20 % des CIN 1) ;
- le Cervarix® : vaccin bivalent contre les types 16 et 18 utilisant un adjuvant (ASO4) susceptible de stabiliser les pseudoparticules virales et d'induire un taux d'anticorps plus élevé avec de plus faibles quantités d'antigènes.

Les essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo ont conclu [10] :

- à une efficacité proche de 100 % des vaccins en terme de protection chez les patientes n'ayant jamais été en contact avec l'HPV vis-à-vis des lésions précancéreuses cervicales (épithéliales et glandulaires) et

vulvaires liées à l'HPV 16 et 18 et vis-à-vis des condylomes acuminés liés à l'HPV 6 et 11 pour le vaccin quadrivalent.

- à la nécessité de renforcer les politiques de dépistage : la protection en intention de traiter vis-à-vis des lésions cervicales tous types confondus (c'est-à-dire incluant les autres types d'HPV à haut risque) n'est que de 27% chez les patientes naïves et de 18 % chez toutes les patientes (incluant celles déjà infectées).
- à une possible efficacité chez les patientes anciennes infectées guéries (sérologie positive et PCR négative) sous réserve que cela soit confirmé sur un plus grand nombre de cas.
- à l'absence d'efficacité chez les femmes préalablement infectées : protection partielle des infectées récentes et nulle des infectées persistantes, chez qui la vaccination ne modifie pas la clairance virale des HPV 16 et 18 et des autres HPV par rapport au groupe témoin.

Les recommandations françaises vis-à-vis de la vaccination sont de vacciner les jeunes filles de 14 ans afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection par l'HPV et les jeunes filles et femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. Elles préconisent également le maintien du dépistage cytologique et de l'information vis-à-vis de la contraception et des infections sexuellement transmissibles. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été étendues aux tranches d'âges 9-26 ans pour le Gardasil® et 10-25 ans pour le Cervarix®, quelle que soit l'ancienneté de la vie sexuelle étant donné le faible risque (0,5%) de co-infection par HPV 16 et HPV 18 à un moment donné.

Les deux vaccins sont remboursés à 65 % par la sécurité sociale dans le cadre des recommandations depuis 2008.

5. Pourquoi le test HPV n'est il pas réalisé avant 30 ans ?

La prévalence de l'HPV est variable selon l'âge. Une étude réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens et chez les gynécologues libéraux de

Picardie entre 2000 et 2001 à étudié la fréquence du portage d'HPV dans la population tout venant pendant un an. Un test HPV a été réalisé chez 3832 femmes âgées de 20 à 62 ans venant pour un frottis. Cette étude met en évidence un pic de fréquence entre 25 et 29 ans. 19,4% de cette tranche d'âge est porteuse d'HPV [4].

La prévalence de l'HPV est maximale avant 30 ans avec près de 30 % des femmes infectées et décroît ensuite avec l'âge. De la même manière, la prévalence de l'infection à HPV à haut risque est maximale avant 30 ans. Chez les femmes de 20 à 24 ans et de 24 à 29 ans, elle est respectivement de 13 et 17 % et chute ensuite à 2,5-3,9 % après 30 ans [19].

Koliopoulos et al. observent une augmentation de la sensibilité du test HPV à 94,8 % (IC à 95 % : 90,9-98,7) lorsqu'il est utilisé en dépistage primaire chez les femmes de plus de 30 ans alors que la spécificité n'était que très peu modifiée par l'âge [20].

Paradoxalement Cuzick et al. n'ont pas observé d'influence nette de l'âge sur la sensibilité du test HPV en dépistage primaire, mais rapportent une spécificité légèrement augmentée à 93,3 % (IC à 95 % : 92,9-93,6) chez les femmes de plus de 35 ans contre 90,7 % (IC à 95 % : 90,4-91,1) tout âge confondu [21]. Les travaux de Cuzick ont établi la différence de pertinence entre détection d'HPV et frottis : si la sensibilité du portage d'HPV est excellente, la spécificité plus faible peut conduire à des explorations inutiles chez les femmes jeunes. Le taux d'incidence du cancer du col et de l'utérus est faible avant 26 ans (<5/100 000 versus 20/100 000 à 40 ans).

Les résultats de l'essai randomisé publié par Mayrand et al. confirment les performances du test HPV en dépistage primaire appliqué tout particulièrement chez les femmes de plus de 30 ans [16]. Après trente ans la prévalence est plus faible, et le taux de faux positifs diminue (augmentation de la Valeur Prédictive Positive (VPP)). C'est aussi après l'âge de trente ans que l'on retrouve le plus d'infection persistante ayant des conséquences cyto-histologiques. Le pic de lésions CIN 2 et CIN 3 serait vers 30 ans. La pertinence du test HPV est donc surtout intéressante après 30 ans [15].

C'est parce que l'infection à HPV est fréquente et sans réelle signification prouvée avant 30 ans que le test HPV dans cette tranche d'âge n'est pas réalisé car peu discriminant. Par contre, après 30 ans, la signification clinique d'un test HPV positif

devient plus importante. C'est pour cette raison qu'on privilégie son utilisation après 30 ans.

III. Etude

A. Objectif de l'étude :

L'objectif de l'étude est d'évaluer le devenir du portage HPV et l'apparition d'éventuelles anomalies du frottis cervico-utérin chez des femmes de 17 à 30 ans qui présentaient un test HPV positif associé à un frottis cervico-utérin normal. Le but est d'étudier l'utilité d'un test HPV réalisé chez des patientes de moins de 30 ans, ne présentant pas d'anomalies cytologiques et donc en dehors des recommandations pour l'instant établies pour le test HPV.

B. Matériel et méthode :

1. Recueil des données

Les dossiers de quarante-deux patientes de moins de 30 ans ont été étudiés. Ces quarante-deux patientes ont été dépistées pour le HPV entre 2000 et 2006 dans le cadre d'une étude réalisée au CHU de Nantes dans le service de consultation de gynécologie [22]. Des frottis avaient été collectés chez des femmes n'ayant pas eu de dépistage du cancer du col dans les trois dernières années. Le frottis a été réalisé avec une spatule d'Ayre et une cytobrosse. Les femmes ayant eu un dépistage dans les trois dernières années n'ont pas été dépistées sauf en cas de signes cliniques : par exemple une inflammation ou des métrorragies. Le test HPV a été réalisé en systématique chez toutes les femmes participant à l'étude. Les échantillons ont été prélevés avec un écouvillon ou un Bactopic® puis mis dans 1 ml de solution saline stérile tamponnée et transférés au laboratoire pour analyse de l'HPV. La détection et le génotypage de l'HPV a été réalisé par PCR.

Les échantillons cytologiques ont été classés conformément à la classification de Bethesda 2001 comme suit : Normal, ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL. Lorsque plusieurs échantillons cytologiques étaient disponibles pour une seule femme, la plus péjorative était conservée pour l'analyse. Les prélèvements histologiques (biopsie et conisation)

ont été classés conformément à la classification de Richart soit : normal, CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS (Carcinome in situ).

L'étude réalisée est une étude descriptive rétrospective.

2. Analyse statistique

La saisie a été réalisée avec le logiciel EPIDATA ENTRY et l'analyse avec EPIDATA Analysis, Microsoft Excel et SPSS 20.0. Les pourcentages ont été comparés avec le test du Chi deux ou de Fisher selon les effectifs. Les moyennes ont été comparées avec le test de t de Student ou de Kruskal Wallis selon les effectifs.

La présence d'anomalie du FCU a été étudiée en fonction du temps (délai en mois de la dernière visite avec frottis) avec une fonction de survie (1-survie), chaque positivité du FCU entraîne une ascension de la courbe. Les courbes de survies ont été réalisées grâce à la loi de Kaplan-Meier.

Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log Rank en fonction du risque HPV, selon l'âge de la femme, l'existence de condylomes, d'une biopsie, de laser et conisation. Les variables étant liées entre elles un modèle de Cox a été utilisé comme analyse multivariée.

C. Résultats

1. Description de la population étudiée

Au total, quarante-deux dossiers ont été analysés. La moyenne d'âge à l'inclusion était de 23,84 ans (écart-type : 3,64 ; min-max : 17 - 29,7 ans ; médiane : 24,1). Dans notre population, quatre patientes étaient mineures à l'inclusion. Le graphique ci-dessous (figure 3) représente la répartition des âges des patientes par classes de cinq ans.

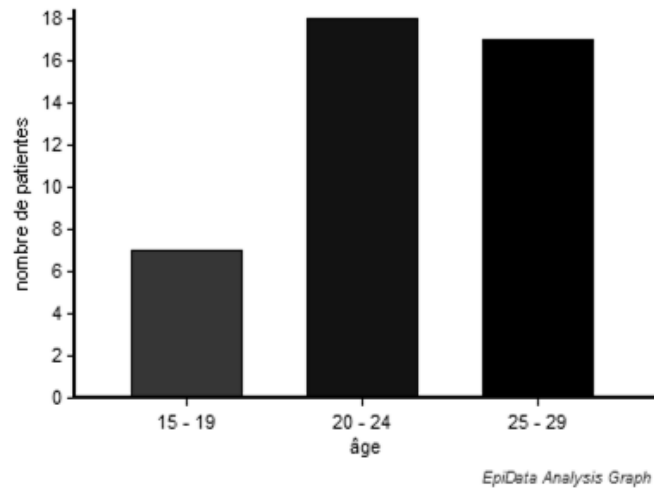


Figure 3: répartition du nombre de patiente par classe de 5 ans

La figure 4 représente les différentes années d'inclusion des patientes.

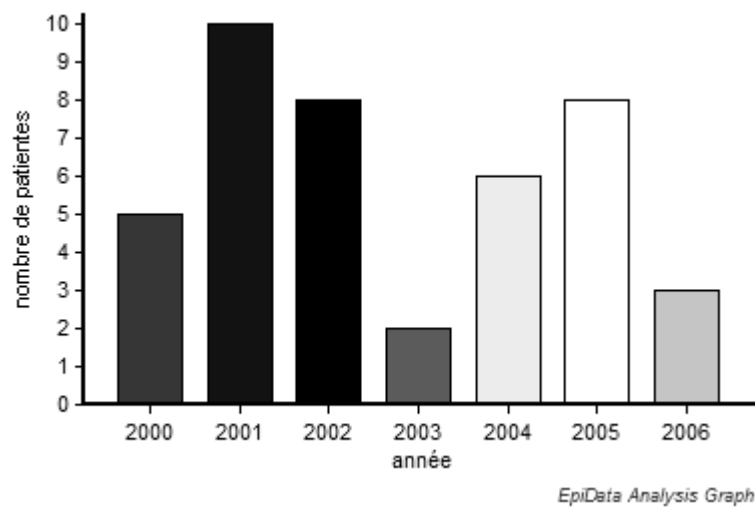


Figure 4: Nombre de patiente par années d'inclusion

Les patientes avaient en moyenne 0,6 enfants à l'inclusion (écart-type : 0,93 ; min-max : 0 – 4).

Le délai moyen de suivi dans notre étude est de 53,36 mois (écart type : 40,99 ; min-max : 0 - 126 mois ; médiane : 53,5).

2. Présence de facteurs de risque

Sur les quarante-deux patientes de l'analyse, deux étaient séropositives pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) soit 4,8 % de la population étudiée. Une patiente sur les quarante-deux avait un antécédent d'herpès génital.

Vingt-trois patientes (54,8 %) ont déclaré fumer à l'inclusion et pour deux patientes nous n'avions pas l'information. Les renseignements contenus dans les dossiers ne nous ont pas permis de calculer la consommation en paquets-année.

Treize patientes (31 %) avaient eu un antécédent de frottis LSIL et une avait eu un antécédent de frottis ASC-US au cours de leur suivi gynécologique antérieur.

Cinq patientes avaient un antécédent de test HPV positif. Trois de ces patientes avaient un HPV 16 (HR), les deux autres avaient respectivement un HPV 53 (probablement HR) et un HPV 59 (HR).

Neuf patientes avaient eu une biopsie au cours de leur suivi gynécologique précédant l'inclusion dans l'étude. La biopsie était revenue normale pour une patiente, avait mis en évidence un CIN 1 pour six d'entre elles, un CIN 2 pour une d'elles et un CIN 3 pour une autre femme.

Six patientes avaient déjà été traitées par laser et une par conisation.

Neuf patientes avaient un antécédent de condylomes vulvaires soit 21,4 % de notre population.

3. Résultats des frottis cervico-utérin réalisés

Au cours de l'étude, 104 frottis cervico-utérin ont été réalisés après le premier frottis réalisé à l'inclusion (FCU normal). Sur ces 104 frottis, 84 (80,8 %) étaient normaux, 10 ont été classés en LSIL (9,6 %), 7 étaient classés ASC-US (6,7 %), 1 mettait en évidence une lésion HSIL (lésion intra-épithéliale de haut grade) (≈ 1 %), 1 une lésion ASC-H (≈ 1 %) et un frottis montrait une lésion autre (AGC) (≈ 1 %). Dans ces résultats, plusieurs frottis anormaux peuvent appartenir à une même patiente (figure 5).

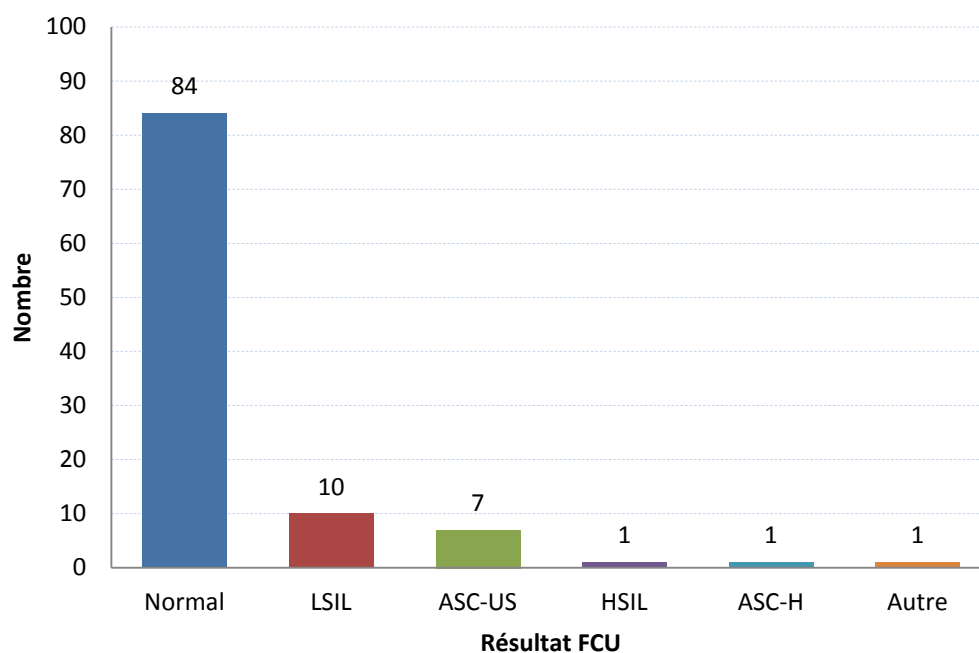


Figure 5: Résultats des frottis réalisés au cours de l'étude

Vingt-sept patientes (64,28 %) sur les quarante-deux de notre étude n'ont eu aucune anomalie cytologique pendant tout leur suivi. Sur les quinze autres patientes, sept ont présenté comme anomalie la plus importante une lésion LSIL, six patientes une lésion de type ASC-US, une patiente une lésion HSIL et une patiente une lésion de type ASC-H (figure 6).

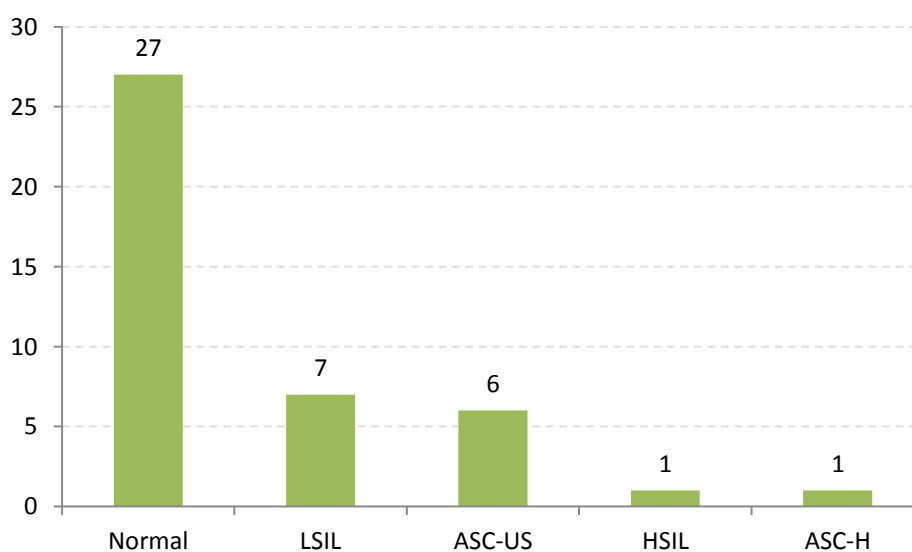


Figure 6: Anomalies cytologiques les plus importantes des patientes au cours de l'étude

Délai d'apparition en mois de l'anomalie					
Résultat FCU	Moyenne	N	Ecart-type	Min	Max
LSIL	30,28	7	32,50	4	100
ASC-US	23,50	6	14,69	9	40
HSIL	10	1	NC	NC	NC
ASC-H	114	1	NC	NC	NC
t de Student : 0,32					

Tableau 1 : Délai d'apparition en mois de l'anomalie cytologique la plus importante (NC : non calculable)

Le délai d'apparition moyen d'une lésion LSIL dans notre étude est de 30,28 mois et celui d'une lésion ASC-US et de 23,50 mois. En raison de trop faibles effectifs, nous ne pouvons calculer le délai d'apparition moyen des lésions HSIL et ASC-H. Ces données ne sont pas significatives.

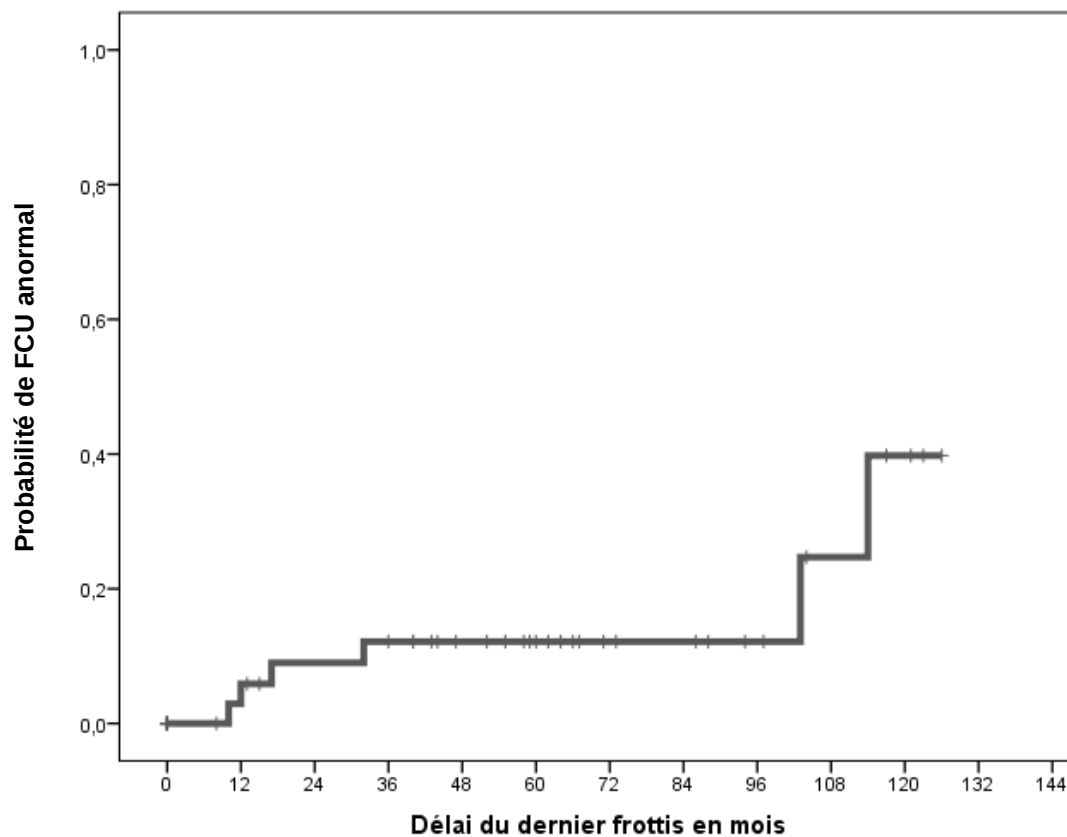


Figure 7: Courbe de survie représentant la probabilité d'avoir un FCU anormal en fonction du temps

Cette courbe de survie (figure 7) représente l'évolution du nombre de frottis présentant des anomalies en fonction du temps. Dans notre étude, d'après la courbe de survie, la probabilité d'avoir des anomalies cytologiques au frottis (toutes anomalies confondues) est de 17 % au bout de cinq ans et de 43 % au bout de dix ans. A noter que de nombreuses données sont censurées (représentées par les croix sur la courbe) car les patientes sont perdues de vue (une censure survient lorsqu'on arrête de suivre un patient avant la survenue de l'événement).

4. Résultats des tests HPV réalisés

Pendant l'étude, cinquante-huit tests HPV ont été réalisés. Ils ont permis de dépister quatorze HPV à bas risque (24,1 %) et trente-neuf HPV à haut risque (67,2 %). Cinq tests HPV sont revenus positifs mais dont le génotype ou le risque n'ont pas pu être évalués.

Le délai moyen entre deux test HPV dans notre étude est de 22,12 mois (min-max : 1 - 66 ; écart-type : 16,13).

Quatre tests HPV ont montré une co-infection (6,89 %). Ces co-infections étaient des co-infections entre HPV 6 (BR) et 31(HR), HPV 16 (HR) et 53 (probablement HR), HPV 16 (HR) et 84 (BR) et HPV 33 (HR) et 53 (probablement HR).

Le génotype le plus fréquemment retrouvé, sur la totalité des HPV, est l'HPV 16 (32,1 %), génotype à haut risque carcinogénique, puis en deuxième position l'HPV 66 (13,2 %) également à haut risque. Viennent ensuite l'HPV 18 (HR), l'HPV 6 (BR) et l'HPV 33 (HR) chacun dans 7,5 % des cas. La figure 8 illustre cette répartition.

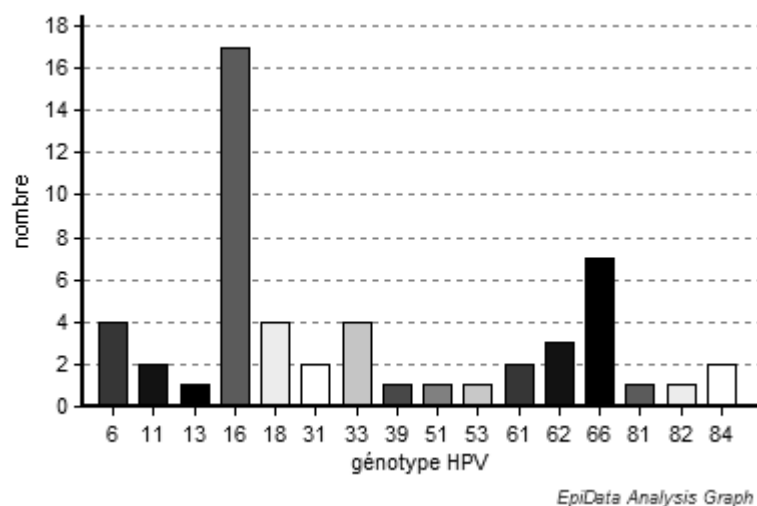


Figure 8: Distribution des génotypes HPV

Les HPV à haut risque les plus souvent retrouvés sont l'HPV 16 (43,6 %), l'HPV 66 (17,9 %), et les HPV 18 (10,3 %) et 33 (10,3 %) (Figure 9).

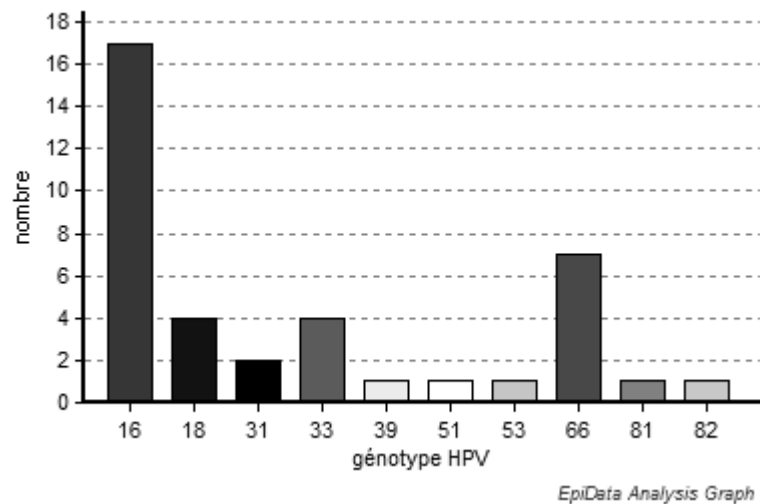


Figure 9: Répartition des génotypes des HPV à haut risque

Les HPV à bas risque les plus souvent retrouvés sont l'HPV 6 (28,6 %) et l'HPV 62 (21,4 %). Viennent ensuite les HPV 11, 61 et 84 (respectivement 14,3 %), et finalement l'HPV 13 (7,1 %) (Figure 10).

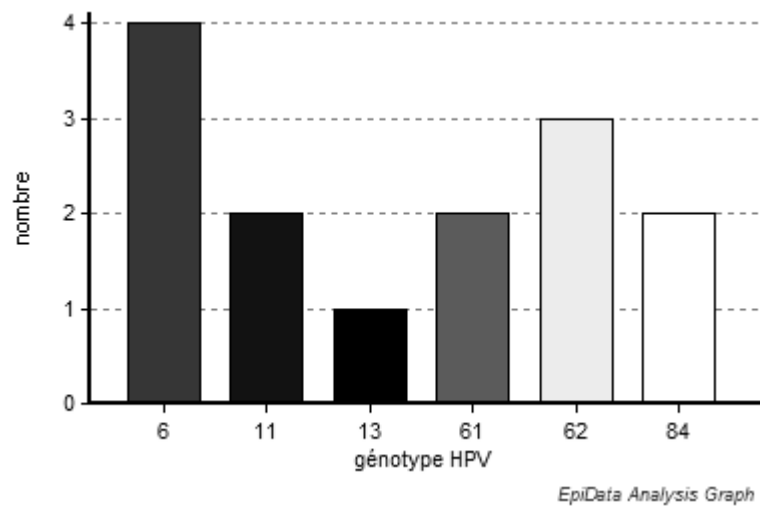


Figure 10: Répartition des génotypes des HPV à bas risque

5. Résultats croisés entre HPV et frottis cervico-utérin

Résultat FCU	Nombre	Type HPV	Haut risque	Bas risque	Risque inconnu	Total
Normal	27	6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 39, 61, 62, 66, 81, 82, 84, ?	16	8	3	27
LSIL	7	6, 11, 16, 18, 53, 62	4	3	0	7
ASC-US	6	16, 18, 51, 62, ?	4	1	1	6
HSIL	1	16	1	0	0	1
ASC-H	1	?	0	0	1	1
Total	42		25	12	5	42

Tableau 2 : Résultats des FCU et types d'HPV associés

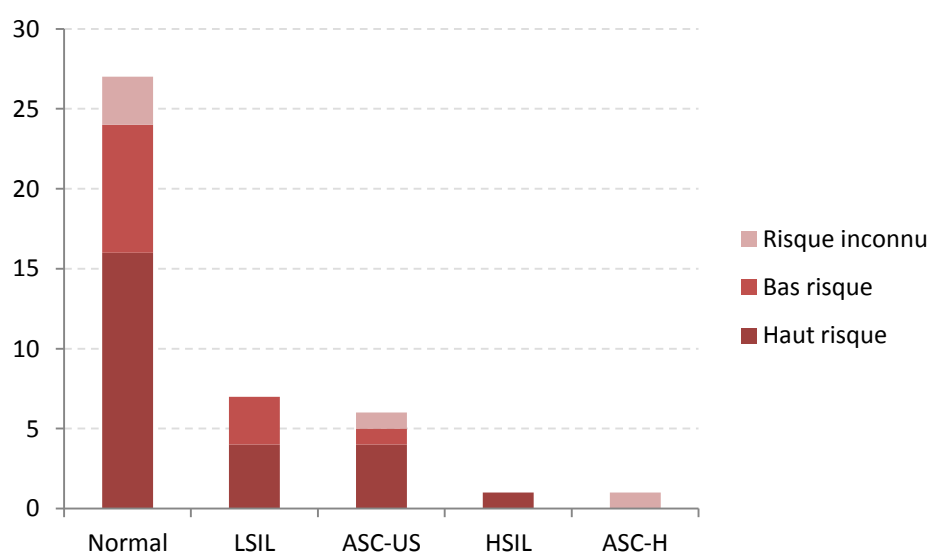


Figure 11: Répartition des types d'HPV selon les résultats des FCU

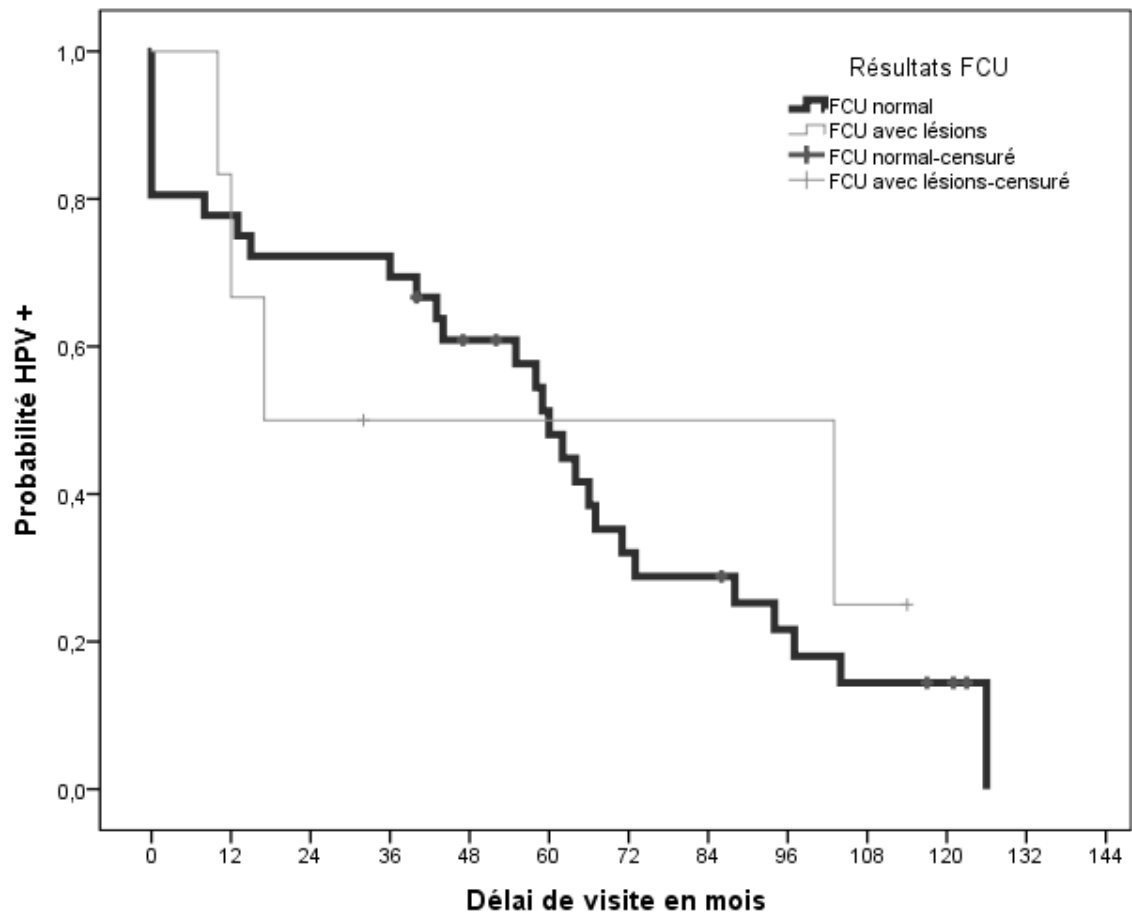


Figure 12: Clairance de l'HPV dans le temps en fonction du résultat du FCU

Courbe de survie représentant le délai de clairance de l'HPV en fonction du résultat du frottis. La courbe au tracé épais représente les patientes qui avaient un frottis normal à la fin du suivi et la courbe 2 les femmes qui avaient un frottis anormal (LSIL, ASC-US, ASC-H, HSIL). Ces résultats ne sont pas significatifs ($p=0,77$).

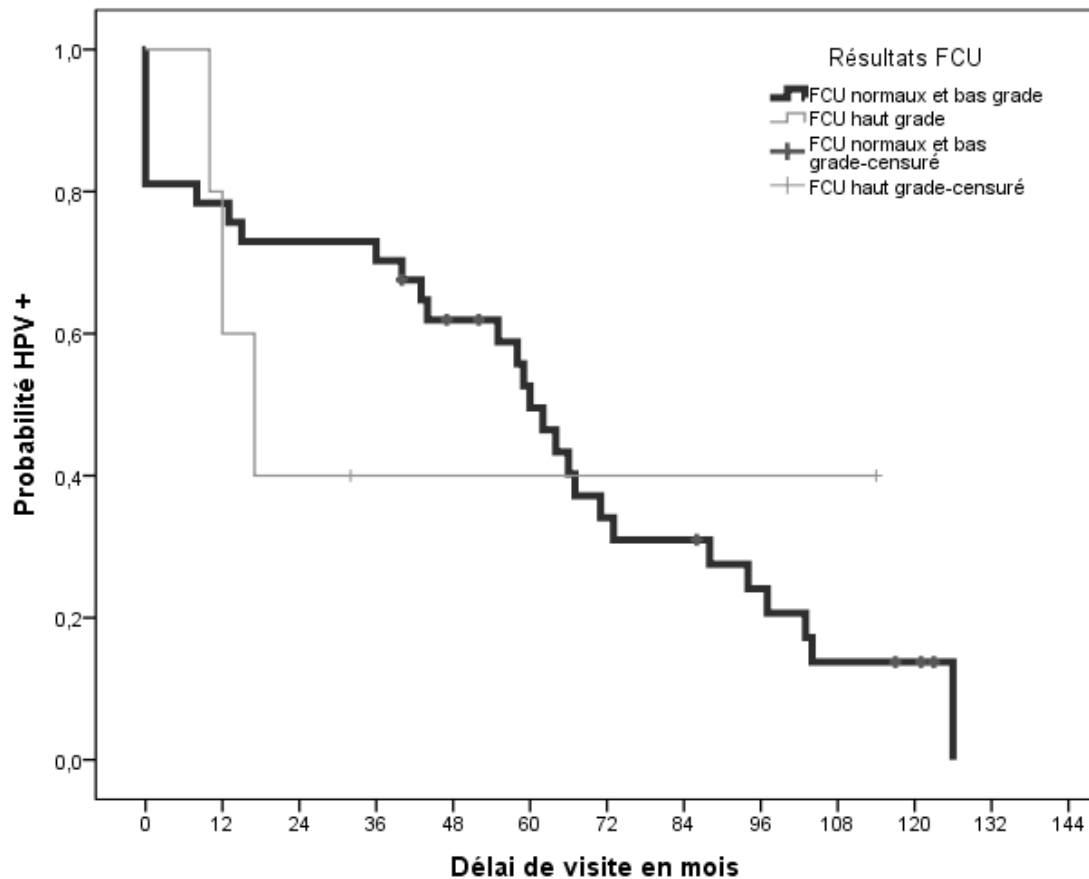


Figure 13: Courbe de survie présentant la probabilité dans le temps que le test HPV soit positif en fonction du résultat du frottis

Cette courbe de survie (figure 13) représente la probabilité d'avoir un HPV positif en fonction du résultat du frottis et du temps. La courbe en trait épais représente les frottis normaux et LSIL, la courbe en trait fin représente les frottis présentant des anomalies HSIL, ASC-US et ASC-H. Ces résultats ne sont pas significatifs ($p=0,98$).

6. Résultats des biopsies réalisées

Vingt-neuf biopsies ont été réalisées au cours du suivi qui a fait suite à l'inclusion (figure 14). Douze d'entre elles (41,4 %) sont revenues normales, onze (37,9 %) ont montré un CIN1, trois (10,3 %) ont montré un CIN2 et trois (10,3 %) un CIN3. La même patiente peut avoir eu plusieurs biopsies. Par exemple, deux résultats CIN 2 et un résultat CIN 3 proviennent de la même patiente.

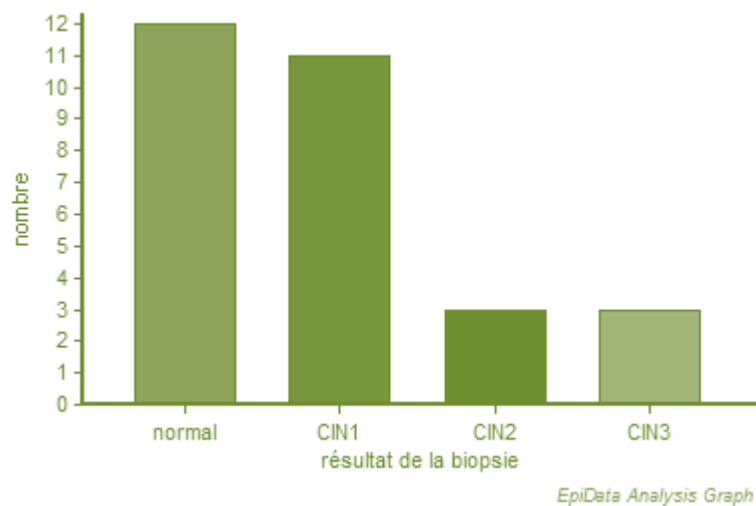


Figure 14: Résultats des biopsies réalisées au cours du suivi

Sur les trois prélèvements étiquetés CIN 3, un provient d'une patiente séropositive pour le VIH.

Sur ces vingt-neuf biopsies, dix-neuf ont été associé à un test HPV au cours du prélèvement. Dix-sept tests HPV sont revenus positifs. Dix montraient un HPV à haut risque et sept à bas risque.

Quinze patientes ont eut au moins une biopsie. Le tableau 3 ci-dessous met en relation les résultats des biopsies de ces patientes et le résultat du test HPV réalisé à l'inclusion.

Résultat biopsie	n	Résultat HPV			Génotype HPV HR
		HR	BR	Inconnu	
Normal	5	4	1	0	16, 33, 82
CIN 1	6	1	5	0	53
CIN 2	1	1	0	0	16
CIN 3	3	2	0	1	16
Total	15				

Tableau 3 : Tableau croisé entre les résultats des biopsies et les résultats des tests HPV à l'inclusion.

Les biopsies étaient réalisées en moyenne 23,26 mois après l'inclusion (écart-type : 40,85 ; min-max : 0 - 125 ; médiane : 9).

7. Traitements réalisés

Dix vaporisations laser ont été réalisées au cours du suivi chez huit patientes (19 % de la population initiale), ainsi que trois conisations chez trois patientes différentes (7,14 % de la population initiale).

En moyenne le laser (première vaporisation) était réalisé après 6,43 mois de suivi (écart-type : 9,6 ; min-max : 0-24 ; médiane : 1) chez des patientes ayant en majorité un CIN 1. Les conisations ont été réalisées à 12, 37 et 127 mois de suivi chez des patientes ayant un CIN 3 dans tous les cas. Sur ces trois patientes, deux avaient un HPV 16 à l'inclusion. Le troisième HPV était de type indéterminé.

D. Etudes de cas cliniques

Nous avons étudié plus en détail deux dossiers de patientes afin d'illustrer notre propos. Il s'agit de deux des patientes ayant déclaré une lésion CIN 3 au cours de leur suivi.

1. Etude de cas n° 1 : Mme L

Mme L est une patiente 2^{ème} geste nullipare âgée de 22 ans au moment de l'inclusion. Sa sérologie HIV est négative et elle fume. Elle n'a pas d'antécédents d'herpès ou de condylomes.

Elle consulte pour la première fois au CHU de Nantes le 18/09/02. Le frottis réalisé ce jour là est normal, le test HPV est positif à HPV 16 (HR). La patiente reprend ensuite un suivi chez son médecin traitant.

Un frottis réalisé le 29/07/03 montre une lésion HSIL. Une biopsie prélevée le jour même montre une lésion de type CIN3. Une conisation est réalisée le 11/09/03, l'analyse histologique du prélèvement confirme le CIN3.

Un nouveau frottis est fait 9 mois après la conisation. Il montre une lésion LSIL. Un frottis de contrôle est réalisé deux mois plus tard, il ne montre pas d'anomalies ainsi que la biopsie réalisée un mois plus tard.

Un suivi annuel sera ensuite réalisé, les frottis seront tous normaux.

2. Etude de cas n°2 : Mme E

Mme E est une patiente 3^{ème} geste 2^{ème} pare, âgée de 24 ans au moment de l'inclusion. Elle est séropositive pour le VIH, ne fume pas et n'a pas d'antécédents d'herpès ou de condylomes.

Au niveau de son suivi gynécologique, elle a comme antécédent un frottis LSIL en mars 2002 au cours de sa 3^{ème} grossesse. En 2004, la patiente a bénéficié d'un test HPV se révélant positif à HPV 16 (HR). Une biopsie réalisée la même année a montré la présence d'un CIN 1.

Elle consulte pour la première fois au CHU le 25/08/04. Un test HPV ainsi qu'un frottis cervico-utérin sont réalisés ce jour là. Le test HPV montre une infection à HPV 16 (haut risque) et le frottis est normal.

La patiente revient le 14/06/07 après une quatrième grossesse. Le test HPV réalisé lors de la consultation est, encore une fois, positif à HPV 16 (HR) et le frottis montre une lésion LSIL.

Une biopsie est réalisée le 31/07/07. Elle met en évidence une lésion CIN 3 et un test HPV réalisé ce jour là montre une persistance de l'infection à HPV 16.

Une conisation est prévue le 2/10/07. Un FCU réalisé dans l'intervalle est normal. L'analyse histologique de la conisation montre un CIN 3.

Deux frottis de contrôle réalisés huit mois et dix-sept mois plus tard sont normaux.

IV. Discussion

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, réalisée sur les dossiers de quarante-deux patientes de moins de 30 ans, présentant à l'inclusion un frottis cervico-utérin normal associé à un test HPV positif. Le suivi des femmes ayant un frottis normal, mais un HPV positif n'a été que peu étudié, bien que ce sous-groupe de patientes soit particulièrement intéressant, tant d'un point de vue théorique que pratique. En effet, Rozendaal et al. ont rapporté que cette population avait un risque de développer une lésion de haut grade 116 fois plus élevé que les femmes sans infection HPV [23].

A. Population étudiée

Dans notre étude, quarante-deux dossiers ont été analysés ce qui est un très petit effectif. La durée moyenne de suivi des patientes était de 53,35 mois ce qui est plutôt long.

B. Présence de facteurs de risques

Une seule patiente de notre étude avait un antécédent d'herpès (soit 2,38 % de la population). Nous n'avons donc pas pu étudier de façon significative l'influence de l'HSV2 sur l'infection à HPV, ce critère étant pourtant cité comme facteur de risque de l'infection HPV.

Vingt-trois patientes (54,8 %) ont déclaré fumer à l'inclusion et pour deux patientes nous n'avons pas l'information. Ce chiffre est légèrement supérieur à la moyenne de consommation des femmes de 15 à 35 ans en France (43,5%) [31]. Les informations contenues dans les dossiers ne nous ont pas permis de calculer la consommation en paquets-année. De plus, la plupart du temps, le statut tabacologique

des patientes n'était renseigné qu'une fois au cours du suivi. Nous ne pouvions donc pas connaître la consommation, la notion d'arrêt ou non, etc... En raison de ces biais trop importants et de notre population trop faible, nous n'avons pu étudier l'influence du tabac sur l'évolution de l'infection à HPV et des anomalies cervicales éventuelles.

Dans notre étude, deux patientes sont séropositives pour le VIH ce qui est un facteur de risque important d'infection persistante à HPV et, à terme, de cancer du col de l'utérus. La particulière sensibilité de ces populations à l'HPV, est due en partie à l'immunodépression causée par le VIH. Un des cas cliniques rapporté dans ce mémoire s'intéresse à une patiente HIV positives. Chez les deux patientes séropositives pour le VIH, il existe une infection persistante à HPV à haut risque, et chez une des deux patientes il y a également une co-infection avec un HPV à bas risque. Des anomalies cytologiques et histologiques persistantes sont également présentes chez les deux patientes, malgré les traitements par vaporisations laser et conisations. Il apparaît donc important de dépister ces patientes par le test HPV de façon précoce, avant même l'apparition d'anomalies cytologiques ou histologiques afin de sensibiliser ces patientes à un suivi régulier, notamment en cas de test HPV montrant une infection à HPV à haut risque, pour ne pas perdre de temps dans la prise en charge de ces anomalies.

C. Antécédents gynécologiques des patientes

Treize patientes (31 %) avaient un antécédent de frottis LSIL et une avait un antécédent de frottis ASC-US au cours de leur suivi gynécologique antérieur. Neuf patientes avaient eu une biopsie au cours de leur suivi gynécologique précédant l'inclusion dans l'étude. La biopsie était revenue normale pour une patiente, avait mis en évidence un CIN 1 pour six patientes, un CIN 2 pour une patiente et un CIN 3 pour une autre. Certaines patientes étaient envoyées au CHU suite à ces anomalies. Cela amène un biais de recrutement à notre étude car nos patientes n'ont donc pas été recrutées au hasard dans la population générale.

De même, cinq patientes avaient un antécédent de test HPV positif. Trois de ces patientes avaient un HPV 16 (HR), les deux autres avaient respectivement un HPV 53 (probablement HR) et un HPV 59 (HR). Nous ne savons pas si l'infection avait disparu

avant l'inclusion. Cela apporte donc un biais chez certaines patientes vis-à-vis de la persistance de l'HPV que nous avons pu calculer.

Neuf patientes avaient un antécédent de condylomes vulvaires soit 21,4 % de notre population. Ce taux est très supérieur à la prévalence des condylomes observée en France, dans la population générale sexuellement active, qui est de 1 %. La présence de cette différence peut être expliquée par la sélection de notre population qui ne comporte que des femmes ayant un test HPV positif dont 24,1 % sont des HPV à bas risque, notamment impliqués dans l'apparition des condylomes vulvaires. Cette différence peut également venir du fait que tous les tests HPV initiaux de cette étude n'ont pas été réalisés dans le cadre d'un dépistage primaire et que certaines patientes incluses dans l'étude étaient adressées par leur médecin traitant ou gynécologue pour cette raison.

D. Fréquences des anomalies cytologiques

Dans notre étude, 108 frottis ont été réalisés au cours du suivi des patientes. On retrouvait 80,8 % (n=84) de frottis normaux, 9,6 % (n=10) étaient classés en LSIL, 6,7 % (n=7) étaient classés ASC-US, environ 1 % (n=1) mettaient en évidence une lésion HSIL, environ 1 % (n=1) une lésion ASC-H et environ 1 % (n=1) montraient une lésion autre (AGC). Dans l'étude réalisée par Boman et al [24] au CHRU de Lille entre 1997 et 2000 chez 18 045 femmes, les frottis de dépistages se répartissaient 90,28 % de FCU normaux, 4,15 % d'ASC-US, 2,6 % de LSIL et 0,77 % de HSIL. Ces chiffres étaient retrouvés chez des patientes de la population générale, de tous âges, et n'ayant pas été testées pour l'HPV, ce qui peut expliquer les différences de résultats. Il n'a pas été retrouvé d'étude ayant évaluée une population de femmes de moins de 30 ans ayant toutes un test HPV positif permettant une comparaison des résultats des frottis.

Vingt-sept patientes (64,28 %) sur les quarante-deux de notre étude n'ont eu aucune anomalie cytologique pendant tout leur suivi. Sur les quinze autres patientes, sept ont présenté comme anomalie la plus importante une lésion LSIL, six patientes une lésion de type ASC-US, une patiente une lésion HSIL et une autre une lésion de type ASC-H. Donc sur les quarante-deux patientes, deux seulement (4,76 %) ont eu un frottis mettant

en évidence une lésion de haut-grade ou probablement haut grade. Ces chiffres sont plus faibles que ceux retrouvés dans l'étude de Clavel et al [25], réalisée au CHU de Reims entre 1997 et 2001 chez 7932 femmes, chez qui 22,7 % des patientes avec un frottis normal et un test HPV négatif à l'inclusion développent une lésion HSIL en cas d'infection persistante à HPV. Cette différence peut s'expliquer par la très faible taille de la population étudiée dans notre étude et par le fait que dans notre étude, en raison du faible nombre de tests HPV réalisés dans le suivi, nous ne savons pas si l'infection à HPV est persistante, s'il y a clairance, ou réinfection. De plus, contrairement à la notre, la population étudiée par Clavel est constituée de femmes de tous âges.

Le délai d'apparition moyen d'une lésion LSIL dans notre étude est de 30,28 mois et celui d'une lésion ASC-US et de 23,5 mois. En raison de trop faible effectifs, nous ne pouvons calculer le délai d'apparition moyen des lésions HSIL et ASC-H et donc comparer ces résultats à la littérature. Ces données ne sont pas significatives.

Dans notre étude, d'après la courbe de survie (figure 7), la probabilité d'avoir des anomalies cytologiques au frottis (toutes anomalies confondues) est de 17 % au bout de cinq ans et de 43 % au bout de dix ans. A noter que de nombreuses données sont censurées (représentées par les croix sur la courbe) car les patientes sont perdues de vue (une censure survient lorsque l'on arrête de suivre un patient avant la survenue de l'événement). Dans notre étude, les courbes de survies sont difficilement interprétables car beaucoup de patientes n'ont pas eu de deuxième test HPV de réalisé ou sont perdues de vue rapidement, avant qu'un test HPV n'ait pu être refait.

E. Influence de l'HPV

1. Répartition des génotypes HPV dans notre étude

6,89 % des tests HPV réalisés au cours de l'étude montrait une co-infection. Ce chiffre est plus faible que ceux retrouvés dans la littérature : 20 % [26,27].

Dans notre étude, le génotype le plus fréquemment retrouvé, sur la totalité des HPV, est l'HPV 16 (32,1 %), génotype à haut risque carcinogénique, puis en deuxième

position l'HPV 66 (13,2 %) également à haut risque. Viennent ensuite l'HPV 18 (HR), l'HPV 6 (BR) et l'HPV 33 (BR) chacun dans 7,5 % des cas.

Les HPV à haut risque les plus souvent retrouvés sont l'HPV 16 (43,6 %), l'HPV 66 (17,9 %), et les HPV 18 (10,3 %) et 33 (10,3 %).

Les HPV à bas risque les plus souvent retrouvés sont l'HPV 6 (28,6 %) et l'HPV 62 (21,4 %). Viennent ensuite les HPV 11, 61 et 84 (respectivement 14,3 %), et finalement l'HPV 13 (7,1 %).

Les cinq plus courants types d'HPV retrouvés chez les femmes dans le monde sont l'HPV 16, l'HPV 18, HPV 31, l'HPV 58 et l'HPV 52, représentant 50% de l'ensemble des infections à HPV. Le type le plus commun d'HPV est l'HPV 16, avec une prévalence de 2,5 % dans la population générale, suivie par l'HPV 18 (0,9 %) [28].

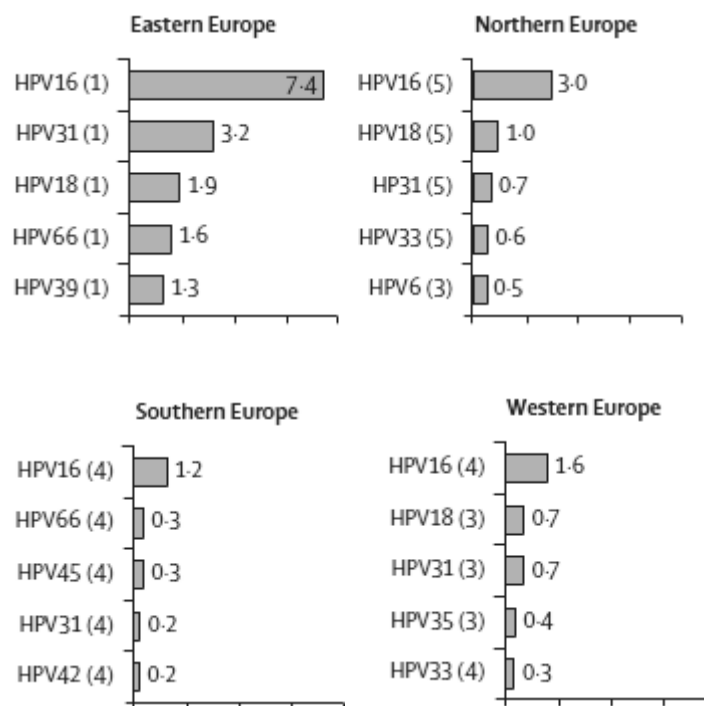


Figure 15: Classement des cinq types d'HPV les plus fréquents chez les femmes avec une cytologie normale en Europe. Les données sont basées sur les méta-analyses de 48 études. Chaque estimation a été pondérée par le nombre de femmes testées pour chaque type d'HPV. Nombre d'études incluses entre parenthèses. [28]

Il n'a pas été possible de calculer la clairance de l'HPV pour notre étude car trop peu de tests HPV ont été réalisés en suivi, et le délai entre deux tests est très variable. Le délai moyen entre deux test HPV dans notre étude est de 22,12 mois (min-max : 1-66 ; écart-type : 16,13). Les résultats n'étaient donc pas interprétables.

2. Résultats croisés entre HPV et frottis cervico-utérin

Dans notre étude, la majorité des résultats de frottis anormaux sont associés à un test HPV positif à HPV à haut risque à l'inclusion ce qui est en accord avec la littérature [29].

Les résultats de la courbe de survie (figure 12) représentant le délai de clairance de l'HPV en fonction du résultat du frottis ne sont pas significatifs. Les résultats obtenus sont en désaccord avec la littérature. Cette différence de résultat peut venir de la taille trop restreinte de notre effectif et aussi d'un nombre de perdu de vue trop important. Il en est de même pour la courbe de survie représentant la probabilité d'avoir un HPV positif en fonction du résultat du frottis et du temps.

F. Etude des lésions histologiques retrouvées

Vingt-neuf biopsies ont été réalisées au cours du suivi qui a fait suite à l'inclusion.

Sur les trois prélèvements étiquetés CIN 3, un provient d'une patiente séropositive pour le VIH.

Quinze patientes ont eut au moins une biopsie. Les biopsies étaient réalisées en moyenne 23,26 mois après l'inclusion. Les biopsies réalisées à l'inclusion sont dues au fait que certaines patientes étaient adressées par un médecin pour un suivi de lésions préexistantes, ce qui cause un biais dans notre étude car il ne s'agit donc pas d'un dépistage primaire.

Dans notre étude, sur les six biopsies CIN 2 et CIN 3, quatre étaient associées à un HPV 16 au moment de la biopsie, une patiente avait eu un test HPV montrant un

HPV 16 au cours de son suivi et une avait eu un HPV indéterminé pendant son suivi. Soit une prévalence de l'HPV 16 de 83,3 % pour les lésions de haut grade de cette étude. Ces chiffres se rapprochent des chiffres retrouvés dans l'étude EDITH réalisée dans treize centres hospitaliers français en 2005 [30]. Dans cette étude, les génotypes d'HPV identifiés chez les patientes ayant un CIN 2-3 sont les HPV 16 (62 %), suivis des HPV 31 (15 %), 33 (12 %), 52 (9 %), 51 (8 %), 58 (7 %), 35 et 18 (4 %).

Donc sur onze biopsies mettant en évidence des anomalies histologiques et qui ont été associées à un test HPV positif, sept étaient associées à un HPV à haut risque soit 63,6 %.

G. Traitement des lésions

Dix vaporisations laser ont été réalisées au cours du suivi chez huit patientes (19 % de la population initiale), ainsi que trois conisations chez trois patientes différentes (7,14 % de la population initiale).

En moyenne le laser (première vaporisation) était réalisé après 6,43 mois de suivi (écart-type : 9,6 ; min-max : 0 - 24 ; médiane : 1) chez des patientes ayant en majorité un CIN 1 ce qui est plutôt précoce, notamment pour les lésions CIN 1 qui régressent dans 57 % des cas à 12 mois [5]. Les conisations ont été réalisées à 12, 37 et 127 mois de suivi chez des patientes ayant un CIN 3 dans tous les cas. Sur ces trois patientes, deux avaient un HPV 16 à l'inclusion. Le troisième HPV était de type indéterminé.

Au vu de la littérature, nous pouvons penser qu'une lésion CIN 1 HPV négative devrait être considérée en voie de régression et donc non traitée. De même qu'une lésion CIN 2 et HPV négative devrait être traitée par laser plutôt que conisation.

V. Place de la Sage-Femme

Depuis 2009, les sages-femmes sont autorisées à réaliser le suivi gynécologique des femmes sous réserve de l'absence de pathologie. Ce suivi comporte donc la réalisation des frottis de dépistage, qu'elles pouvaient déjà réaliser pendant la grossesse. La décision d'élargir la compétence des sages-femmes à ce suivi à notamment pour but de favoriser l'information et l'accès des femmes au dépistage et de les sensibiliser à l'importance d'un suivi gynécologique régulier. Le texte de loi précise : « l'exercice de la profession de sage-femme peut comporter également la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve que la sage-femme adresse la femme à un médecin en cas de situation pathologique » (Annexe 2). La sage-femme a donc un rôle de dépistage et envoie les patientes ayant un frottis anormal, ou un col d'aspect macroscopique inhabituel, vers le médecin qui fera le diagnostic et réalisera la prise en charge et le traitement des lésions.

VI. Conclusion

Comme nous pouvons le voir dans notre étude, le test HPV avant 30 ans permet, à titre individuel, de sélectionner des patientes à risque. Cependant, dans le cadre d'un dépistage de masse, ce test est moins efficace car la prévalence de l'HPV est élevée dans cette population, et comme nous avons pu le voir chez les patientes que nous avons étudiées, beaucoup garderont un frottis normal au cours de leur suivi.

C'est en raison de cette importante prévalence de l'HPV chez les femmes de moins de 30 ans que le test HPV n'est recommandé, par les différentes études retrouvées dans la littérature, qu'après 30 ans.

Malgré cela, le test HPV est un outil intéressant pour faire progresser le dépistage du cancer du col utérin. Réalisé en dépistage primaire, il pourrait permettre de rassurer les patientes en cas de résultat négatif car nous savons depuis quelques années que plus de 99 % des cancers du col de l'utérus sont liés aux HPV à haut risque. Certains auteurs proposent d'utiliser le test HPV en dépistage primaire puis de réaliser un tri des patientes HPV positives par le frottis cervico-utérin. Nous nous retrouverions donc avec des femmes ayant un HPV positif mais une cytologie normale. Il est donc important de pouvoir prévoir le devenir de ces femmes.

Nous ne devons pas oublier qu'un dépistage optimum doit être organisé avec un minimum de tests espacés du plus grand intervalle de sécurité possible et devant permettre la détection de lésions précancéreuses ou non, pouvant être traitées, tout en gardant un bon rapport coût-efficacité.

A l'avenir, la généralisation de la vaccination anti-HPV 16 et 18 des jeunes femmes mise en œuvre depuis fin 2007 va inévitablement modifier la prévalence des CIN 2-3 et du cancer du col et donc perturber les performances du dépistage par FCU, la subjectivité de la cytologie étant étroitement liée à la prévalence des anomalies cervicales. Mais la vaccination ne protégeant pas de tous les HPV oncogènes, le dépistage doit rester optimal.

La sage-femme, par sa position d'interlocutrice privilégiée des femmes, et par l'élargissement récent de ses compétences en ce qui concerne le suivi gynécologique

des femmes, doit être actrice de ce dépistage. Elle doit informer les femmes sur le calendrier de suivi, réaliser les tests de dépistages, et orienter la femme vers un gynécologue en cas de pathologie.

Bibliographie

- [1] Institut de veille sanitaire — *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances - Actualisation 2008*.
http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_3559 (consulté le 19/12/2011)
- [2] Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus. In: Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, Invs, eds. *Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005*. Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint-Maurice, 2008.
www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers (consulté le 21/12/2011).
- [3] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J. Pathol. 1999;189(1):12-19.
- [4] Boulanger J-C, Sevestre H, Bauville E et al. *Epidemiology of HPV infection*. Gynécol Obstét Fertil 2004;32:218-23.
- [5] Rouzier R. *Management of CIN 1*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008; 37(suppl1):S114-20.
- [6] Chang-Claude J, Schneider A, Smith E et al. *Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV*. Gynecologic Oncology 1996; 60: 355-362.
- [7] Monsonogo J. *Emerging Issues on HPV Infections: from science to practice*. Basel: Karger; 2006
- [8] Monsonogo J. *Infections à Papilloma Virus: état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Paris : Springer ; 2006
- [9] Riethmuller D, Schaal J.P, Mougin C. *Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain*. Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 :139-46.
- [10] *Texte des recommandations*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 (suppl1) : S167-72.
- [11] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus*. Paris.1998.
- [12] Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. *Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears : a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy*. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:308-17.

- [13] ANAES, *Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal*, Actualisation 2002. Gynécol Obstét Fertil 2003 ; 31 :974-85.
- [14] Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. *Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008;37(suppl.1):S121-30.
- [15] Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. *Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study*. Lancet 2003;362(9399):1871-76.
- [16] Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. *Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer*. N Eng J Med 2007;357(16):1579-88.
- [17] Spitzer M. *Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection*. Gynecol. Oncol. 2007;107(2)(Suppl 1):S14-18.
- VII. [18] Piana L, Leandri F-X, Le Retraite F et al. *L'auto-prélèvement vaginal à domicile pour recherche de papilloma virus à haut risque. Campagne expérimentale du département des Bouches-du-Rhône*. Bull Cancer 2011 ;98(7) :723-31.
- [19] Carcopino X, Henry M, Olive D et al. *Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques*. Med Maladies Infect 2011 ;41 :68-79
- [20] Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. *Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening : a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies*. Gynecol Oncol 2007;104(1):232-46
- [21] Cuzick J, Clavel C, Petry K-U et al. *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. Int J Cancer 2006;119(5):1095-101
- [22] Vaucel E, Coste-Burel M, Labois C et al. *Human papillomavirus genotype distribution in cervical samples collected in routine clinical practice at the Nantes University Hospital, France*. Arch Gynecol Obstet 2011 ; 284:989–98
- [23] Rozendaal L, Walboomers J-M-M, Van Der Linder J-C et al. *PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears*. Int J Cancer 1996; 68: 766-9
- [24] Boman F, Duhamel A, Trinh Q-D et al. *Evaluation du dépistage cytologique des cancers et lésions précancéreuses du col utérin*. Bull Cancer 2003;90 (7):643-7

- [25] Clavel C, Masure M, Bory J-P et al. *Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women*. Br J Cancer 2001 ;84(12) :1616-23
- [26] Rousseau M-C, Pereira J-S, Prado J-C-M, et al. *Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection*. J Infect Dis 2001; 184:1508–17
- [27] Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al. *Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types*. J Infect Dis 2000; 182:1097–102
- [28] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X et al. *Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2007; 7: 453–59
- [29] Levert M, Clavel C, Graesslin O et al. *Typage des Papillomavirus humains dans les frottis cervicaux de routine. Résultats sur une série de 3 778 patientes*. Gynecol Obstet et Fertil 2000 ; 28 :722-8
- [30] Pretet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X et al. *Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France : the EDITH study*. Int J Cancer 2008;122 (2):424-7
- [31] Guilbert P, Gautier A, Beck F et al. *Tabagisme : Estimation de la prévalence déclarée*. Baromètre Santé, France, 2004-2005. BEH 2005;21-22, n° spécial Journée Mondiale Sans Tabac : 97-98

Annexes

Annexe n°1 : Système de Bethesda 2001 (résumé)

QUALITE DU PRELEVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRETATION/RESULTAT

- **Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M)**

S'il y a lieu, préciser :

- Présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- Autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

- **Anomalies des cellules malpighiennes :**

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- Carcinome malpighien.

- **Anomalies des cellules glandulaires :**
 - Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
 - Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
 - Adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
 - Adénocarcinome.

- **Autres (liste non limitative) :**
 - cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Annexe n°2 : Code de la santé publique :

Article L4151-1

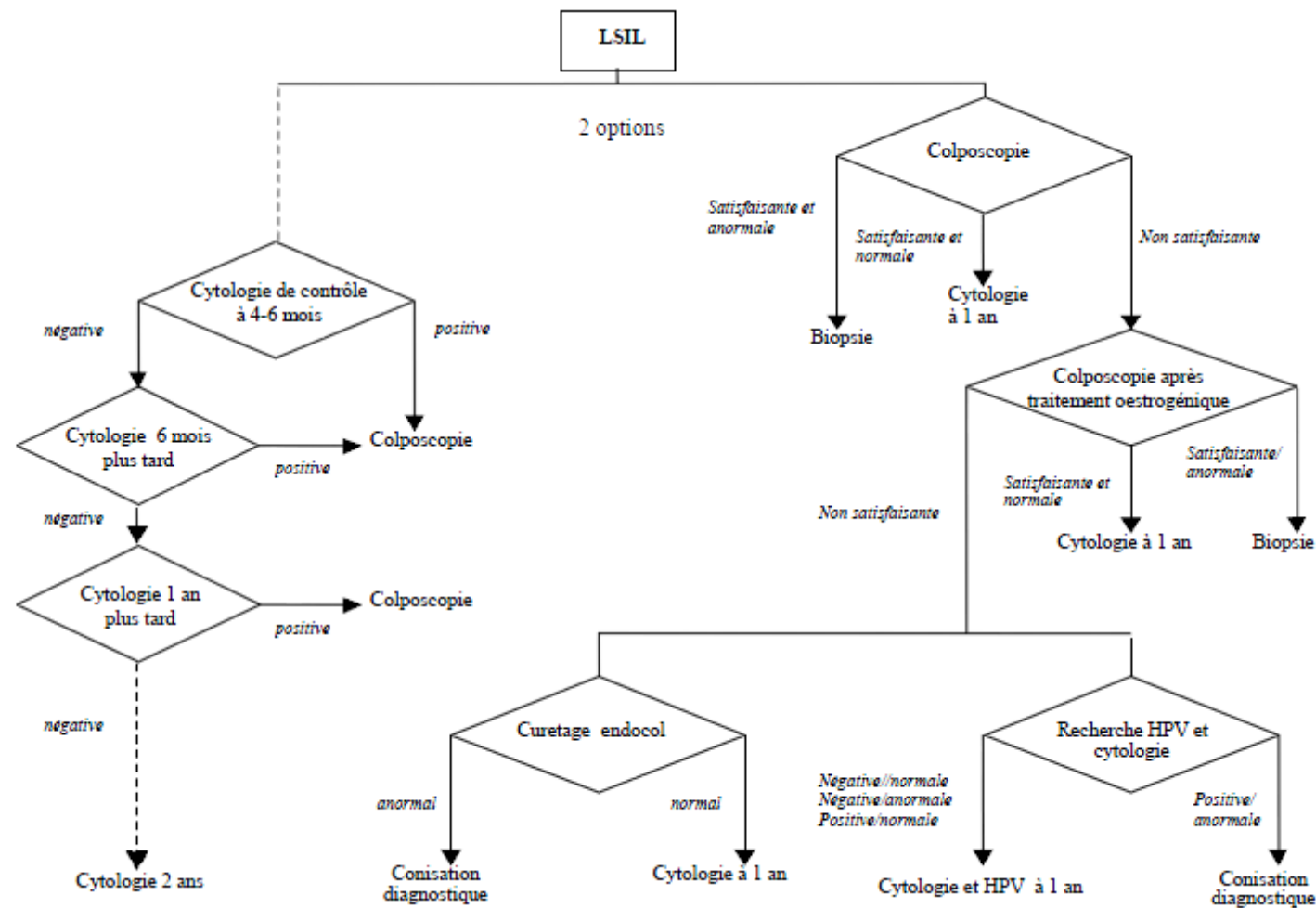
Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 38

L'exercice de la profession de sage-femme comporte la pratique des actes nécessaires au diagnostic, à la surveillance de la grossesse et à la préparation psychoprophylactique à l'accouchement, ainsi qu'à la surveillance et à la pratique de l'accouchement et des soins postnataux en ce qui concerne la mère et l'enfant, sous réserve des dispositions des articles L. 4151-2 à L. 4151-4 et suivant les modalités fixées par le code de déontologie de la profession, mentionné à l'article L. 4127-1.

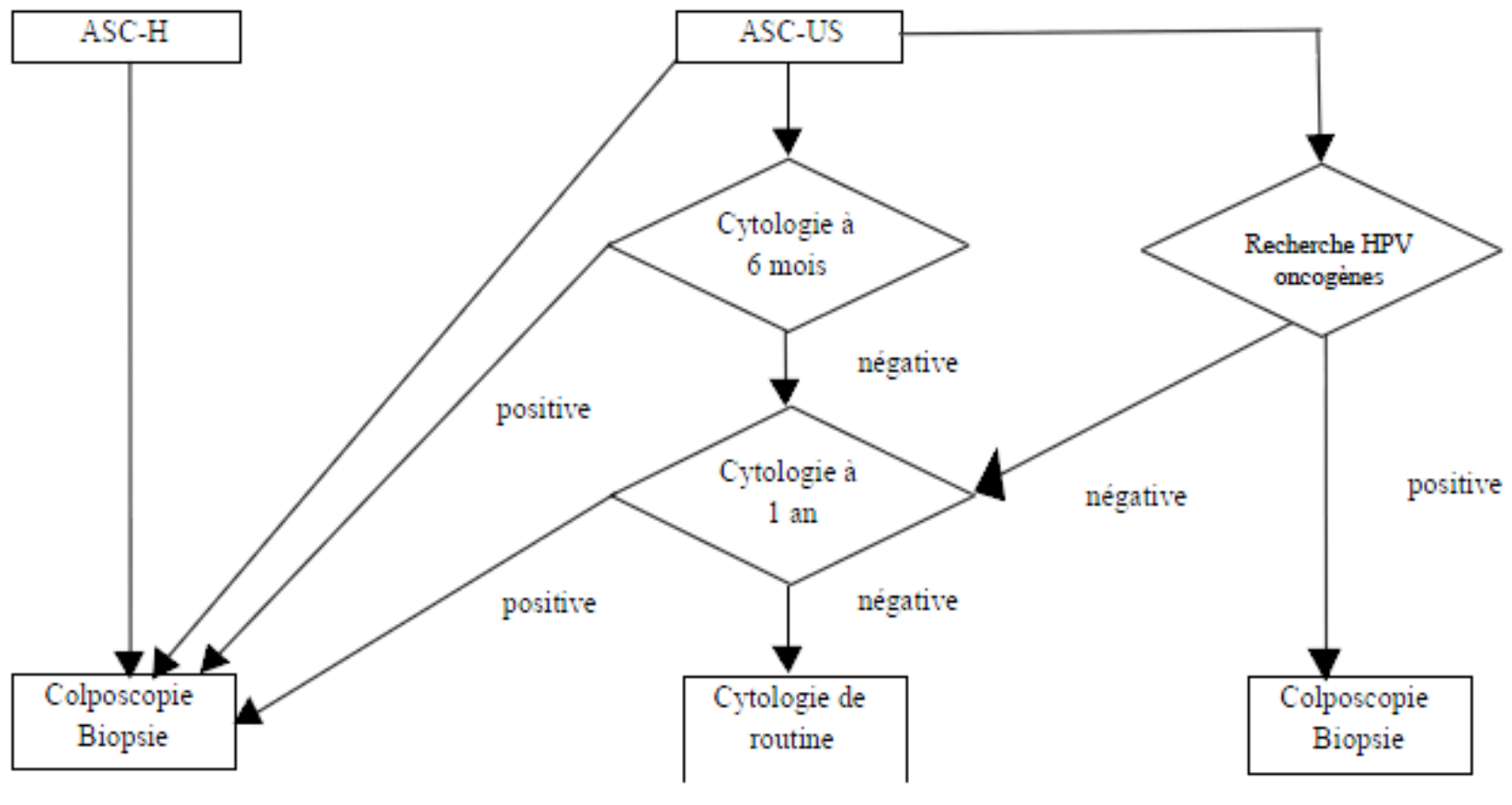
L'examen postnatal peut être pratiqué par une sage-femme si la grossesse a été normale et si l'accouchement a été eutocique.

L'exercice de la profession de sage-femme peut comporter également la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve que la sage-femme adresse la femme à un médecin en cas de situation pathologique.

Les sages-femmes sont autorisées à concourir aux activités d'assistance médicale à la procréation, dans des conditions fixées par décret.



Annexe n° 3 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) [13]



Annexe n°4 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes (ASC)

Devenir des femmes de moins de 30 ans ayant un test HPV positif et un frottis normal :

Quel intérêt du dépistage de l'infection à HPV avant 30 ans ?

Domaine : Gynécologie

Thème : Dépistage de cancer du col de l'utérus

Mots clés : Cancer du col de l'utérus, Human Papilloma Virus, Frottis cervico-utérin, Test HPV, Dépistage, Sage-Femme.

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est classé au 8ème rang des cancers féminins et au 5ème rang en ce qui concerne les décès féminins, soit environ 1000 décès par ans en France. Le frottis cervico-vaginal est le moyen de dépistage recommandé par l'ANAES, or ce dépistage reste encore insuffisant en France. L'infection persistante à Human Papilloma Virus à haut risque oncogène est considérée comme la cause nécessaire mais non suffisante au développement du cancer du col utérin. Un nouvel outil a donc été développé afin de dépister cette infection, le test HPV, dont l'utilisation est pour l'instant réservée à quelques situations bien définies, et chez les femmes de plus de 30 ans.

Dans ce mémoire, nous avons cherché à savoir si l'utilisation du test HPV présentait un intérêt chez les femmes de moins de 30 ans. Pour cela nous avons étudié une population particulière : les femmes de moins de 30 ans ayant un test HPV positif associé à un frottis normal.