

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Distribution des génotypes d'HPV selon le degré de dysplasie cervicale en cas d'infection persistante

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 19 Octobre 2015

par

François SIEGERTH

né le 27 Décembre 1985, à Guéret

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur AUBARD Yves.....Président
M. le Professeur LABROUSSE François Juge
M. le Docteur CALY Hugues..... Juge
M. le Docteur HANTZ Sébastien..... Juge

Remerciements

Je remercie tout particulièrement Julie SIEGERTH, ma femme, qui m'a soutenu tout au long de ce travail et a su me redonner confiance dans les moments de doute.

Je remercie également le Docteur Hugues CALY qui m'a permis de travailler sur ce sujet.

Je remercie le Professeur AUBARD Yves pour son enseignement tout au long de mon cursus.

Je remercie le Professeur LABROUSSE François et le Docteur HANTZ Sébastien de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je remercie Sophie SARDIN GARCIA qui a corrigé ce travail et su le critiquer de façon positive afin de le rendre de meilleure qualité.

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (SUR. 31.08.2016)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul TRAUMATOLOGIQUE (SUR. 31.08.2016)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth VASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry VIEILLISSEMENT (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (SUR. 31.08.2018) (C.S.)	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (SUR. 31.08.2017)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE

LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES

TREVES Richard (SUR. 31.08.2018)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS) (SUR. 31.08.2018)	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (SUR. 31.08.2016)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël STOMATOLGIE	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et
---------------------------------	------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre VASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MERLE Louis

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique

du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction	11
1. Méthode	16
1.1. Patientes	16
1.2. Procédure	18
1.3. Facteurs étudiés et analyses statistiques	19
2. Résultats	20
2.1. Population	20
2.2. Distribution des génotypes d'HPV	22
2.3. Génotypes d'HPV selon la sévérité de la dysplasie	25
3. Discussion	29
Conclusion	34
Références bibliographiques	36
Annexe 1	43
Table des figures	49
Table des tableaux	50

Introduction

L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est fréquente chez les femmes jeunes et responsable en cas de portage chronique d'une potentielle évolution vers le cancer du col de l'utérus (1). Actuellement, plus de cent cinquante génotypes d'HPV sont recensés dont quarante ont un tropisme génital (2). Ces derniers sont séparés en bas risque et haut risque oncogène en fonction de leur implication dans les dysplasies cervicales et l'évolution vers le cancer du col de l'utérus. Les études épidémiologiques sur la prévalence des différents types d'HPV ont montré que huit types d'HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont responsables d'environ 90% des cancers du col de l'utérus (3). Les types 16 et 18 représentent à eux seuls 70 à 80 % des cas (4). La prévalence du génotype HPV 16 est globalement similaire quelle que soit la population étudiée. La répartition des autres génotypes à haut risque oncogène est variable en fonction des études (5).

Le risque de transmission du papillomavirus est corrélé au nombre de partenaires sexuels mais la prévalence d'infections aux papillomavirus varie entre 4% et 20% même avec un seul partenaire (6). Aux Etats-Unis, plus de 50% des jeunes femmes ont un test HPV positif dans les trente-six mois suivant le début de leur activité sexuelle et plus de 57% des adolescentes sexuellement actives ont un test positif au moins une fois dans leur vie (7,8).

La majorité des femmes éliminent le virus en huit à vingt-quatre mois. Cette clairance est d'autant plus fréquente que les patientes sont jeunes expliquant ainsi les résolutions spontanées de certaines dysplasies cervicales. L'évolution vers un cancer du col de l'utérus requiert une infection persistante sur plusieurs années. Le type d'HPV ainsi que sa persistance sont les deux principaux facteurs prédictifs de l'évolution vers des lésions intra épithéliales d'origine malpighienne (9). Une étude de cohorte ayant suivi pendant 12 ans des jeunes femmes dépistées par des tests HPV à l'inclusion et à deux ans a montré que la probabilité de développer une CIN3 était de 47,4 % lorsque les deux tests étaient positifs à un HPV 16 ; le risque n'était que de 2,3% en cas de tests négatifs (10).

Le génotype HPV 16 est le plus fréquemment identifié dans les dysplasies cervicales de haut grade (Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2 et plus), allant de 33,3 % en Océanie à 51,8% en Europe (11–13). La biologie moléculaire, avec la recherche d'ADN¹ ou d'ARN² viral, a permis de révéler qu'une grande proportion de femmes infectées par le papillomavirus, le

¹ ADN : Acide DésoxyriboNucléique

² ARN : Acide RiboNucléique

sont par plusieurs génotypes (14–21). L'importance relative de ces autres types dans le développement des dysplasies cervicales demeure partiellement méconnue. Le pronostic spécifique à un type viral ne peut être estimé que par des études prospectives de grandes cohortes de patientes infectées par le papillomavirus, qui sont peu nombreuses (14–17,20–22). La description de la distribution des différents types d'HPV selon la sévérité des dysplasies, lors d'études transversales, nous aide à comprendre le potentiel oncogénique des génotypes (23). Les HPV 16, 18, 33 et 45 sont plus fréquemment décelés dans les cancers invasifs du col de l'utérus comparativement aux lésions dysplasiques (4,24).

Les dysplasies cervicales de bas grade (CIN1) ne sont pas considérées comme des lésions précurseurs de cancer et sont habituellement causées par des papillomavirus à bas risque oncogène. Le taux de régression de ces lésions atteint plus de 75% à cinq ans chez les adultes et plus de 91% à trois ans chez les adolescentes (25–28).

La progression au-delà des dysplasies de haut grade (CIN2+) est difficile à étudier de façon prospective puisqu'il n'est pas éthique de ne pas traiter ces patientes. Les CIN2 sont souvent prises comme évènement principal lors des cohortes prospectives alors que les CIN3 sont groupées avec les adénocarcinomes in situ et les carcinomes invasifs. Une proportion non négligeable (plus de 40% chez les femmes jeunes) de CIN2 régressent spontanément vers une cytologie normale (26,29). Les CIN2 sont donc considérées comme des stades moins avancés que les CIN3 et permettent de graduer la sévérité de la dysplasie.

Il existe actuellement deux vaccins utilisés en prévention primaire du cancer du col de l'utérus. Gardasil® (Sanofi Pasteur, Lyon, France) est un vaccin quadrivalent contre les types 16 et 18 ainsi que deux génotypes non oncogènes 6 et 11. Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV 16 et 18 (30). Les recommandations actuelles appellent à une vaccination des jeunes filles entre 11 et 14 ans et un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le dépistage du cancer du col de l'utérus par la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 25 et 65 ans mais ne prévoit pas la réalisation de tests HPV de façon systématique.

Les avancées récentes en biologie moléculaire ont facilité la détection des HPV et permis de répandre l'usage des tests HPV qui sont répartis en trois catégories (31) :

- Les tests détectant l'ADN viral. L'augmentation de la sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses (CIN2 et CIN3) a largement été explorée dans de grandes études portant sur l'apport du test HPV couplé au frottis. Le gain de sensibilité est contrebalancé par une perte de spécificité comparativement à un seul examen

cytologique. Les méta-analyses ont conclu à une sensibilité de 96% (IC 95% : 95% ; 98%) et une spécificité de 91% (IC 95% : 90% ; 93%) (32). Selon ces mêmes études, le gain de sensibilité oscille entre 33% et 42% pour une perte de spécificité de 6% à 8% en cas d'utilisation combinée du test HPV et de la cytologie.

- Les tests détectant l'ARN viral. Ils sont basés sur la détection des protéines E6 et/ou E7. Ils confèrent une meilleure sensibilité sans perte de spécificité contrairement aux tests HPV à ADN.
- Les détections de marqueurs cellulaires comme p16, qui sont exprimés à haut niveau dans les lésions de haut grade.

Il existe plusieurs tests HPV à ADN différents, le plus ancien et plus répandu dans les études internationales est l'Hybrid Capture 2™ qui permet de tester 13 HPV à haut risque oncogène et cinq souches à bas risque. Le résultat est rendu en charge virale sans pouvoir distinguer le type d'HPV en cause puisqu'il s'agit d'une technique dite « cocktail ».

Des techniques de génotypage ont donc été développées pour pallier ce manque de précision. Le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® est une technique d'hybridation permettant de détecter 28 HPV différents.

Les stratégies de dépistage américaines sont basées sur un test combiné (HPV test + frottis cervico-utérin) tous les trois à cinq ans en fonction des tranches d'âge. Les femmes ayant un frottis normal mais un test HPV positif à 16 ou à 18 ont 18 à 21% de risque de développer un cancer à 10 ans contre 1,5% en cas de test négatif (33,34).

L'indication d'un test HPV systématique après un frottis classé ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) ou LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) a été évaluée dans des essais randomisés comme une alternative à la colposcopie et à la répétition biannuelle du frottis (35–37).

Les différents types d'HPV sont classés en « haut risque » (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) et « bas risque » (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 et 81) en fonction de leur association avec le développement du cancer du col de l'utérus.

Le pouvoir pathogène des papillomavirus est expliqué par plusieurs facteurs. L'ADN des HPV est classiquement détecté dans les lésions précancéreuses et les cancers, l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 est constante dans les tissus lésés. Ces mêmes gènes interagissent avec les protéines régulant la croissance cellulaire de l'hôte. Les cellules cancéreuses des carcinomes cervicaux nécessitent une expression continue de E6 et E7 pour maintenir le phénotype malin (38).

Les frottis cervico-utérins sont actuellement bien classifiés par le système Bethesda introduit en 1988 et révisé en 2001. Cette classification a permis d'harmoniser les pratiques et de faire la distinction entre les anomalies susceptibles d'évoluer vers une lésion cancéreuse ou non. Les atypies cellulaires sont classées en LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) ou HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). Une corrélation existe entre les résultats cytologiques (LSIL) et histologiques (CIN1) mais dans seulement la moitié des cas. En 2012, le projet LAST (Low Anogenital Squamous Terminology), lancé par les sociétés savantes américaines d'anatomopathologie et de coloscopie, a permis de publier une nouvelle terminologie pour décrire les lésions malpighiennes du tractus ano-génital associées aux papillomavirus. Les CIN1 sont assimilées à des LSIL. Les CIN2 sont stratifiées selon l'expression de la protéine p16. Les CIN2 n'exprimant pas cette dernière sont regroupées avec les LSIL alors que les CIN2 exprimant p16 sont classées en HSIL comme les CIN3 (39,40) (annexe 1).

La distinction doit être faite entre les atypies glandulaires (AGC : Atypical Glandular Cell) et les atypies d'origine malpighienne plus fréquentes (ASC : Atypical Squamous Cell). La présence d'une AGC ou d'un AIS (Adenocarcinoma In Situ) sur le frottis est associée dans 10 à 40% des cas à un cancer de l'endomètre ou de l'endocol (41–45).

Le dépistage annuel conduit à un doublement voire un triplement du recours aux examens de seconde intention, dont la coloscopie, pour une augmentation modeste du nombre de cancers dépistés. Le risque de mortalité lié au cancer du col a été estimé à 0,05 pour 1000 femmes en cas de suivi triennal ou biennal et 0,03 en cas de suivi annuel sur plusieurs études portant sur les femmes entre 21 et 29 ans (46). Les recommandations américaines sont basées sur ces études et préconisent une cytologie tous les trois ans. Les femmes de plus de trente ans peuvent bénéficier d'un co-testing tous les cinq ans (9,46,47).

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle estimée des néoplasies intra-épithéliales chez les femmes ayant bénéficié d'un dépistage est de 4% pour les CIN1 et de 5% pour les CIN2 et 3 (48). Les lésions de haut grade sont typiquement diagnostiquées entre 25 et 35 ans alors que les cancers le sont chez les femmes de plus de 40 ans, huit à treize années après le diagnostic de lésions de haut grade.

L'infection à papillomavirus est nécessaire mais non suffisante pour provoquer des lésions cancéreuses ou précurseurs (7,49). Les deux principaux facteurs de risque sont le type d'HPV et l'infection persistante. Le tabagisme augmente le risque de développer un cancer du col de l'utérus. L'immunodépression, en réduisant les capacités d'élimination du virus, contribue également à accroître ce risque (50,51).

L'infection persistante se définit comme la présence d'un type d'HPV pendant au moins six à douze mois. Une cohorte prospective basée sur l'infection persistante au-delà de 12 mois a montré que 21% des patientes ont développé des lésions CIN2 ou plus dans les trente mois (52). La raison de la persistance de l'infection au papillomavirus est inconnue.

Les types d'HPV les plus fréquemment retrouvés dans les lésions dysplasiques de haut grade sont désormais bien connus. Leur répartition est cependant variable d'une étude à l'autre. Nous avons donc souhaité étudier la prévalence des dysplasies de haut grade dans une population de femmes présentant une infection persistante au papillomavirus et observer la répartition des différents HPV oncogènes en fonction du grade histologique chez ces patientes.

1. Méthode

1.1. Patientes

Cette étude a recueilli les données de patientes suivies dans le service de gynécologie de l'Hôpital Mère Enfant du CHU de Limoges entre janvier 2010 et décembre 2014. Mille trente-sept femmes ont bénéficié dans cette période d'au moins un test HPV avec recherche d'ADN viral.

Nous avons inclus les femmes suivies plus de six mois avec une infection persistante à un ou plusieurs HPV à haut risque oncogène. L'infection persistante était définie par deux tests positifs à au moins six mois d'intervalle. Les tests ont été réalisés suite à des frottis pathologiques faits dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Les tests ont tous été faits dans la période d'inclusion. Nous avons exclu 192 patientes qui avaient bénéficié d'un premier test HPV avant 2010. Deux cent soixante femmes ont eu un suivi inférieur à six mois ou un seul typage HPV. Parmi la population de départ, soixante patientes ont eu des tests HPV sans frottis pathologique initial ou dans le cadre d'un suivi post-thérapeutique (hystérectomie).

Plus d'un quart des patientes (280) n'avait pas d'infection persistante ou uniquement des tests HPV négatifs.

Les vingt-huit patientes séropositives pour le VIH³ n'ont pas été retenues dans l'analyse statistique.

³ VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

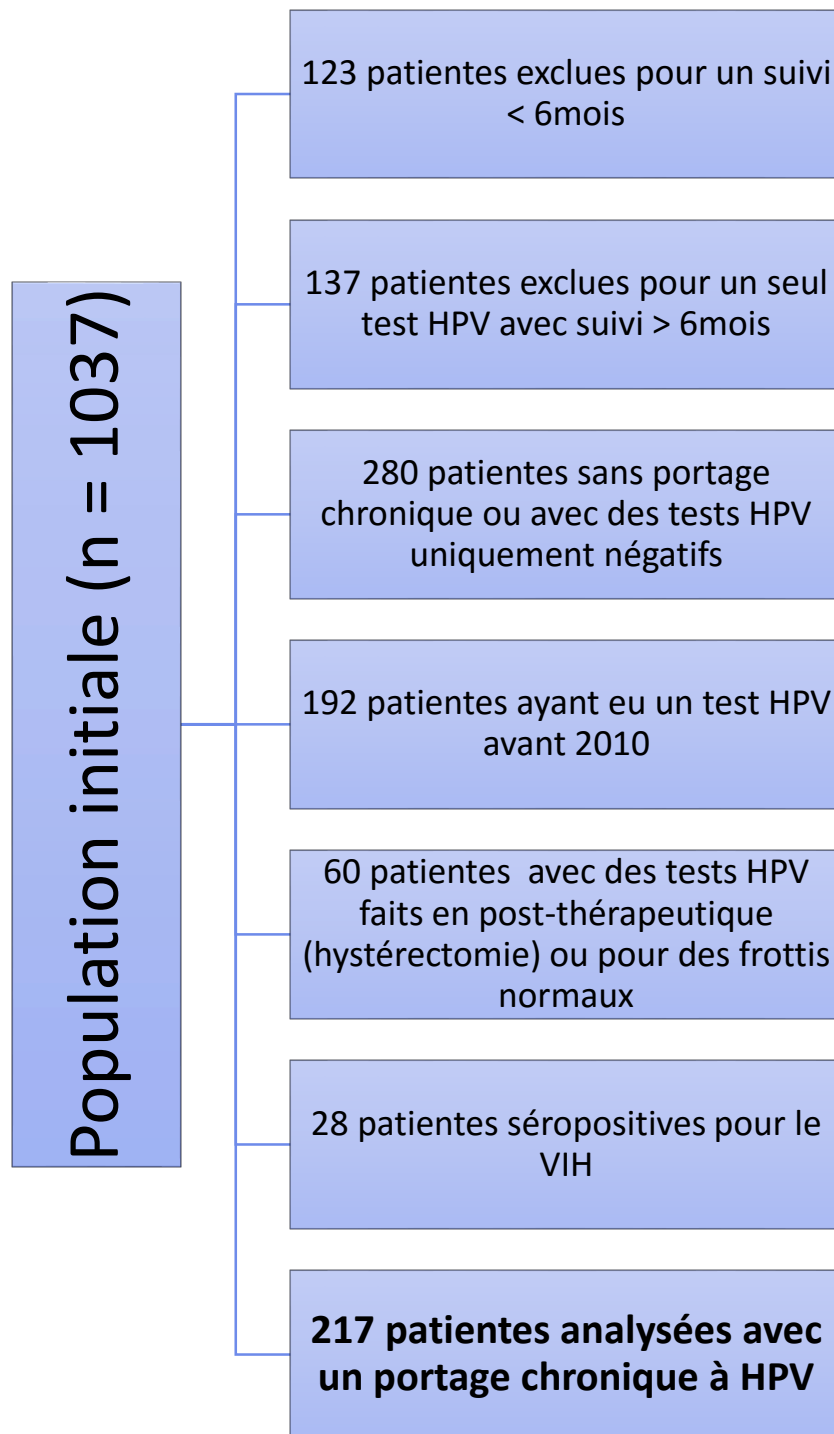


Figure 1 : Diagramme récapitulatif des patientes sélectionnées, des critères d'exclusion et de la population analysée.

Nous avons recueilli pour chaque patiente incluse dans l'analyse les facteurs de risque reconnus de dysplasie de haut grade comme le tabac, la contraception orale et

l'immunodépression. Nous avons catégorisé les patientes selon leur âge : moins de 25 ans puis par tranche de 10 ans de 25 ans à plus de 45 ans.

1.2. Procédure

Les tests HPV ont tous été réalisés par le laboratoire de virologie du CHU de Limoges. Les prélèvements ont été faits à l'aide d'une cytobrosse (STM, Qiagen) et conservés en milieu liquide. L'analyse consistait à détecter l'ADN viral selon la technique de PCR en point final. Le test INNO-LiPA Genotyping Extra® a été utilisé durant toute la période de l'étude.

Les sondes de détection pouvaient reconnaître 28 types différents : quinze HPV à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) et trois probablement à haut risque (26, 53, 66). Les dix types restants sont répartis ainsi : trois de risque indéterminé (69, 71 et 74) et sept à bas risque oncogène (6, 11, 40, 43, 44, 54, 70).

Les résultats ont été rendus pour chaque test comme négatif, indéterminé ou positif à un ou plusieurs types. Dans notre étude, ont été pris en considération les tests positifs aux HPV à haut risque oncogène et ceux indéterminés. Les résultats indéterminés correspondent à des tests positifs pour un type d'HPV qui ne peut être qualifié soit par insuffisance de copies lors de l'amplification soit parce que le type d'HPV en cause est inconnu. Nous avons choisi cette attitude dans la mesure où la décision thérapeutique n'est pas différente quel que soit le typage.

L'association de plusieurs types HPV a également été étudiée comme potentiel facteur de risque d'évolution vers une dysplasie de haut grade.

Dans tous les cas, ces tests ont été réalisés à la suite d'un ou plusieurs frottis pathologiques. Les indications de test HPV ont été étendues au-delà des frottis classés ASC-US. Les patientes qui avaient un frottis LSIL au moins à deux reprises ou celles ayant des frottis de haut grade ont également bénéficié d'un test HPV.

Les frottis ont majoritairement été réalisés et interprétés au CHU de Limoges. Les résultats étaient rendus selon la classification de Bethesda. Nous avons considéré les prélèvements contenant des koïlocytes comme étant de bas grade.

Les dysplasies de haut grade ont toutes été prouvées histologiquement et correspondaient à des lésions CIN2 ou plus (CIN3, adénocarcinome in situ (AIS) ou carcinome invasif).

1.3. Facteurs étudiés et analyses statistiques

La répartition des différents types d'HPV a été étudiée comparativement entre les patientes porteuses d'une dysplasie de haut grade (CIN2+) et celles sans dysplasie ou porteuses de lésions dysplasiques de bas grade. Nous avons différencié dans cette population les biopsies classées CIN2 et celles classées CIN3+ (CIN3, AIS, carcinome invasif). Pour ces groupes nous avons évalué la fréquence des infections pour dix-neuf types HPV différents et les associations entre les HPV à haut risque oncogène.

Cette répartition a également été corrélée aux frottis répartis en bas grade (ASC-US, LSIL, AGUS) et haut grade (HSIL, AGC, ASC-H, AIS). Les frottis classés en cervicite ont été assimilés à des lésions de bas grade.

Nous avons évalué la chronicité du portage en calculant, pour chacun des génotypes d'HPV portés par une patiente, le taux de tests positifs pour chaque type sur l'ensemble des tests interprétés chez cette patiente. Nous avons ainsi obtenu des taux de chronicité de chaque génotype d'HPV pour les 217 patientes analysées. Nous avons comparés ces taux entre les groupes avec des dysplasies sévères et les autres patientes.

L'infection persistante à HPV a été étudiée chez les patientes de moins de 25 ans ayant bénéficié d'une vaccination contre le papillomavirus.

Les variables qualitatives ont été rendues en pourcentage. Les variables quantitatives ont été rendues en médiane avec les écarts types et en moyenne.

La corrélation des typages au degré de sévérité de la dysplasie a été évaluée par le test du Chi 2. La comparaison entre le nombre de génotypes portés et le degré de dysplasie s'est faite grâce au test de Student. Le degré de chronicité a été étudié par une régression logistique.

Le seuil de significativité a été fixé inférieur à 0,05.

Le logiciel d'analyse statistique était JMP® de SAS Institute Inc. dans sa version 11.

2. Résultats

2.1. Population

Sur les 1037 patientes initiales, 217 (20,9%) d'entre elles avaient une infection persistante à un ou plusieurs génotypes d'HPV. Les patientes ont développé une dysplasie de haut grade (CIN2 et plus) dans 25,8% des cas (56/217). Il s'agissait de CIN2 pour trente-deux d'entre elles (57,1%). Les CIN3+ représentaient 42,9% de cet effectif (24/56). Trois patientes (5,4%) ont eu une biopsie révélant un adénocarcinome in situ.

L'âge moyen au diagnostic était de $32,48 \pm 10,2$ ans (étendue : 14 - 66 ans). La durée moyenne de suivi était de $28,09 \pm 13,82$ mois (étendue : 6 – 58 mois). La durée moyenne du portage était de $14,64 \pm 9,67$ mois (étendue : 6 – 52 mois). Nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative en fonction de l'âge des patientes porteuses de dysplasies de haut grade ($p = 0,809$). La durée de portage n'était pas différente entre les patientes porteuses de dysplasies sévères et les autres.

Les patientes étaient fumeuses dans 55% des cas. La contraception prédominante était des œstroprogestatifs pour 36% des femmes. Quarante-neuf patientes n'avaient pas de contraception ou une contraception définitive (23%). Nous avons une majorité de patientes nulligestes, nullipares. L'index de masse corporelle moyen était de $23,02 \pm 5,21$ (étendue : 16,2 – 48,5).

La couverture vaccinale pour le vaccin anti-HPV a été étudiée chez les femmes de moins de 25 ans et atteignait 30%. Quinze patientes ont été vaccinées durant l'étude dont deux avaient plus de 25 ans. Ces patientes ont bénéficié d'une vaccination en dehors des recommandations en vigueur au moment de l'étude. Nous avons observé trois patientes avec une dysplasie cervicale sévère (20%). Les souches détectées étaient les 51, 66, 68, 39 et 56 pour la première patiente. La seconde avait une infection à un HPV 45. La dernière portait initialement un HPV 58 puis un HPV indéterminé après le traitement. Aucune patiente vaccinée n'a développé de dysplasie sévère en lien avec une infection à un HPV 16 et/ou 18.

L'âge des patientes n'était pas statistiquement différent entre le groupe dysplasie sévère et les autres patientes (33,3 ans versus 32,2 ans, $p = 0,73$). Les femmes porteuses d'une CIN3+ semblaient plus âgées que celles ayant une CIN2 (34,5 versus 31,6 ans) mais sans différence significative ($p = 0,26$).

Nous n'avons pas noté, non plus, de différence pour la durée du portage ($p = 0,95$ entre le groupe CIN2+ et les autres ; $p = 0,78$ entre les deux groupes de dysplasie sévère). Le

tabagisme, la multiparité et l'utilisation d'une contraception orale n'étaient pas significativement différents dans notre population d'étude. Ces résultats sont colligés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des patientes pour le groupe de femmes porteuses d'une dysplasie sévère et les autres patientes

FACTEURS ETUDIES	DYSPLASIES SEVERES	AUTRES	SIGNIFICATIVITE
TABAGISME	56,30%	53,90%	p = 0,75
AGE (MOY)	32,2	33,3	p = 0,73
PARITE (MOY)	1,24	1,19	p = 0,70
GESTITE (MOY)	1,95	1,63	p = 0,12
IMMUNODEPRESSION	0	2,50%	p = 0,12
CONTRACEPTION ORALE	56,40%	51,90%	p = 0,54
DIU	12,70%	19%	p = 0,53
MENOPAUSE	5,45%	6,96%	p = 0,69
DUREE DE PORTAGE (MOY)	14,60%	14,60%	p = 0,95

2.2. Distribution des génotypes d'HPV

Les six cent quatre-vingt-deux tests HPV ont permis de détecter 19 génotypes différents. Nous avons recensé dix-sept génotypes d'HPV considérés à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82). Une patiente était porteuse d'un HPV 74 considéré comme à risque indéterminé. Soixante-quatre femmes ont eu un ou plusieurs tests HPV positifs à un HPV indéterminé.

La distribution des génotypes d'HPV est présentée dans la Figure 2 et le tableau 2. Le génotype HPV 16 était le plus fréquemment détecté dans 78,3% des cas, suivi par le 52, 31, 51, 66, 53, 39, 56, 68, 33 et 18. Les typages indéterminés représentent le troisième génotype le plus fréquent dans la population étudiée. En effet, il est détecté dans 42,9% des cas. Ces typages indéterminés sont souvent observés en post-thérapeutique.

Tableau 2 : Nombre de tests HPV positifs pour chacun des 19 génotypes d'HPV identifiés

Génotype d'HPV	Tests positifs (n=)
16	170
18	28
31	81
33	30
35	7
39	47
45	23
51	73
52	97
53	50
56	37
58	11

59	12
66	69
68	30
73	10
74	1
82	7
indéterminé	93

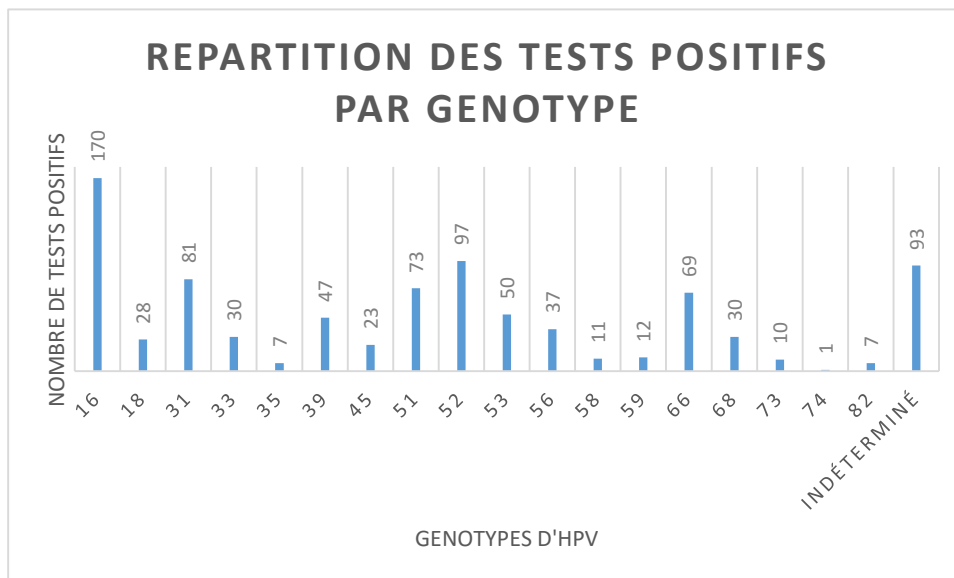


Figure 2 : *Distribution des génotypes d'HPV détectés lors des 682 tests réalisés chez les 217 patientes de l'étude.*

La prévalence la plus forte, en cas d'infection à un seul génotype, était de 43,8%. Quarante-vingt-quinze tests sont revenus positifs au seul génotype 16. Les autres souches les plus rencontrées en portage unique étaient par ordre décroissant la 51, 52, 31, 66, 53, 39, 56, 68, 45, 33, 18, 59, 35, 58, 82 et 73. Le type 74 est uniquement présent en association avec un HPV à plus haut risque oncogène (Tableau 3).

Tableau 3 : *Distribution des géotypes d'HPV en portage unique (les pourcentages sont calculés par rapport aux 217 patientes analysées).*

Géotype d'HPV	Infection à un seul type	
	n =	% de patientes
16	95	21,94%
18	9	2,08%
31	34	7,85%
33	10	2,31%
35	3	0,69%
39	14	3,23%
45	10	2,31%
51	39	9,01%
52	39	9,01%
53	18	4,16%
56	14	3,23%
58	2	0,46%
59	5	1,15%
66	32	7,39%
68	13	3,00%
73	1	0,23%
74	0	0,00%
82	2	0,46%
indéterminé	93	21,48%

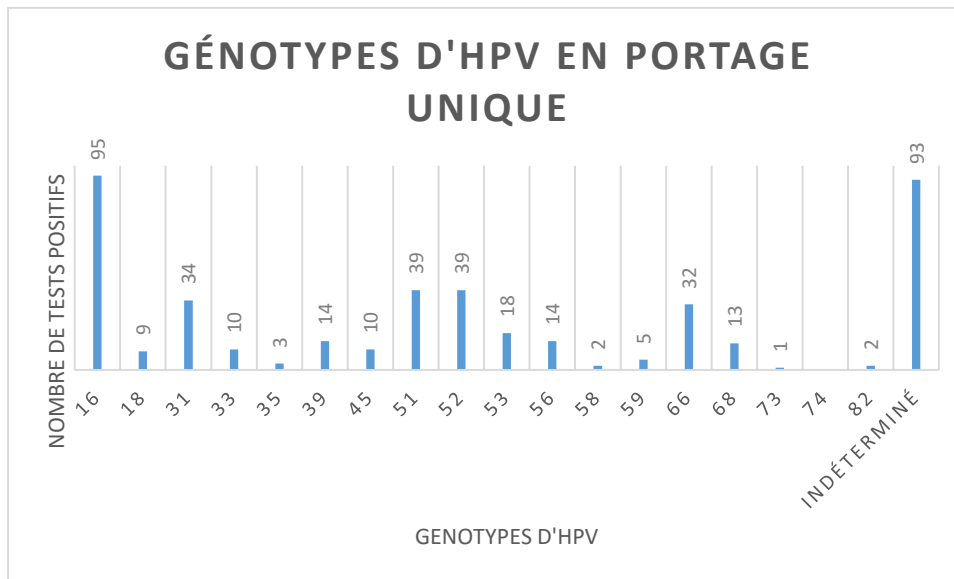


Figure 3 : *Distribution de chaque génotype d'HPV en portage unique*

Les portages multiples ont été diagnostiqués dans 59,4% (129/217) des cas. Soixante-dix patientes (32,2%) étaient porteuses de deux types et cinquante-neuf (27,2%) de trois types et plus. Le maximum de portage était de six types différents chez une seule patiente.

L'association 16-52, la plus fréquente, était présente pour 15 génotypages parmi les 682 effectués durant l'étude. Nous avons pu décrire 102 associations différentes correspondant aux 189 portages multiples. Celles-ci sont présentées en annexe.

2.3. Génotypes d'HPV selon la sévérité de la dysplasie

La présence d'un génotype HPV 16 seul ou en co-infection était statistiquement plus élevée chez les patientes porteuses d'une dysplasie sévère à la biopsie (CIN2+) comparativement aux autres patientes (37,5% versus 17,4%, $p = 0,003$). Nous n'avons pas relevé d'autres génotypes plus fréquents en cas de dysplasie sévère. Le papillomavirus 18 est en revanche plus présent chez les patientes non porteuses de dysplasies sévères puisqu'il n'est détecté chez aucune patiente CIN2+ et pour 5,6% des autres femmes ($p = 0,02$). Nous avons obtenu des résultats similaires pour les HPV 39 ($p = 0,0065$) et HPV 68 ($p = 0,04$). Les autres génotypes les plus fréquemment rencontrés dans la population d'étude ne sont pas répartis différemment entre les groupes.

Les géotypes viraux n'étaient pas différents entre les patientes atteintes d'une CIN2 par rapport à celles porteuses d'une lésion CIN3+ sauf pour les tests positifs à un papillomavirus indéterminé. Ce type d'HPV est plus fréquent dans les dysplasies les plus sévères (29% versus 3%, $p = 0,0045$).

Le nombre de types viraux portés n'était pas significativement différent dans le groupe des dysplasies sévères ($p = 0,65$) comparativement au reste de la population. Au sein du groupe CIN2+, les portages multiples étaient plus fréquemment détectés dans le groupe CIN2 comparativement au groupe CIN3+ ($p = 0,016$). Les patientes atteintes d'une CIN2 sont majoritairement infectées par un plus grand nombre de types viraux comparativement aux patientes CIN3+ (40,6% CIN2 versus 12,5% CIN3+, $p = 0,023$).

Les trois patientes avec un adénocarcinome in situ ont toutes eu au moins un typage positif à un HPV indéterminé en post-thérapeutique. La première n'a eu que des HPV indéterminés, la seconde portait un HPV 16 au diagnostic et la dernière a présenté une infection initiale à l'HPV 31 puis une co-infection à 33 et 51.

Le taux de chronicité pour chaque géotype d'HPV a permis de mettre en évidence plusieurs types dont le potentiel de chronicité apparaît supérieur aux autres chez les patientes porteuses d'une dysplasie sévère. Ce taux atteint 72,8% (IC 95% : 0,65 ; 0,80) pour l'HPV 16. Nous avons colligé les résultats pour chaque type d'HPV dans le Tableau 4. La chronicité au papillomavirus de type 16 est statistiquement différente entre le groupe CIN2+ et le reste de la population ($p = 0,008$). Nous avons rapporté une différence similaire pour les géotypes 39 ($p = 0,012$) et 66 ($p = 0,0039$). Une tendance est également observée pour l'HPV 18 mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,06$).

Tableau 4 : Taux de chronicité pour chaque géotype d'HPV et seuil de significativité de cette chronicité entre les patientes porteuses d'une dysplasie sévère et les autres.

Géotype d'HPV	Chronicité (%)	IC 95%	Nombre de cas	Seuil de significativité de la chronicité ($p =$)
16	73	66% ; 80%	73	0,0078*
18	61	44% ; 77%	18	0,0635
31	56	47% ; 65%	44	0,55
33	52	36% ; 67%	18	0,54

35	75	12% ; 137%	3	0,89
39	50	40% ; 61%	26	0,012*
45	57	41% ; 74%	15	0,56
51	58	49% ; 66%	47	0,67
52	60	52% ; 68%	54	0,81
53	51	40% ; 61%	33	0,57
56	54	43% ; 66%	24	0,24
58	49	30% ; 67%	9	0,51
59	55	34% ; 76%	9	0,43
66	57	49% ; 65%	41	0,0039*
68	56	40% ; 72%	15	0,0713
73	45	20% ; 69%	7	0,19
74	50		1	0,44
82	53	14% ; 92%	4	0,92
<i>Indéterminé</i>	51	45% ; 58%	64	0,502

Le génotype 16 est plus souvent décelé chez les patientes porteuses d'une lésion CIN2 comparativement aux lésions CIN3 et CIS (46,8% versus 25%, $p = 0,039$). Les tests indéterminés sont en revanche plus fréquents chez les patientes atteintes d'une CIN3+ (29,2% versus 3,1%, $p = 0,0045$). Les autres types d'HPV ne sont pas significativement différents entre le groupe CIN2 et le groupe CIN3+.

Nous avons observé une plus grande proportion de CIN2 en cas d'infection à trois types viraux différents ou plus (40,6% versus 12,5%, $p = 0,002$) comparativement au groupe CIN3+. En revanche, il n'existe pas de différence entre les infections uniques ou multiples à chaque type de papillomavirus.

Nous avons étudié la distribution des frottis classés en bas grade et haut grade pour les deux groupes de patientes, aucune différence n'a été rapportée.

Nous avons comparé les frottis initiaux des patientes atteintes d'une dysplasie sévère. Nous avons mis en évidence un risque plus faible de développer une lésion dysplasique sévère en cas de frottis LSIL. L'odds ratio est à 0,24 (IC 95% : 0,12 ; 0,48) $p < 0,0001$.

La distribution des différents génotypes en fonction du grade des frottis est apparue différente pour l'HPV 16. Les patientes avec un frottis de haut grade avaient statistiquement plus d'infections à l'HPV 16 (54,5% versus 31,4%, $p = 0,03$). Cette différence est également significative pour les HPV indéterminés (54,5% versus 26,3%, $p = 0,006$). Nous avons noté une tendance inverse pour l'HPV 31 et l'HPV 66 ; les différences tendent à être significatives (respectivement $p = 0,052$ et $p = 0,075$) mais pour leur présence plus importante dans les frottis de bas grade.

3. Discussion

Dans notre étude de 217 patientes porteuses d'une infection persistante à papillomavirus, la prévalence de dysplasies sévères était de 25,8%. Les patientes avaient majoritairement une infection multiple (59,4%). Le génotype 16 était le plus représenté chez les patientes avec une dysplasie sévère et détecté dans 78,3% des cas. Les types 51, 52, 31 et 66 étaient fréquemment décelés. L'HPV 16 ressort comme le type le plus pathogène puisque son taux de chronicité de 73% est significativement plus élevé chez les patientes porteuses d'une dysplasie sévère.

La prévalence de CIN2 est concordante avec les données de la littérature. Rodriguez dans son étude prospective concernant les patientes avec une infection persistante avait conclu à une prévalence de 21% pour les CIN2 (52).

Nous avons choisi d'exclure les patientes séropositives pour les VIH car il s'agit d'un sous-groupe à risque élevé de développer une dysplasie cervicale sévère du fait de l'immunodépression secondaire à la maladie. Ces femmes sont également plus fréquemment infectées par le papillomavirus (53–55). Nous les avons exclues de l'analyse afin de minimiser le biais de sélection qui aurait pu en résulter et d'obtenir une population d'étude homogène.

La comparaison avec les diverses études de la littérature n'est pas toujours aisée dans la mesure où les schémas, les objectifs principaux et secondaires sont différents. Cependant il apparaît clairement que l'HPV 16 reste le plus fréquent lors d'infections du tractus génital et qu'il est le principal pourvoyeur de dysplasies de haut grade. Les importantes études transversales et de cohortes prospectives mettent également le rôle du génotype 18 en avant dans le risque de dysplasie cervicale de haut grade (4,21,33,56–58). Dans l'étude danoise transversale de Kjaer, les patientes ayant une cytologie normale, ont été comparées à celles avec une CIN3+ ; les infections à HPV 16 et 18 induisaient un risque deux cents fois plus élevé de développer une CIN3+ comparativement aux patientes avec un test HPV négatif (23,58). L'étude de cohorte de Guanacaste a identifié spécifiquement le risque estimé de développer des lésions CIN2+ en cas d'infection à HPV 16 ou 18. L'incidence de CIN 2+ sur trois ans de suivi avec au moins neuf mois d'infection persistante était de 40,8% pour les femmes avec un HPV 16, 17,5% pour l'HPV 18 et 10% pour celles avec un autre papillomavirus à haut risque oncogène (57). Les résultats de ces études suggéraient également que l'évolution était plus rapide vers une CIN2 en cas d'infection à HPV 16 et qu'il existait moins de régression spontanée qu'avec les autres génotypes (29). Seules quelques études ont comparé le risque de dysplasie sévère liée à un autre génotype que le 16 ou le 18. Une revue de la littérature incluant plus de 16000 femmes dans différents pays a révélé que l'HPV 45 était fréquemment

retrouvé dans les carcinomes invasifs par rapport aux lésions de haut grade (HSIL) (4). Une étude française a estimé la prévalence des cancers du col de l'utérus versus des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) pour les HPV 16, 33 et 18 (24). L'étude de Wentzensen a rapporté les types 16, 18, 45, 33, 39 et 52 comme étant les plus répandus dans les carcinomes invasifs et les génotypes 16, 31, 33, 52, 18 et 35 dans les lésions de CIN3 (18).

Dans notre étude les infections multiples affectent 59,4% des patientes sans que nous ayons pu montrer une différence significative entre le groupe dysplasie sévère et les autres patientes probablement par un manque de puissance lié aux faibles effectifs. Ces résultats sont concordants avec la littérature qui a observé une plus grande proportion d'infections multiples à HPV toutes patientes confondues. Sjoeborg dans son étude prospective décrivait 52,5% de patientes porteuses d'une infection multiple (23). Il n'avait pas mis en évidence un risque majoré de dysplasie sévère en cas d'infections multiples alors que Guanacaste avait prouvé qu'un portage multiple augmentait le risque de dysplasie de haut grade et de carcinome invasif (14–17,21,23). Nous avons cependant relevé que les patientes atteintes d'une CIN2 étaient porteuses de plus de génotypes que celles avec une CIN3+. Nous n'avons pas fait le détail pour tous les génotypes détectés, mais ce résultat est possiblement expliqué par le fait que ceux qui sont les plus pourvoyeurs de lésions au-delà d'une CIN2 (par leur pouvoir pathogène élevé) gêneraient la co-infection. Les portages multiples supposeraient un phénomène de compétition entre les différents HPV sans qu'aucun ne puisse s'exprimer suffisamment pour accélérer l'évolution vers une dysplasie de haut grade. Les lésions CIN3+ seraient d'emblée plus sévères que celles CIN2, en lien avec une infection à un génotype d'HPV plus pathogène tels que les HPV 16,18, 31, 33, 51. Cette hypothèse est appuyée par le fait que nous avons identifié peu de co-infections associant des HPV à fort pouvoir oncogène comme l'HPV 51, 31 ou 33 décrits dans la littérature (3,4,24).

Nous avons choisi comme critère principal de jugement les lésions intra-épithéliales de haut grade à partir des CIN2 même si la classification en CIN2 n'est pas toujours très reproductible en histologie. Le faible effectif des patientes ne nous permettait pas d'avoir des critères plus stricts sans altérer la puissance de l'étude. Le caractère rétrospectif associé au manque de puissance a probablement contribué à l'absence de significativité de certains résultats.

Les facteurs de risque connus (tabagisme et contraception orale) ne sont pas ressortis, vraisemblablement en raison de la puissance de l'étude. Le tabagisme et l'infection aux papillomavirus ont des effets synergiques sur le développement des lésions dysplasiques cervicales (50,59–64). Une étude avait comparé les risques de CIN2 et CIN3 des femmes fumeuses et porteuses d'une infection à HPV avec celles n'ayant aucun de ces facteurs. Le

tabagisme seul double ce risque, l'infection par un papillomavirus le multiplie par 15 et par 66 en cas de tabagisme associé (63). L'exposition cumulée est fortement liée au risque de CIN (65). Une patiente fumeuse aurait deux à quatre fois plus de risque de développer un cancer du col de l'utérus qu'une femme non fumeuse (60). Les déchets présents dans la fumée secondaires à la combustion de la cigarette tels que la nicotine et ses dérivés se concentrent au niveau du mucus cervical. Ces produits induisent alors localement des anomalies de l'épithélium cervical et une baisse de l'immunité locale. Une altération de l'immunité de l'hôte potentiellement favorisée par le tabagisme contribue à la persistance de l'infection aux HPV oncogènes (66–69). L'utilisation au long cours d'une contraception orale est parfois considérée comme un facteur augmentant le risque de cancer du col de l'utérus chez les patientes infectées par le papillomavirus (64). Cependant, la contraception orale pourrait être un facteur confondant de l'exposition aux virus. Le risque majoré décroît en cas d'utilisation discontinuée et s'annule au bout de dix ans pour devenir identique aux femmes sans contraception orale (70). Muñoz avait trouvé dans sa revue de la littérature une augmentation du risque de carcinome épidermoïde chez les patientes infectées par un HPV et multipares (71).

Dans notre étude, l'HPV 16 est associé à une plus grande prévalence de lésions CIN2 et plus.

L'HPV 18 n'arrive qu'en onzième position suivi du génotype 45 en termes de fréquence. Ce résultat est potentiellement explicable par le fait que nous n'avons relevé que trois adénocarcinomes, or l'HPV 18 est plus lié aux cancers qu'aux dysplasies de haut grade (18).

Nous avons noté une représentation importante de l'HPV 52 et 66. Les études transversales ou de cohortes prospectives n'ont pas révélé l'HPV 52 aussi fréquemment que dans notre population. Cette surreprésentation n'est pas significative mais le génotype 52 est majoritairement présent en association dans notre population. Monsonogo avait étudié la prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France en fonction de l'âge, de la cytologie et de l'histologie. Dans cette étude, 60,6% des CIN2+ étaient associées à des HPV de types 31, 33, 45 ou 58. Le risque d'avoir une CIN3+ était onze fois plus élevé en cas d'infection à un HPV de type 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58 comparativement aux patientes infectées par un autre type d'HPV. Les types HPV 16, 42, 51, 53 étaient les plus prévalents dans la population de 5002 femmes (30). Le papillomavirus 52 était donc considéré dans le groupe à risque de dysplasies sévères mais sa prévalence n'était pas parmi les plus importantes. Wentzensen avait décelé la souche 52 dans les six plus fréquentes en cas de dysplasie sévère ou de cancer du col de l'utérus (18). Les variations de distribution des génotypes d'HPV sont probablement liées aux différents bassins de population. L'intérêt porté à ce génotype n'est pas des moindres puisque de nouveaux vaccins multivalents protégeant

contre un éventail plus large (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 et 11) sont actuellement en cours d'évaluation (30).

L'HPV 66 n'est pas toujours mentionné comme un HPV à haut risque oncogène dans les études puisqu'il est classé par certains auteurs comme un papillomavirus potentiellement à haut risque oncogène. L'étude française précédemment citée n'avait pas rapporté une prévalence aussi élevée d'infections au génotype 66 (30).

Les résultats significatifs concernant la détection d'un HPV indéterminé sont explicables par le fait que nous avons suivi les patientes après le traitement. Celles-ci ont régulièrement des génotypages d'HPV positifs à un HPV indéterminé. Nous pouvons évoquer une limite du test qui n'est pas capable de typer le virus soit en raison d'une faible charge virale soit par manque de sensibilité. Nous n'avons à l'heure actuelle aucune explication certaine pour ces résultats. Nos résultats n'ont cependant pas montré une détection plus importante dans les dysplasies sévères. Nous avons également remarqué dans le suivi des patientes que ces tests indéterminés, notamment en post-thérapeutique, précédaient régulièrement une négativation du typage. Il s'agirait dans ce cas d'un résultat témoin de la clairance virale en cours. Cette hypothèse expliquerait les résultats significatifs pour les patientes CIN3+ chez lesquelles l'HPV indéterminé est plus représenté. Nous évoquions précédemment des traitements plus incisifs pour les CIN3+ qui favoriseraient une clairance virale plus rapide puisque le site de l'infection est détruit. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, d'éléments pouvant confirmer cette hypothèse dans la mesure où les tests considérés comme indéterminés sont rarement mentionnés. Les tests HPV positifs pour un type indéterminé nous incitent néanmoins à surveiller ces patientes aussi étroitement que celles porteuses d'un type identifié.

La chronicité de l'infection pour chaque type viral a été évaluée par régression logistique et a permis de mettre en avant les HPV 16 et 18. Le résultat n'est pas significatif pour l'HPV 18 en lien avec un manque de puissance de l'étude. Les deux autres génotypes à haut potentiel de chronicité étaient les HPV 39 et HPV 66. Le détail de cette chronicité et des portages nous incite à ne pas considérer ces deux derniers types comme les HPV 16 et 18. D'une part, l'HPV 66 est classé comme potentiellement à haut risque, ce qui est concordant dans notre étude puisqu'il n'est pas plus retrouvé dans les dysplasies sévères. D'autre part, le papillomavirus 39 est majoritairement présent en association avec une autre souche potentiellement à plus haut risque. Des études complémentaires seraient nécessaires pour mettre en évidence un pouvoir pathogène majoré en cas de co-infection impliquant l'HPV 39. A notre connaissance il n'existe pas d'étude qui a évalué la chronicité de l'infection à un HPV comme nous l'avons fait. Nos résultats nous permettent d'approfondir les connaissances sur la pathogénicité des papillomavirus en insistant sur le fait que chaque génotype aurait

probablement une pathogénicité différente en cas d'infection unique ou en cas de co-infection. Des études de plus grande envergure associant une large population et un suivi suffisamment long pourraient nous informer sur ce point qui est primordial dans la compréhension du risque d'évolution vers une dysplasie de haut grade. Nous pourrions ainsi modifier nos attitudes thérapeutiques en fonction du génotype responsable de l'infection pour une même cytologie.

Les effectifs de petite taille n'ont pas permis de faire une étude détaillée de chaque type seul ou en association pour évaluer les co-infections les plus à risque de dysplasies. Le manque de puissance explique que nous n'ayons pas trouvé de différence significative pour chaque type porté seul ou en co-infection.

L'étude des génotypes viraux corrélés aux frottis est concordante avec les résultats observés en histologie. Les frottis de haut grade sont plus liés à l'HPV 16 ce qui concorde avec la littérature. La relation entre le frottis de haut grade et l'apparition d'une dysplasie sévère en histologie est bien connue. Le risque de CIN3+ à cinq ans en cas de frottis HSIL suivant une lésion CIN1 est de 15% (72).

La vaccination anti-HPV dans notre échantillon a été efficace puisque nous n'avons aucune patiente vaccinée atteinte d'une dysplasie sévère secondaire à une infection à HPV 16 et/ou 18. Aucune différence significative en terme de prévalence de dysplasies sévères n'a été détectée entre les patientes vaccinées ou non probablement par manque de puissance.

Le taux de couverture vaccinale de 30% est faible mais reflète le taux de couverture en France (73), qui est médiocre face aux pays anglo-saxons où notamment 70% des filles mineures en Australie sont vaccinées contre le papillomavirus (74).

Le frottis initial le plus représenté est de bas grade (LSIL) (75% des cas). Nous avons évalué l'association avec les dysplasies sévères. Ce résultat de frottis n'est pas plus à risque de lésions de dysplasie sévère mais est plus représenté chez les femmes n'ayant pas de CIN2+. Ce résultat est à pondérer par le fait qu'il s'agit de la cytologie la plus fréquente et que le faible effectif des dysplasies sévères majeure vraisemblablement les résultats.

Conclusion

L'histoire naturelle de l'infection aux papillomavirus est partiellement connue. Il persiste des zones d'ombre concernant notamment les régressions spontanées de lésions classées de haut grade en histologie (26). Néanmoins les recommandations actuelles préconisent de traiter ces lésions. La population en cause étant majoritairement en âge de procréer, les traitements sont responsables d'une augmentation des accouchements prématurés (23).

Nos résultats suggèrent que l'infection par l'HPV 16 est plus fréquemment liée à une évolution vers une dysplasie de haut grade. La chronicité du portage joue également un rôle primordial. En effet, dans notre étude la chronicité de portage d'HPV 16 de 73% est significativement supérieure dans les cas de dysplasies sévères. L'HPV 16 est le plus souvent détecté (78,3%), ce qui est concordant avec la littérature. La notion de chronicité comparée au degré de dysplasie pour chaque génotype d'HPV de notre étude révèle un aspect intéressant dans la pathogénie. Les HPV 39 et 66 sont deux génotypes qui sont ressortis de notre analyse comme ayant une chronicité statistiquement supérieure aux autres génotypes. Ces deux souches virales ne sont cependant pas, en cas de portage unique, plus représentées dans les dysplasies sévères. L'infection persistante aux papillomavirus est le principal facteur d'évolution vers une dysplasie de haut grade. Les données apportées par notre étude suggèrent que la présence d'un HPV 39 ou 66, par leur haut degré de chronicité, pourrait nécessiter un suivi biennuel par un co-testing afin de dépister une dysplasie sévère le plus précocement possible. Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer un risque relatif de CIN2+ pour chacun de ces génotypes.

Notre échantillon nous a également apporté des éléments nouveaux concernant l'HPV 52. Il s'agit du génotype le plus détecté après l'HPV 16 toutes patientes confondues et du troisième plus fréquent en cas d'infection unique. Ce génotype est classé dans le groupe des huit HPV à haut risque les plus fréquemment impliqués dans les phénomènes dysplasiques. Les infections aux deux types d'HPV 16 et 52 étaient les plus fréquentes dans notre étude. L'intérêt d'un vaccin nonavalent incluant l'HPV 52 serait d'autant plus grand dans notre échantillon. Un tel vaccin pourrait permettre d'élargir la protection, d'une part par l'augmentation des valences et d'autre part par le phénomène de protection croisée.

La notion d'infection multiple est primordiale dans notre étude et dans la littérature puisque 59,4% des patientes étaient porteuses d'au moins deux génotypes d'HPV. Le portage multiple est complexe puisque le risque de développer une dysplasie sévère dépendrait plus des génotypes présents que du nombre de virus différents détectés. Les associations des HPV

les plus pathogènes (16, 18, 31, 33, 45, 51) n'étaient pas les plus fréquentes dans notre étude. En revanche la présence d'un HPV 52, 39 ou 66 associés à un autre génotype augmenterait potentiellement le risque de dysplasie sévère.

La corrélation entre chaque résultat de frottis et l'infection aux dix-neuf génotypes d'HPV n'a pas été évaluée dans notre étude du fait d'effectifs insuffisants mais il serait intéressant de corréler pour chaque type viral, le risque de développer une dysplasie sévère en fonction du frottis initial ou au cours du suivi. Les études de ce type ont d'ailleurs permis de rédiger les recommandations américaines dans le dépistage du cancer du col de l'utérus (annexe 3). L'âge des patientes conditionne les stratégies de dépistage puisque les femmes de plus de trente ans sont plus à risque de développer des CIN. Les résultats de cette étude impliqueraient une surveillance plus étroite en cas de détection des génotypes d'HPV 16, 18, 31, 33, 39, 51, 52 et 66. L'association d'un test HPV à ADN couplé au frottis tous les 6 mois semblerait être la meilleure stratégie de suivi après la détection d'un des huit types précédemment cités. En cas d'infection à un autre type d'HPV parmi les 19 que nous avons décrit dans l'étude, le suivi pourrait être espacé à un an en cas de cytologie normale.

L'un des points importants de notre travail est la notion de clairance virale. La détection d'un HPV indéterminé à une ou plusieurs reprises avant la négativation du typage en post thérapeutique témoigne de cette hypothèse. Celle-ci mériterait un complément d'évaluation en tenant compte notamment de l'histologie initiale et du type de traitement effectué. Néanmoins nous pouvons nous appuyer sur nos résultats pour dire qu'il serait raisonnable d'effectuer un suivi annuel par un co-testing en cas de typage indéterminé même après le traitement d'une dysplasie sévère. Ce suivi ne pourrait être initié évidemment qu'après la première année et uniquement en cas de cytologie normale.

Les connaissances actuelles et à venir pourraient nous permettre de modifier nos stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus. A la lumière des pratiques recommandées aux Etats-Unis, l'intégration du test HPV à ADN dans le dépistage, en espaçant la fréquence, pourrait réduire le coût de santé publique tout en n'altérant pas la détection de lésions précurseurs à risque d'évoluer vers un cancer du col de l'utérus. L'utilisation du génotypage permettrait également de cibler les populations les plus à risque de récurrence ou d'évolution vers une dysplasie sévère.

Références bibliographiques

1. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin M-C, Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. PLoS ONE [Internet]. 14 nov 2013 [cité 27 juill 2015];8(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828354/>
2. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. Virology. 25 mai 2010;401(1):70-9.
3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. nov 2010;11(11):1048-56.
4. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int J Cancer. 1 août 2007;121(3):621-32.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer. 13 janv 2003;88(1):63-73.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. sept 2005;106(3):645-64.
7. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA. 20 juin 2001;285(23):2995-3002.
8. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 1 févr 2003;157(3):218-26.
9. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. nov 2012;120(5):1222-38.
10. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 6 oct 2010;102(19):1478-88.
11. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. Vaccine. 19 août 2008;26, Supplement 10:K1-16.
12. Lie AK, Risberg B, Borge B, Sandstad B, Delabie J, Rimala R, et al. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. Gynecol Oncol. juin 2005;97(3):908-15.
13. Tropé A, Sjøborg K, Eskild A, Cuschieri K, Eriksen T, Thoresen S, et al. Performance of Human Papillomavirus DNA and mRNA Testing Strategies for Women with and without Cervical Neoplasia. J Clin Microbiol. 8 janv 2009;47(8):2458-64.

14. Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, Passerini R, Zorzino L, Boveri S, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: Prevalence and distribution of different genotypes. *J Med Virol.* 1 févr 2009;81(2):271-7.
15. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-Based Study of Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 15 mars 2000;92(6):464-74.
16. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 4 janv 2002;55(4):244-65.
17. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol.* 1 janv 2004;57(1):68-72.
18. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, Zuna RE, Gold MA, Allen RA, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer.* 1 nov 2009;125(9):2151-8.
19. Kovács K, Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, Szendy M, Speich N, et al. Prevalence and genotype distribution of multiple human papillomavirus infection in the uterine cervix: A 7.5-year longitudinal study in a routine cytology-based screening population in West Germany. *J Med Virol.* 1 oct 2008;80(10):1814-23.
20. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human Papillomavirus Infections with Multiple Types and Risk of Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 7 janv 2006;15(7):1274-80.
21. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 6 janv 2005;191(11):1796-807.
22. Fife KH, Cramer HM, Schroeder JM, Brown DR. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia***. *J Med Virol.* 1 août 2001;64(4):550-9.
23. Sjöeborg KD, Tropé A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* juill 2010;118(1):29-34.
24. Prétet J-L, Jacquard A-C, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: The EDiTH III study. *Gynecol Oncol.* août 2008;110(2):179-84.
25. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 3 févr 1999;91(3):252-8.
26. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* avr 1993;12(2):186-92.

27. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* oct 1998;92(4 Pt 2):727-35.
28. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet Lond Engl.* 6 nov 2004;364(9446):1678-83.
29. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for Frequent Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia–Grade 2: *Obstet Gynecol.* janv 2009;113(1):18-25.
30. Monsonego J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. [Prevalence of genotype-specific HPV infection among women in France: implications for screening and vaccination]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2013;41(5):305-13.
31. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2 mars 2011;103(5):368-83.
32. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 20 nov 2012;30 Suppl 5:F88-99.
33. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst.* 20 juill 2005;97(14):1072-9.
34. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 26 déc 2001;286(24):3106-14.
35. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2003;188(6):1393-400.
36. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2003;188(6):1383-92.
37. Cotton S, Sharp L, Little J, Cruickshank M, Seth R, Smart L, et al. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2010;117(6):645-59.
38. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol.* oct 1989;63(10):4417-21.
39. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* déc 2012;120(6):1465-71.

40. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2013;32(1):76-115.
41. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 24 avr 2002;287(16):2114-9.
42. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* mars 2005;105(3):494-500.
43. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2001;184(2):64-9.
44. Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer.* 25 févr 2001;93(1):1-7.
45. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, Eastham ML, Modesitt SC. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol.* juin 2006;107(6):1285-91.
46. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* juin 2012;62(3):147-72.
47. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 19 juin 2012;156(12):880-91, W312.
48. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2004;191(1):105-13.
49. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, van der Linden HC, Runsink AP, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer.* 3 août 2001;85(3):398-404.
50. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer--current status: a review. *Am J Epidemiol.* juin 1990;131(6):945-57; discussion 958-60.
51. Klumb EM, Araújo ML, Jesus GR, Santos DB, Oliveira AV, Albuquerque EMN, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* juin 2010;16(4):153-7.
52. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2 avr 2008;100(7):513-7.

53. Singh DK, Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Shi Q, Ngendahayo L, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. *J Infect Dis.* 15 juin 2009;199(12):1851-61.
54. Mbulawa ZZA, Coetzee D, Marais DJ, Kamupira M, Zwane E, Allan B, et al. Genital human papillomavirus prevalence and human papillomavirus concordance in heterosexual couples are positively associated with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Dis.* 15 mai 2009;199(10):1514-24.
55. Mbulawa ZZA, Marais DJ, Johnson LF, Coetzee D, Williamson A-L. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. *J Infect Dis.* 1 juill 2012;206(1):15-27.
56. Szőke K, Sápy T, Krasznai Z, Hernádi Z, Szládek G, Veress G, et al. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities. *J Med Virol.* 1 déc 2003;71(4):585-92.
57. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ.* 29 juill 2009;339:b2569.
58. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer J Int Cancer.* 15 oct 2008;123(8):1864-70.
59. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):20-8.
60. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 18 sept 2002;94(18):1406-14.
61. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control CCC.* nov 2003;14(9):805-14.
62. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer.* déc 2000;83(11):1565-72.
63. Olsen AO, Dillner J, Skrandal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiol Camb Mass.* mai 1998;9(3):346-9.
64. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol.* févr 2013;128(2):265-70.
65. Trevathan E, Layde P, Webster LA, Adams JB, Benigno BB, Ory H. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *JAMA.* 22 juill 1983;250(4):499-502.

66. Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med*. 31 janv 1985;312(5):315-6.
67. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. 18 juin 1997;89(12):868-73.
68. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control CCC*. nov 2002;13(9):839-46.
69. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet Lond Engl*. 17 sept 1988;2(8612):652-4.
70. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 10 nov 2007;370(9599):1609-21.
71. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet Lond Engl*. 30 mars 2002;359(9312):1093-101.
72. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis*. avr 2013;17(5 Suppl 1):S69-77.
73. La couverture vaccinale en France / 2013 / Communiqués de presse / Espace presse / Accueil [Internet]. [cité 17 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2013/La-couverture-vaccinale-en-France>
74. Barbaro B, Brotherton JML. Measuring HPV vaccination coverage in Australia: comparing two alternative population-based denominators. *Aust N Z J Public Health*. août 2015;39(4):326-30.

Table des annexes

Annexe 1. Terminologie des dysplasies cervicales selon la classification Bethesda et le système LAST.....	43
Annexe 1.1. Répartition des 102 associations de géotypes d'HPV recensées chez les patientes de l'étude.	44
Annexe 1.1.1 Stratégie de dépistage des femmes de plus de 30 ans ayant une cytologie normale et une test HPV positif.....	47

Annexe 1. Terminologie des dysplasies cervicales selon la classification Bethesda et le système LAST.

Système LAST (40)	Cytologie	LSIL	HSIL		
	Histologie	LSIL	Selon expression de p16⁴	HSIL	
Classification du système Bethesda (41)	Cytologie	LSIL	HSIL		
	Histologie	CIN1	CIN2	CIN3	
Ancienne terminologie		Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Carcinome in situ

⁴ Les CIN2 n'exprimant pas p16 sont classées LSIL et les CIN2 exprimant p16 sont classées HSIL

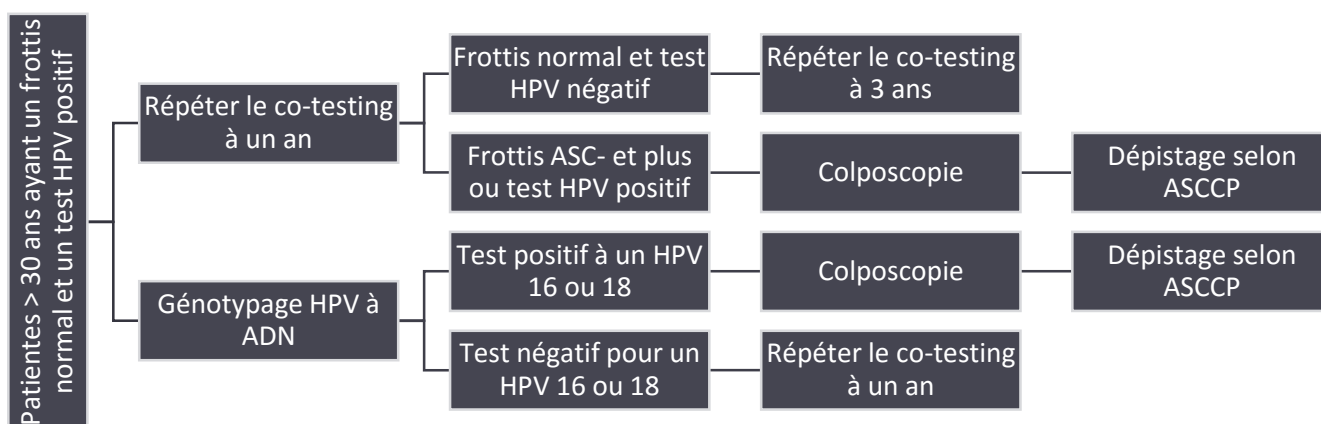
Annexe 1.1. Répartition des 102 associations de génotypes d'HPV recensées chez les patientes de l'étude.

ASSOCIATION DE GENOTYPES	NOMBRE DE CAS
31 52	6
16 51	3
33 52	2
51 56	2
56 68	1
33 66	2
16 52	15
16 53	5
51 53	2
56 66	3
31 51	2
52 66	5
16 59	3
51 52	7
56 53	4
39 68	3
16 18	4
18 58	2
16 31	2
16 66	5
18 39	2
68 66	2
39 56	1
18 66	1
16 45	1
31 66	2
51 73	1
52 56	1
16 56	4
16 35	2

31 53	3
31 73	2
56 82	1
31 39	2
31 45	1
18 68	1
45 51	2
39 51	1
52 68	2
53 66	1
39 53	2
39 74	1
18 51	1
31 59	1
16 68	2
53 68	1
16 33	1
45 52	1
52 39	2
52 59	1
82 68	1
31 33	6
39 66	2
31 58	2
73 66	1
33 56	2
52 73	2
58 53	1
16 51 52	3
16 33 52	1
16 52 66	2
18 31 33	1
39 52 56	1
16 31 53	1
16 39 53	1
31 53 58	1

18 39 66	1
52 68 39	1
39 45 68	2
16 18 51	1
39 51 52	1
16 56 53	1
16 31 45	1
16 31 56	1
31 51 53	2
18 51 52	1
16 35 66	1
31 53 66	1
16 52 59	1
31 73 52	1
31 39 66	1
39 53 66	1
16 18 53	1
16 31 33	1
16 33 45	1
16 73 66	1
33 31 39	1
45 66 73	1
16 31 58	1
16 39 52	1
18 51 52 39	1
16 51 56 53	1
16 18 31 45	1
16 31 39 66	1
33 58 68 53	1
16 18 51 39	1
16 51 53 56 66	1
16 35 45 52 56	1
31 39 53 66 82	1
16 31 45 59 53	1
31 39 51 58 82 66	1
Total	189

Annexe 1.1.1 Stratégie de dépistage des femmes de plus de 30 ans ayant une cytologie normale et une test HPV positif.



Recommandations américaines pour le dépistage du cancer du col de l'utérus

Organismes ayant rédigé les recommandations	Age de début du dépistage	Age d'espacement du dépistage	Modalités du dépistage (tests et fréquence)	Surveillance après hystérectomie pour lésion bénigne
--	----------------------------------	--------------------------------------	--	---

			Patientes de 21 à 29 ans	Patientes > 30 ans	
<i>ACS/ASCCP/ASCP (2012)⁵ (46)</i>	21 ans	65 ans	Cytologie tous les 3 ans	Co-testing tous les 5 ans ou à défaut cytologie tous les 3 ans	Pas d'indication
<i>USPSTF (2012)⁶(47)</i>	21 ans	65 ans	Cytologie tous les trois ans	Cytologie tous les trois ans Alternative : co-testing tous les 5 ans	Pas d'indication
<i>ACOG (2012)⁷ (9)</i>	21 ans	65 ans	Cytologie tous les 3 ans	Co-testing tous les 5 ans ou cytologie tous les 3 ans	Pas d'indication

⁵ ACS : American Cancer Society ; ASCCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology ; ASCP : the American Society for Clinical Pathology.

⁶ USPSTF : United States Preventive Services Task Force.

⁷ ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists.

Proposition de prise charge en fonction du typage HPV, du frottis et de la chronicité de l'infection

Niveau de risque	Type d'infection	Stratégie de suivi
Faible	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 35, 39, 53, 56, 58, 66, 73, 74, 82 sur un seul test - Frottis de bas grade avec HPV – ou + à une des souches ci-dessus - Typage indéterminé sur un seul test ou en portage chronique avec frottis normal ou de bas grade 	Co-testing à 1 an
Modéré	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 sur un seul test et frottis normal - HPV 39, 66 en portage chronique seul ou en association avec un HPV 35, 53, 56, 58, 73, 74, 82 - Typage indéterminé sur un seul test ou en portage chronique en post thérapeutique d'une dysplasie sévère quel que soit le frottis - Frottis de haut grade avec test HPV négatif ou positif à un HPV 35, 39, 53, 56, 58, 66, 73, 74, 82 ou indéterminé 	Colposcopie initiale puis co-testing à 6 mois et 1 an puis annuel
Elevé	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 en portage chronique seul ou en association - HPV 39, 66 en association avec une des 7 souches ci-dessus - Frottis de haut grade avec l'un des cas ci-dessus 	Colposcopie initiale puis co-testing tous les 6 mois pendant 2 ans

Table des figures

Figure 1 : <i>Diagramme récapitulatif des patientes sélectionnées, des critères d'exclusion et de la population analysée.</i>	17
Figure 2 : <i>Distribution des génotypes d'HPV détectés lors des 682 tests réalisés chez les 217 patientes de l'étude.</i>	23
Figure 3 : <i>Distribution de chaque génotype d'HPV en portage unique</i>	25

Table des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des patientes pour le groupe de femmes porteuses d'une dysplasie sévère et les autres patientes	21
Tableau 2 : Nombre de tests HPV positifs pour chacun des 19 génotypes d'HPV identifiés	22
Tableau 3 : Distribution des génotypes d'HPV en portage unique (les pourcentages sont calculés par rapport aux 217 patientes analysées).	24
Tableau 4 : Taux de chronicité pour chaque génotype d'HPV et seuil de significativité de cette chronicité entre les patientes porteuses d'une dysplasie sévère et les autres.	26

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

François SIEGERTH

Distribution des géotypes HPV selon le degré de dysplasie cervicale en cas d'infection persistante

Objectifs : Estimer la prévalence des dysplasies cervicales sévères chez des patientes porteuses d'une infection persistante à papillomavirus (HPV) et décrire les fréquences d'infections des différents HPV oncogènes selon le degré de dysplasie.

Méthode : Parmi les 1037 femmes sélectionnées au CHU de Limoges entre 2010 et 2014, 217 patientes porteuses d'une infection persistante à papillomavirus ont été incluses. Nous avons comparé la présence des différents géotypes d'HPV entre le groupe dysplasies sévères (CIN2+) et les autres patientes puis entre celles CIN2 et CIN3+.

Résultats : La prévalence des CIN2+ était de 25,8%. L'HPV16 était présent dans 78,3% des cas. Les HPV 52, 31, 51, 66 et 53 étaient les plus détectés après le 16. L'HPV16 était plus souvent impliqué dans les CIN2+ (37,5% versus 17,4%, $p = 0,003$). Les géotypes 18, 68 et 39 étaient plus fréquents chez les patientes sans dysplasie sévère. Les femmes CIN2 étaient plus infectées par l'HPV16 que celles CIN3+ (46,8% versus 25%, $p = 0,039$). Le portage multiple touchait 59,4% des patientes. Les patientes CIN2 avaient fréquemment au moins trois types viraux distincts par rapport aux CIN3+ ($p = 0,002$).

Conclusion : Le fait que l'HPV16 soit plus associé aux dysplasies sévères et que sa chronicité soit plus importante semblent lui conférer un pouvoir oncogénique supérieur aux autres géotypes.

Mots clés : HPV, géotypes, infection persistante, dysplasies cervicales

HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia in persistent infection

Objective. Estimate the prevalence of severe cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent HPV infection and analyze the HPV genotyping according to severity of CIN.

Methods. From 1037 women in CHU Limoges between 2010 and 2014, we analyzed 217 with persistent HPV infection. We compared HPV genotypes in women with CIN2+ and the others. We made the same comparison in women with CIN2 versus CIN3+.

Results. Prevalence of CIN2+ was 25.8%. HPV16 was detected in 78.3% of cases. HPV52, 31, 51, 66 and 53 were also detected frequently. HPV16 were most common in patient CIN2+ (37.5% versus 17.4%, $p=0,003$). Whereas HPV18, 39 and 68 were most common in patients without CIN2+. Patients with CIN2 were more infected with HPV16 than patients with CIN3+ (46.8% versus 25%, $p=0,039$). Multiple HPV infections were detected in 59.4% of the women. The multiple infections with more than three HPV genotypes were significantly higher in CIN2 compared to CIN3+ ($p=0,002$).

Conclusion. HPV16 infection appear to have a more significant oncogenic potential compared to other HPV genotypes.

Keywords : HPV, genotypes, persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia