Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013 **N°**

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PORET Hélène
Née le 11 octobre 1981 à Cayenne

Présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 2013

Adhésion des femmes exposées au papilloma virus humain oncogène au suivi cytologique à un an

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU
Monsieur le Professeur Henri MARRET
Madame le Docteur Isabelle DE PINIEUX
Monsieur le Docteur Ken HAGUENOER

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

1er septembre 2012

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN
Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE
Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P.BARDOS - J. BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINE - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
MM.	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMAN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618

	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles BODY pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse, pour son exigence pédagogique tout au long de notre cursus.

A Monsieur le Professeur Henri MARRET, pour la confiance qu'il m'a accordé au cours de ce travail dont il est un des investigateurs, sa patience, sa disponibilité et son regard critique.

A Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU, pour avoir eu la gentillesse d'accepter de juger mon travail.

A Madame le Docteur Isabelle DE PINIEUX, pour avoir eu la gentillesse de me guider dans le recueil des données très sécurisées de l'IRSA.

A Monsieur le Docteur Ken HAGUENOER, grâce à qui le projet APACHE a vu le jour, pour tes conseils tout au long de mon fastidieux recueil de données depuis deux ans.

Au Docteur Somany SENGCHANH, qui m'a guidé au Centre de Coordination des Dépistages des Cancers tout au long de ce travail, un grand merci pour ta disponibilité.

A Yvan, pour ton soutien énergique et la confiance que tu as en moi.

A Juliette…

A ma famille, un grand merci pour votre soutien tout au long de ces années d'études.

Aux Caennais, pour votre écoute, votre soutien, les soirées inoubliables depuis 10 ans maintenant.

Aux internes de gynécologie de Tours pour les bons moments passés ensemble et à venir.

TABLE DES MATIERES

Résumé……..…….....…9

Abréviations……...11

Introduction……...12

Matériels et Méthodes……...13

1. Réalisation du frottis et dépistage de l'HPV……...……..…….14

2. Modalités de réalisation du FCU de contrôle.…..……..15

3. Recueil des données……..……15

4. Analyse statistique……..……...17

Résultats……...……..18

1. Description de la population……..……..……..18

2. Analyse du test HPV HR cervical……...……..19

2.1 Nombre d'HPV……...…19

2.2 Types d'HPV retrouvés…….……....19

3. Analyse des auto-prélèvements vaginaux……..……20

4. Prise en charge des patientes selon le résultat de leur frottis initial……..….21

4.1 FCU initial ASC-US associé à HPV HR+…….……..…..21

4.2 FCU initial LSIL associé à HPV HR+……..……...…..21

4.3 FCU initial HSIL associé à HPV HR+…….…….21

5. Suivi cytologique de notre cohorte…….21

6. Résultats du FCU de contrôle…….……....22

6.1 Résultats du FCU de contrôle de la cohorte (n=188)…..…….…..…22

6.2 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux normaux (n=138)…….23

6.3 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux ASC-US (n=23)….....24

6.4 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux LSIL (n=22)…….……24

6.5 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux HSIL (n=4)…..…..…..25

7. Prise en charge des anomalies cytologiques du frottis de contrôle…….25

7.1 FCU de contrôle de type ASC-US……...……..……..……25

7.2 FCU de contrôle de type LSIL……..…..…….26

Discussion……...……...27

Conclusion…….....……..31

Bibliographie……..32

Annexe.....……....…….34

Serment d'Hippocrate…….....……..……35

RÉSUMÉ

Introduction : Le cancer du col de l'utérus représente environ 10% des cancers féminins dans le monde. L'incidence a baissé ces dernières années depuis la réalisation d'une analyse cytologique par un frottis cervico-utérin régulier. L'objectif actuel dans le dépistage du cancer du col de l'utérus est d'améliorer la sensibilité du dépistage et d'atteindre une population plus large réticente aux examens gynécologiques. L'infection persistante par le papillomavirus humain (HPV) est considérée comme un facteur nécessaire dans le processus de développement du cancer du col de l'utérus.

Matériels et Méthodes : Des auto-prélèvements vaginaux à la recherche d'HPV à haut risque oncogène (HR) sont en cours d'évaluation afin d'atteindre le plus grand nombre de femmes. C'est pourquoi nous avons choisi d'évaluer la possibilité de réaliser des auto-prélèvements vaginaux pour la détection d'infection cervicale à HPV HR à Tours et au Mans. Dans le cadre de cette évaluation, nous avons décidé de nous intéresser à un sous groupe de patientes à risque (HPV HR positif). Un suivi longitudinal prospectif de ces femmes a été effectué jusqu'au résultat d'un FCU préconisé à un an.

Résultats : 188 femmes porteuses d'HPV oncogène à haut risque ont été recrutées. 73,4% d'entre elles ont fait le frottis de contrôle. 58% l'ont fait spontanément, 35,8% l'ont fait après une relance écrite et 8,6% suite à des contacts téléphoniques. 26,1% des frottis initialement réalisés étaient pathologiques. Un frottis de contrôle a été réalisé par 73,9% des femmes qui avaient un frottis initial normal, 65% un frottis ASC-US et 77,3% un frottis LSIL. 30,4% des femmes avec un frottis ASC-US, 22,7% avec un frottis LSIL et 100% avec un frottis HSIL ont eu une prise en charge conforme aux recommandations de l'HAS.19,2% des prélèvements cervicaux initiaux contenaient de l'HPV 16 ou 18.

Conclusion : Malgré le dépistage individuel du cancer du col utérin, un nombre non négligeable de patientes ne bénéficient pas d'un suivi adapté. La relance écrite paraît être une mesure incitative efficace pour améliorer le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes. Cette mesure semble particulièrement adaptée pour une population porteuse d'HPV 16 et 18. Les femmes réfractaires au dépistage pourraient également faire l'objet d'envoi d'auto-prélèvements à domicile.

Mots-clés : test HPV, frottis cervico-utérin, cancer col uterus, dysplasie cervicale

.

SUMMARY

Introduction: Cervical cancer is about 10% of female cancers in the world. The incidence has declined in recent years since the completion of a pap smear regularly. The current focus in cervical cancer screening is to improve the sensitivity of screening, and secondly, to reach a wider population reluctant to gynecological examinations. Persistent infection with human papillomavirus (HPV) is considered a necessary factor in the process of developing cervical cancer.

Material and Methods: To assess the accuracy and the agreement of self-vaginal swabs for the detection of cervical oncogenic HPV infections, a study was performed from at Regional Medical Center University Tours and the inter-regional institute for health Tours and Le Mans. In this study, we selected women with high-risk HPV. All women were invited for a second screening one year after they attended their first screening.

Results: 188 women with high-risk HPV were recruited. 73.4% had the second screening test. 58% did so spontaneously, 35.8% did so after a written reminder and 8.6% after telephone contact. 26.1% of first pap smears were abnormal. 73.9% of women with normal pap smear, 65% with ASC-US and 77.3% with LSIL performed a second screening. 30.4% of women with ASC-US, 22.7% with LSIL and 100% with HSIL had a support line with the recommendations of the HAS.19.2% of first HPV tests contained HPV 16 or 18.

Conclusion: Written reminders and telephone contact increase attendance at screening for cervical cancer. However, nonattendance to screening is observed even in women with cytological abnormality. Women are not compliant monitoring in case of low-grade abnormalities. Finally, HPV genotyping would select women most at risk of cervical cancer (women who tested positive for HPV 16 or 18). These women could be the primary target of screening. Their response to reminders could improve the efficacy of screening.

Keywords: HPV test, pap smear cervical cancer, cervical dysplasia.

ABREVIATIONS

FCU : frottis cervico-utérin

HPV : papilloma virus humain

HPV HR : papilloma virus humain à haut risque oncogène

HAS : haute autorité de santé

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

IRSA : institut inter régional pour la santé

TH : transport humide

TS : transport sec

ASC-US: atypical squamous-cells of undetermined significance (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée)

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade)

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (néoplasie cervicale intra-épithéliale)

CIN 1 : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère

CIN 2 : néoplasie cervicale intra-épithéliale intermédiaire

CIN 3 : néoplasie cervicale intra-épithéliale sévère incluant le carcinome in situ

HC2: hybrid capture 2

RR : risque relatif

CCDC : centre de Coordination des Dépistages des Cancers

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus représente environ 10% des cancers féminins dans le monde(1). En France, c'est le huitième cancer en nombre de nouveaux cas et le quinzième en nombre de décès féminins. En 2005, il était responsable de 3068 cas de cancers et 1067 décès(2). Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curable, ce cancer peut potentiellement devenir, en France, une maladie rare. A ce jour, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé du cancer du col utérin. Le dépistage est individuel par frottis cervico-utérin (FCU). Il a permis de diminuer l'incidence du cancer du col de l'utérus de 2,9% entre 1980 et 2005(2). Cependant, il reste une proportion non négligeable de femmes se faisant encore peu ou pas dépister. L'objectif actuel dans le dépistage du cancer du col de l'utérus est d'améliorer la sensibilité du dépistage et d'atteindre une population plus large, réticente aux examens gynécologiques.

L'infection persistante par le papillomavirus humain (HPV) est considérée comme un facteur nécessaire dans le processus de développement du cancer du col de l'utérus(3)(4)(5). L'utilisation de tests HPV cervicaux est en cours d'évaluation comme outil de dépistage primaire. Des auto-prélèvements vaginaux à la recherche d'HPV à haut risque oncogène (HR) sont également en cours d'évaluation afin d'atteindre le plus grand nombre de femmes. C'est pourquoi nous avons choisi d'évaluer la possibilité de réaliser des auto-prélèvements vaginaux pour la détection d'infection cervicale à HPV HR à Tours et au Mans. Dans le cadre de cette évaluation, nous avons décidé de nous intéresser à un sous groupe de patientes à risque (HPV HR positif). Un suivi longitudinal prospectif de ces femmes a été effectué jusqu'au résultat d'un FCU préconisé à un an.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'adhésion au suivi cytologique des femmes et d'observer les caractéristiques de cette population à risque.

MATERIELS ET METHODES

L'étude diagnostique transversale APACHE 1 a été réalisée au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours et à l'institut inter régional pour la santé (IRSA) de Tours et du Mans chez 722 femmes âgées de 20 à 65 ans. La période d'inclusion était du 1er septembre 2009 au 31 mars 2011. Les critères de non inclusion étaient un antécédent de vaccination anti-HPV, une grossesse en cours, l'absence de rapport sexuel, une hystérectomie totale, une pathologie cervicale HPV dépendante en cours de traitement, un frottis anormal de moins d'un an, un frottis normal de moins de deux ans, la non-compréhension de la langue française. Les femmes étaient recrutées à l'occasion d'une consultation avec examen gynécologique et FCU de dépistage. Cette étude multicentrique était réalisée au sein des services de gynécologie et d'orthogénie du CHRU de Tours et de l'IRSA de Tours et du Mans.

Après information et consentement éclairé de la patiente, un auto-prélèvement vaginal avec deux brosses identiques (Copan®), l'un en milieu sec, l'autre en milieu liquide était proposé. Un examen gynécologique avec FCU et test HPV était ensuite réalisé par un médecin. La découverte d'un col cliniquement anormal indiquait la réalisation d'une colposcopie et de biopsies dirigées. En cas de test HPV HR positif sur le prélèvement cervical ou sur l'un des deux prélèvements vaginaux et un frottis normal, un frottis de contrôle à un an était proposé. L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique régional (Identifiant *Clinical Trial.gov* de APACHE 1: NCT01162408).

Pour notre étude, 188 femmes du CHRU et de l'IRSA de Tours HPV HR positives étaient sélectionnées. Un suivi longitudinal prospectif était réalisé entre le 1er septembre 2010 et le 31 novembre 2012. Le résultat du FCU préconisé à un an était recueilli.

1. Réalisation du frottis et dépistage de l'HPV

Le frottis était réalisé en phase liquide (utilisation d'une brosse Rovers® Cervex-Brush™ placée dans un tube avec milieu de transport (PréservCyt™)). Le prélèvement était acheminé au laboratoire de cytologie de l'IRSA 37 dans un délai inférieur à 48 heures. Les frottis ont été interprétés selon la classification internationale de Bethesda 2001(6).

En cas de frottis pathologique, les patientes étaient prises en charge selon les recommandations de l'HAS de 2002(2).

En cas de FCU ASC-US :

- Colposcopie +/- biopsies de première intention
- **OU** FCU de contrôle à 6 mois
- **OU** recherche d'HPV HR et si négatif, FCU de contrôle à 1 an

En cas de FCU LSIL :

- FCU de contrôle à 4-6 mois
- **OU** colposcopie +/- biopsies de première intention

En cas de FCU HSIL :

- Colposcopie + biopsies de première intention.

Le test inno-LIPA HPV Genotyping Extra™ d'Innogenetics® a été choisi pour le génotypage HPV. Ce test permettait de dépister les HPV oncogènes à haut risque de type 16,18, 26, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 66, 68, 73 et 82.

2. Modalités de réalisation du FCU de contrôle

En cas de dépistage d'HPV HR sur l'un des trois prélèvements (cervical, vaginal sec et humide) avec FCU normal, les femmes étaient invitées à réaliser un frottis de contrôle à un an. Aucun test HPV de contrôle n'était préconisé à un an car il n'est pas remboursé.

Les femmes étaient libres de réaliser ce frottis soit au CHRU de Tours (analyse cytologique réalisée à l'IRSA 37), soit chez un praticien libéral (médecin traitant, gynécologue, sage-femme ou laboratoire de biologie médicale sur prescription), l'analyse cytologique était alors réalisée dans trois laboratoires de ville.

3. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide de deux logiciels informatiques :

- APIX™ (laboratoire de cytologie IRSA)
- ZEUS™ (Centre de Coordination pour le Dépistage des Cancers)

Les données suivantes ont été recueillies :

- les coordonnées administratives des femmes
- le résultat du FCU
- sa date de réalisation
- les examens complémentaires réalisés
- les traitements institués suite à ce frottis de contrôle.

Au 5 juin 2012, les femmes n'ayant pas réalisé de FCU de contrôle étaient invitées à réaliser ce frottis par une relance écrite envoyée à leur domicile (Annexe).

Au 1er novembre 2012, les femmes n'ayant pas réalisé de FCU malgré la relance écrite étaient contactées par téléphone de manière standardisée par le même opérateur :

- appel entre 9 heures et 18 heures du lundi au vendredi
- 4 appels au maximum pour chaque femme
- Au moins 2 des appels effectués à des horaires différents

- Les coordonnées téléphoniques étaient vérifiées sur les deux sources d'informations administratives, les logiciels APIX™ et ZEUS™
- En cas de frottis non refait, les femmes étaient invitées à le réaliser dans les plus brefs délais. La possibilité de le faire au CHRU était évoquée.

4. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population sont présentées sous forme de fréquence et de moyennes avec des intervalles de confiance à 95%. Les données qualitatives étaient comparées à l'aide de tests de Chi-deux de Pearson et de tests exacts de Fisher selon les conditions de validité des tests. Les données quantitatives étaient comparées à l'aide de tests de T de Student. L'ensemble des tests ont été obtenus à l'aide du logiciel R® (version 2.15.2).

RESULTATS

734 femmes ont été inclues dans APACHE 1. 12 femmes ont été exclues pour données manquantes.

565 femmes ont été inclues au CHRU et à l'IRSA de Tours et **188 femmes** ont eu un test HPV HR positif, soit une prévalence de **33,3%.** Nous n'avons pas inclu dans notre étude les patientes suivies au Mans car nous n'avions pas accès aux données concernant le frottis de contrôle.

1. Description de la population

L'âge moyen était 35,2 ans ($IC_{95\%}$ [30,5-39,9]).

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Répartition démographique et âge

	nombre (total 188)	**%**
<30 ans	75	39,9
>30 ans	113	60,1
orthogénie	132	70,2
IRSA	42	22,3
gynécologie	14	7,5

Les résultats cytologiques obtenus sont présentés dans le tableau 2 et illustrés sur la figure 1.

Tableau 2. Interprétation cytologique du premier FCU réalisé (n=188)

	nombre	**%**
normal	138	73,4
ASC-US	23	12,3
LSIL	22	11,7
HSIL	4	2,1
FCU non contributif	1	0,5

Erreur ! Des objets ne peuvent pas être créés à partir des codes de champs de mise en forme.26,1% des frottis initiaux présentaient des anomalies cytologiques.

Les patientes âgées de moins de 30 ans avaient significativement plus de frottis pathologiques que les patientes âgées de plus de 30 ans (37,3% de FCU pathologiques chez moins de 30 ans versus 18,8% p=0,004*).

2. Analyse du test HPV HR cervical

69,2% (n=130) des prélèvements cervicaux contenaient au moins un type d'HPV HR.

2.1 Nombre d'HPV

Le nombre moyen d'HPV était 1,2 ($IC_{95\%}$ [1,02-1,34]).

Les patientes âgées de moins de 30 ans avaient un nombre moyen d'HPV non différent des patientes âgées de plus de 30 ans (1,28 versus 1,11 p=0,29).

Les patientes chez qui une anomalie cytologique était retrouvée avaient un nombre d'HPV significativement plus important que les femmes ayant un FCU normal (1,77 versus 0,96 p=0,00002*).

2.2 Types d'HPV retrouvés

14,3% des prélèvements cervicaux contenaient de l'HPV 16 et 4,8% de l'HPV 18. Au total, **l'HPV 16 ou 18 a été retrouvé sur 19,2% des prélèvements.**

Un taux de 9,4% d'HPV 16 a été retrouvé sur les frottis normaux et 5,8% d'HPV 18.

Dans les prélèvements ayant des anomalies cytologiques, on retrouvait la présence d'HPV 16 sur 21,7% des frottis ASC-US, sur 27,3% des frottis LSIL et sur 75% des frottis HSIL.

La répartition des différents types d'HPV au niveau du col est illustrée dans la figure 2.

Erreur ! Des objets ne peuvent pas être créés à partir des codes de champs de mise en forme.

3. Analyse des auto-prélèvements vaginaux

Dans les auto-prélèvements, le nombre moyen d'HPV était 1,4 ($IC_{95\%}$ [1,28-1,60]) en milieu de transport humide (TH) et 1,4 ($IC_{95\%}$ [1,28-16,0]) en milieu de transport sec (TS).

4. Prise en charge des patientes selon le résultat de leur frottis initial

4.1 FCU initial ASC-US associé à HPV HR+

23 patientes présentaient un frottis initial ASC-US.

30,4% de ces femmes ont eu une prise en charge conforme aux recommandations de l'HAS. 69,6% n'ont pas eu une prise en charge conforme. Les causes de la prise en charge non conforme étaient :

- Frottis refait dans un délai supérieur à 6 mois
- Frottis non refait

Une patiente a eu une conisation. Il s'agissait d'une lésion de CIN 1.

4.2 FCU initial LSIL associé à HPV HR+

22 patientes présentaient un frottis initial de type LSIL.

22,7% ont eu une prise en charge conforme. 77,3% qui n'ont pas eu de prise en charge conforme ou n'ont pas donné de nouvelles.

Une patiente a eu une conisation. Il s'agissait d'une lésion de type CIN 2.

4.3 FCU initial HSIL associé à HPV HR+

4 patientes présentaient un frottis HSIL. Toutes les patientes ont eu une colposcopie et des biopsies. Pour trois d'entre elles, les biopsies mettaient en évidence des lésions CIN3. Pour la quatrième, une lésion CIN1 associée à des condylomes plans a été mise en évidence.

Les 3 patientes qui présentaient des lésions CIN3 ont eu une conisation qui a confirmé à chaque fois la présence d'une dysplasie de haut grade.

5. Suivi cytologique de notre cohorte

73,4% des femmes (n=138) ont fait un FCU de contrôle.

58% l'ont fait spontanément suite aux recommandations données lors du premier frottis. 35,8% l'ont fait après avoir reçu une relance écrite (84,8% des patientes avaient reçu le courrier) et 8,6% suite aux contacts téléphoniques. 6,9% n'ont pas souhaité le refaire et 19,7% n'ont pas répondu aux relances par courrier et téléphoniques. Le délai de réalisation du frottis de contrôle est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition des FCU selon le délai de réalisation

Délai (années)	%
<1	28,3
1-1,5	31,9
1,5-2	24,6
>2	15,2

67,4% (n=93) des FCU ont été réalisés au CHRU de Tours et 26,1% (n=36) en ville. Pour 6,5% (n=9) des femmes, nous n'avons pas d'information sur le lieu de réalisation du frottis.

61,3% des femmes de moins de 30 ans ont refait spontanément un frottis à un an versus 55,7% des plus de 30 ans (p=0,45).

68% des femmes de moins de 30 ans ont refait le frottis après les relances successives écrites puis téléphoniques versus 69% chez les plus de 30 ans (p=0,88).

73,9% des femmes ayant un frottis initial normal, 65,2% ayant un FCU initial ASC-US et 77,3% ayant un FCU initial LSIL ont fait un frottis de contrôle (p=0,66, p=0,73, respectivement).

6. Résultats du FCU de contrôle

6.1 Résultats du FCU de contrôle dans de la cohorte (n=188)

73,4% des femmes ont fait un frottis de contrôle.

Les résultats du frottis de contrôle sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Résultats cytologiques et HPV retrouvés dans les FCU de contrôle (n=138)

		%	p	Test HPV	% test HPV positif
Normal		80,4	-	-	-
Non contributif		3,6	-	-	
ASC-US		9,4	-	61,5	75
LSIL		6,5	-	0	0
HSIL		0	-	0	0
Total anomalies	<30 ans	25,4	0,039*	6,6	80
cytologiques	>30 ans	11,5		2,6	66,6

Nous avons constaté **15,9% de frottis de contrôle pathologiques (n=22)**, toutes anomalies cytologiques confondues. Toutes ces anomalies ont été dépistées chez des patientes qui avaient refait leur FCU de contrôle spontanément.

Les patientes de moins de 30 ans avaient significativement plus de lésions à un an que les patientes de plus de 30 ans (25,4% versus 11,5%, p=0,039*).

6.2 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux normaux (n=138)

73,9% des femmes ont fait le frottis de contrôle (n=102).

Le délai de réalisation du frottis de contrôle est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5. Délai de réalisation du frottis de contrôle après un premier frottis normal

Délai (années)	**%**
<1	23,5
1-1,5	33,3
1,5-2	26,5
>2	16,6

Les résultats du frottis sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats cytologiques retrouvés dans les FCU de contrôle des femmes avec FCU initial normal

	N	%
Normal	87	63
Non contributif	3	2,2
ASC-US	9	6,5
LSIL	3	2,2
HSIL	0	0

6.3 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux ASC-US (n=23)

69,5% de ces femmes ont fait un FCU de contrôle (n=16).

Le délai de réalisation du frottis de contrôle sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7.

Tableau 7. Délai de réalisation du frottis de contrôle après un premier frottis ASC-US

Délai (années)	%
<1	37,5
1-1,5	50
1,5-2	12,5
>2	0

Lors de ce frottis de contrôle, 46,6% avaient un FCU de contrôle normal. 13,3% avaient à nouveau un FCU ASC-US et 20% avaient un FCU LSIL.

6.4 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux LSIL (n=22)

77,3% de ces femmes ont fait un FCU de contrôle (n=17).

Lors de ce frottis de contrôle, 54,5% avaient un frottis normal, 8,3% avaient un FCU ASC-US et 25% avaient un FCU LSIL.

Le délai de réalisation du frottis de contrôle est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8. Délai de réalisation du frottis de contrôle après un premier frottis LSIL

Délai (années)	%
<1	41,1
1-1,5	5,9
1,5-2	29,4
>2	23,5

6.5 Résultats du FCU de contrôle des frottis initiaux HSIL (n=4)

Chez les 4 femmes qui avaient un frottis initial de type HSIL, 3 avaient un frottis normal dans l'année après la conisation. La patiente n'ayant pas eu de conisation a été perdue de vue.

7. Prise en charge des anomalies cytologiques du frottis de contrôle

Ces données sont présentées dans le Tableau 4.

7.1 FCU de contrôle ASC-US

Chez ces femmes, 84,6% ont eu une prise en charge adaptée suite à la découverte du frottis de type ASC-US.

- 9 femmes ont eu un dépistage de l'HPV
- 1 femme a eu un frottis de contrôle au bout de 4 mois
- 1 femme a eu une colposcopie d'emblée.

Parmi les 6 patientes HPV HR + sur ce deuxième prélèvement, 33% présentaient un HPV16.

Aucune de ces patientes n'a eu de conisation.

7.2 FCU de contrôle LSIL

Chez ces femmes, 33,3% ont eu une prise en charge adaptée, à savoir une colposcopie ou un frottis de contrôle à 4-6 mois.

Une patiente a eu une conisation.

DISCUSSION

Dans le sous-groupe des femmes d'APACHE 1 recrutées à Tours, la prévalence d'HPV HR était de 33,3% sur des frottis de dépistage. Cette prévalence est variable lors de l'analyse de la littérature. Dans l'étude britannique Hart Study(7), 14,5% des femmes de 30-34 ans étaient porteuses d'un HPV HR, dans la cohorte américaine du kaiser Permanente(8), la prévalence d'HPV HR était de 6,27% et dans l'étude épidémiologique française de Pannier-Stockman et al.(9) de 35,8%. Les populations étudiées ne sont pas les mêmes ce qui explique ces différences importantes. Dans notre cas, 70,2% des femmes HPV HR positives ont été recrutées au centre de planification familiale du service d'orthogénie du CHRU de Tours.

73,4% des 188 femmes ont fait le frottis de contrôle qui leur avait été recommandé. Nous n'avons pas observé de différence significative selon l'âge (plus ou moins de 30 ans) et le résultat du frottis initial. Parmi ces femmes, 73,4% avaient un frottis initial normal associé à un test HPV positif. Elles semblent être autant sensibilisées à l'intérêt d'un frottis de contrôle que les femmes présentant des anomalies cytologiques. Ce résultat est important dans la mesure où les femmes présentant un FCU normal associé à un test HPV HR positif sont à risque de développer des lésions de haut grade. L'étude danoise de Kjaer et al.(10) retrouvait un risque relatif de développer des lésions CIN2+ chez des femmes ayant une cytologie normale avec un test viral positif de 4,4 chez les femmes de 22 à 32 ans et de 12,1 chez les femmes plus âgées (40-50 ans). Dans l'essai contrôlé randomisé anglais Artistic(11), en cas de cytologie négative, entre 30 et 60 mois de suivi, un taux de CIN3+ de 1,5% était constaté en cas de test HPV positif versus 0,3% s'il était négatif. De même, le suivi de la cohorte du Kaiser Permanente(8) avait permis de mettre en évidence un risque accru de CIN3 ou de cancer à 5 ans en cas de cytologie négative associée à un dépistage positif de l'HPV HR. Ce taux de participation au frottis de contrôle de 73,4% est en accord avec les données de la littérature. Dans l'essai hollandais Pobascam(12), le taux de participation au dépistage était de

80%. Une baisse de ce taux de participation était observée à 52 et 66% en cas d'examens itératifs. Dans notre étude, nous n'avons recueilli le résultat que d'un seul frottis de contrôle. Un taux de couverture par FCU de 71% dans le Haut-Rhin et 68,5% dans le Bas-Rhin avaient également été obtenus lors de la campagne de dépistage en Alsace entre 2003 et 2005 (13).

Ce taux de participation a été amélioré par l'instauration des relances. Alors que 58% des femmes ont fait le frottis de contrôle spontanément, 35,8% l'ont fait suite à un courrier de relance et 8,6% après des appels téléphoniques. L'utilité des relances a déjà été montrée dans plusieurs études avec cependant des résultats différents selon les pays. Dans l'essai contrôlé randomisé suédois de Eaker(14), l'envoi de relances écrites a permis d'obtenir une augmentation de 9,2% ($IC_{95\%}$ [7,9-10,5]) du nombre de frottis refaits. Des appels téléphoniques ont permis une augmentation de 31,4% ($IC_{95\%}$ [26,9-35,9]). L'ensemble des relances avait permis de multiplier par 2 le taux de réponses à un an. De même, l'essai suédois Racomip(15) a montré une augmentation du taux de participation à la campagne de dépistage de 18% suite à des relances téléphoniques versus 10,6% sans relance chez des femmes qui n'avaient pas fait de frottis depuis 6 à 7 ans ($IC_{95\%}$ 1,52-1,90).

Cependant, nous pouvons souligner que 26,6% de femmes ont été réfractaires au suivi. Elles avaient pourtant accepté de participer à une étude et des recommandations leur avaient été faites quant à l'intérêt d'un frottis de contrôle. Ce taux est tout de même moins important que dans le dépistage classique. Le taux global de couverture en France est estimé, sur la période 2005-2007, à 57,4 % (Epib-CNAMTS). Il n'y a pas à l'heure actuelle de programme national français de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. En revanche, le dépistage individuel est bien développé. Actuellement, 13 départements dont l'Indre et Loire ont mis en place un dépistage dit « organisé » du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales. L'organisation comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local.

L’amélioration du dépistage permettrait de diminuer la mortalité du cancer du col de l’utérus. Dans l’étude de Janerich et al.(16), 51,9% des femmes ayant un cancer du col invasif n’avaient pas un suivi cytologique optimal. Ces femmes réfractaires aux relances pourraient être les destinataires privilégiées d’un auto-prélèvement envoyé au domicile. La pertinence de ces auto-prélèvements a été étudiée dans APACHE 1 (résultats non présentés ici). D’autres études ont évalué l’intérêt des auto-prélèvements(17)(18) afin d’accéder à des populations réticentes aux campagnes de dépistage classiques. L’étude APACHE 2 permettra de connaître pour notre département le taux de récupération possible par cette technique. Nous espérons toucher ainsi des femmes qui ont peu accès au frottis ou au gynécologue.

Lors du FCU initial de ces femmes HPV HR positives, 26,1% des prélèvements présentaient des anomalies cytologiques. En France métropolitaine, le taux de frottis anormaux est stable dans la population âgée de 25 à 65 ans, d’environ 4%(13). Le sous groupe étudié ici est un groupe à risque d’anomalies cytologiques. Dans l’étude HART Study(7), chez 780 patientes porteuses d’HPV, le frottis était normal dans 69% des cas, classé ASC-US dans 10% des cas et pathologique dans 21% des cas. Ces résultats sont tout à fait similaires aux nôtres. Le portage d’HPV oncogène est de 5 à 15% chez les patientes ayant un frottis normal, de 31 à 65% selon l’âge en cas de lésion ASC, de 80% en cas de lésion de bas grade et supérieure à 95% en cas de lésion de haut grade(19). De plus, les femmes ayant un frottis normal de moins de deux ans étaient exclues de l’étude APACHE 1. Cela diminue le côté « incident » d’un dépistage fait à un rythme plus rapide(13). Nous avons retrouvé une association positive entre l’âge et la présence d’anomalies cytologiques. Cela a déjà été observé dans la littérature avec la présence accrue de lésions en particulier de type ASC-US chez les femmes jeunes(7)(8), ce que nous avons constaté dans notre cohorte (37,3% des patientes de moins de 30 ans présentaient une anomalie cytologique lors du premier FCU versus 18,8%). Cependant, ces lésions régressent plus souvent spontanément chez les femmes jeunes.

La prise en charge des patientes suite au dépistage lors de la découverte d'anomalies cytologiques semble peu conforme au recommandations de l'HAS. Elle semble, cependant s'améliorer lors du frottis de contrôle. 30,4% des femmes ont eu une prise en charge conforme lors du frottis initial en cas d'ASC-US et 84,6% lors du frottis de contrôle en cas d'ASC-US. Les femmes ne semblent pas avoir parfaitement compris l'importance du suivi après la découverte d'une anomalie cytologique. Le discours médical lors de la réception de ce type de résultat est peut être rassurant et les femmes font tardivement ou ne font pas de frottis de contrôle.

Nous avons trouvé un nombre moyen d'HPV dans le frottis initial de 1,2 ($IC_{95\%}$ [1,02-1,34]). La présence de plusieurs types d'HPV oncogène est un facteur de risque de persistance(20). Les femmes jeunes de moins de 30 ans avaient un nombre moyen d'HPV identique aux femmes de plus de 30 ans (1,2 versus 1,18). Plusieurs études ont retrouvé un nombre accru d'HPV chez les femmes jeunes(20). Notre étude manque peut être de puissance pour expliquer cette différence.

20% des patientes sont porteuses d'HPV 16 et 18. Castle et al., dans l'étude Athena(21) rapportait un taux d'HPV 16 et 18 de 10% uniquement. Ce taux plus élevé peut s'expliquer par les lieux de recrutement de nos patientes. En effet, 70,2% des femmes sont issues du centre d'orthogénie du CHRU de Tours. Un nombre important de patiente présente ces deux génotypes HPV. La présence de ces deux génotypes est associée à plus de frottis HSIL (75%) par rapport aux frottis normaux (9,4%) même si notre effectif est très faible (n=4). En effet, ces deux types d'HPV sont principalement mis en cause dans les dysplasies de haut grade et les cas de cancer du col de l'utérus(22)(23)(24)(25). L'HPV 16 serait en cause dans environ 50% des cas de cancer du col de l'utérus(19)(25). Ils ont un taux de clairance plus faible par rapport à d'autres types d'HPV(26)(27). Les femmes porteuses de ces génotypes viraux

pourraient être les destinataires privilégiées des relances écrites et téléphoniques. Cela permettrait d'améliorer l'efficacité du dépistage en ciblant la population la plus à risque.

En ayant réalisé chez nos patientes un FCU et un génotypage HPV, nous pouvons observer l'intérêt d'une technique combinée de dépistage. Les tests HPV semblent avoir une meilleure valeur prédictive négative pour les CIN2+ et une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité(13) que le dépistage cytologique. Ils semblent être un complément en vue de sélectionner les patientes afin d'améliorer la sensibilité du frottis. Il faut se rappeler les difficultés diagnostiques et la variation d'interprétation des frottis dans les lésions de bas grade (le taux de concordance entre plusieurs cytopathologistes est de 43% : 41% des lésions de bas grade sont relus comme normales et 13% d'entre elles sont reclassées en lésion de haut grade (28)). Ces tests HPV avec génotypage peuvent permettre de sélectionner des femmes à risque de cancer du col de l'utérus malgré un frottis initial normal et qui doivent réaliser tout particulièrement un examen cytologique ou un test HPV de contrôle.

CONCLUSION

Malgré le dépistage individuel du cancer du col utérin, un nombre non négligeable de patientes ne bénéficient pas d'un suivi adapté. La relance écrite paraît être une mesure incitative efficace pour améliorer le dépistage du cancer du col chez les femmes. Cette mesure semble particulièrement adaptée pour une population porteuse d'HPV 16 et 18. Les femmes réfractaires au dépistage pourraient également faire l'objet d'envoi d'auto-prélèvements à domicile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ. 3 avr 2001;164(7):1017□1025.

2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. juin 2008;56(3):159□175.

3. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. Int. J. Cancer. 11 nov 1992;52(5):743□749.

4. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 16 juin 1993;85(12):958□964.

5. Ogilvie GS, Van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). BMC Cancer. 2010;10:111.

6. 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□2119.

7. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet. 6 déc 2003;362(9399):1871□1876.

8. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. Obstet Gynecol. mars 2009;113(3):595□600.

9. Pannier-Stockman C, Segard C, Bennamar S, Gondry J, Boulanger JC, Sevestre H, et al. Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. J Clin Virol. aout 2008;42(4):353□60.

10. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, Van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res. 1 nov 2006;66(21):10630□10636.

11. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. juill 2009;10(7):672□682.

12. Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet. 24 nov 2007;370(9601):1764□1772.

13. Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus-Evaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». In :http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_

14. Eaker S, Adami H-O, Granath F, Wilander E, Sparén P. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. mars 2004;13(3):346□354.

15. Broberg G, Jonasson JM, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: Telephone contact with long-term non-attendees in Sweden. Results from RACOMIP, a randomized controlled trial. Int. J. Cancer. 11 déc 2012.

16. Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE, Lowell DM, Meigs JW, Merino MJ, et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. Am J Public Health. juin 1995;85(6):791□794.

17. Tamalet C, Le Retraite L, Leandri F-X, Heid P, Sancho Garnier H, Piana L. Vaginal self-sampling is an adequate means of screening HR-HPV types in women not participating in regular cervical cancer screening. Clin. Microbiol. Infect. janv 2013;19(1):E44□50.

18. Stenvall H, Wikström I, Wilander E. Human papilloma virus testing of vaginal smear obtained with a novel self-sampling device. Acta Derm. Venereol. 2006;86(5):465□467.

19. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kumer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worlwide. J Pathol. 1999; 189:12□9.

20. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am. J. Epidemiol. 1 avr 1995;141(7):680□689.

21. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. sept 2011;12(9):880□890.

22. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann. Intern. Med. 16 mai 2000;132(10):810□819.

23. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. juill 2011;20(7):1398□1409.

24. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. Br. J. Cancer. 2 juill 2007;97(1):129□132.

25. 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□184.

26. 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□1079.

27. Bulkmans NWJ, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MCG, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. Br. J. Cancer. 7 mai 2007;96(9):1419□1424.

28. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 21 mars 2001;285(11):1500□1505.

ANNEXE

Tours, le 5 juin 2012

Madame XXXX,

Vous avez accepté de participer au protocole de recherche hospitalier APACHE. A cette occasion, vous avez réalisé un auto-prélèvement vaginal et un frottis cervico utérin avec recherche de papillomavirus humain.

Nous vous rappelons qu'un papillomavirus à haut risque a été détecté dans l'un de vos prélèvements.
Une infection à papillomavirus à haut risque peut parfois conduire au cancer du col de l'utérus.
Il est conseillé lorsqu'une telle infection est retrouvée avec un frottis normal, ce qui était votre cas, d'effectuer un contrôle du frottis un an plus tard.

Un an s'est écoulé et à notre connaissance, vous n'avez toujours pas réalisé le frottis cervico-utérin de contrôle. C'est pourquoi nous **vous recommandons vivement de consulter** votre médecin traitant ou votre gynécologue afin de réaliser un **frottis cervico-utérin.**

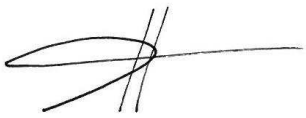
Si vous rencontrez des difficultés pour obtenir un rendez-vous dans des délais raisonnables, l'association Paul Métadier propose la réalisation gratuite de frottis cervico-utérin (située près de l'hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnelé à Tours ; 02 47 37 69 31).

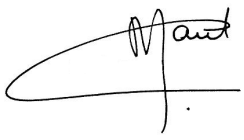
Si vous avez déjà pris un rendez-vous pour réaliser un frottis cervico-utérin, ne tenez pas compte de ce courrier.

Merci de nous retourner le coupon réponse au verso dans l'enveloppe T jointe à ce courrier.

Prenez soin de votre santé en vous faisant dépister.

Dr Ken HAGUENOER **Pr Henri MARRET**





À retourner dans l'enveloppe T sans affranchir au :
Centre de Coordination des Dépistages des Cancers

COUPON-RÉPONSE

Civilité

adresse

☐ J'ai fait un frottis cervico-utérin de contrôle le,

Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Effectué par le Docteur : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Le résultat était : _

☐ J'ai pris rendez vous le,

Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Avec le Docteur : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

Académie d'Orléans – Tours

Université François Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

PORET Hélène **Thèse n°**

33 pages - 8 tableaux - 2 figures – 1 annexe

Résumé

Introduction : Le cancer du col de l'utérus représente environ 10% des cancers féminins dans le monde. L'incidence a baissé ces dernières années depuis la réalisation d'une analyse cytologique par un frottis cervico-utérin régulier. L'objectif actuel dans le dépistage du cancer du col de l'utérus est d'améliorer la sensibilité du dépistage et d'atteindre une population plus large réticente aux examens gynécologiques. Depuis plusieurs années, l'infection persistante par le papillomavirus humain (HPV) est considérée comme un facteur nécessaire dans le processus de développement du cancer du col de l'utérus.

Matériels et Méthodes : Des auto-prélèvements vaginaux à la recherche d'HPV à haut risque oncogène (HR) sont en cours d'évaluation afin d'atteindre le plus grand nombre de femmes. C'est pourquoi nous avons choisi d'évaluer la possibilité de réaliser des auto-prélèvements vaginaux pour la détection d'infection cervicale à HPV HR à Tours et au Mans. Dans le cadre de cette évaluation, nous avons décidé de nous interesser à un sous groupe de patientes à risque (HPV HR positif). Un suivi longitudinal prospectif de ces femmes a été effectué jusqu'au résultat d'un FCU préconisé à un an.

Résultats : 188 femmes porteuses d'HPV oncogène à haut risque ont été recrutées. 73,4% d'entre elles ont fait le frottis de contrôle. 58% l'ont fait spontanément, 35,8% l'ont fait après une relance écrite et 8,6% suite à des contacts téléphoniques. 26,1% des frottis initialement réalisés étaient pathologiques. Un frottis de contrôle a été réalisé par 73,9% des femmes qui avaient un frottis initial normal, 65% un frottis ASC-US et 77,3% un frottis LSIL. 30,4% des femmes avec un frottis ASC-US, 22,7% avec un frottis LSIL et 100% avec un frottis HSIL ont eu une prise en charge conforme aux recommandations de l'HAS.19,2% des prélèvements cervicaux initiaux contenaient de l'HPV 16 ou 18.

Conclusion : Malgré le dépistage individuel du cancer du col utérin, un nombre non négligeable de patientes ne bénéficient pas d'un suivi adapté. La relance écrite paraît être une mesure incitative efficace pour améliorer le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes. Cette mesure semble particulièrement adaptée pour une population porteuse d'HPV 16 et 18. Les femmes réfractaires au dépistage pourraient également faire l'objet d'envoi d'auto-prélèvements à domicile.

Mots clés : - test HPV
- frottis cervico-utérin
- cancer col utérus
- dysplasie cervicale

Jury :
Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU
Monsieur le Professeur Henri MARRET
Madame le Docteur Isabelle de PINIEUX
Monsieur le Docteur Ken HAGUENOER

Date de la soutenance : 24 janvier 2013