

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Sarah DENAIS

Née le 4 novembre 1994 à Chambray-lès-Tours (37)

Effets du gel vaginal Papilocare® sur la cicatrisation des lésions de bas grade histologiquement prouvées du col de l'utérus.

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2021 devant un jury
composé de :

Président du Jury :

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN, Virologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Flore DELALANDE, Anatomopathologie – Orléans

Docteur Erwan DU ROUCHET, Gynécologie-Obstétrique – Orléans

Directrice de thèse : Docteur Hélène GBAGUIDI, Gynécologie-Obstétrique – Orléans

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
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
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique

HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

POTIER Alain Médecine Générale

ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive

BINET Aurélien Chirurgie infantile

BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)

BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie

CAILLE Agnès Biostat, informatique médical et technologies de communication

CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)

CLEMENTY Nicolas Cardiologie

DENIS Frédéric Odontologie

DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire

ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie

FAVRAIS Géraldine Pédiatrie

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GOUILLEUX Valérie..... Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille Immunologie

LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

LEFORT Bruno Pédiatrie

LEGRAS Antoine..... Chirurgie thoracique

LEMAIGNEN Adrien Maladies infectieuses

MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique

PARE Arnaud Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille Médecine légale

ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire

SAUTENET Bénédicte Thérapeutique

STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie Anatomie et cytologie pathologiques

STEFIC Karl Bactériologie

TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

VUILLAUME-WINTER Marie-Laure Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

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.

Résumé

Protocole et premiers résultats de l'étude clinique : « Effets du gel vaginal Papilocare® sur la cicatrisation des lésions de bas grade histologiquement prouvées du col de l'utérus. »

Contexte : Le cancer du col de l'utérus touche 3000 femmes et provoque 1100 décès par an en France. Ce cancer est d'installation extrêmement lente avec des stades précurseurs identifiables. L'infection persistante au Papillomavirus (HPV) est un élément nécessaire au développement de ces lésions. Actuellement lorsqu'une biopsie sous colposcopie révèle une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (CIN1), les recommandations sont de réaliser un nouveau frottis ou un test HPV à douze mois, car environ 50 % de ces dysplasies régressent spontanément dans ce délai. Cependant, 11% de ces lésions progressent vers un stade plus grave. Papilocare® est un gel vaginal ayant un effet cicatrisant et re-épithélialisant sur le col de l'utérus. En créant un film protecteur, il induirait un environnement favorable à la cicatrisation des lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) et améliorerait la clairance de l'HPV. Ce dispositif médical est commercialisé en France depuis plusieurs années dans cette indication, mais il n'est pas remboursé car aucune étude française n'a encore prouvé son efficacité.

Objectif : Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité du gel vaginal Papilocare® sur la régression des LIEBG du col de l'utérus et sur la clairance de l'HPV à 6 et 12 mois.

Matériel et méthode : Il s'agit d'un essai monocentrique, comparatif, randomisé, contrôlé, de supériorité, simple aveugle, avec 2 groupes parallèles : 1 groupe traité par Papilocare® pendant 6 mois et 1 groupe contrôle utilisant la méthode de référence actuellement soit aucun traitement. Nous incluons des patientes de 25 ans minimum, présentant une LIEBG prouvée par biopsie sous colposcopie, après un frottis ASCUS HPV positif ou LSIL. La biopsie sous colposcopie doit avoir été réalisée moins de 3 mois avant l'inclusion. Nous prévoyons d'inclure 150 patientes. Le recrutement a débuté en novembre 2020.

Critères de jugement :

Principal : Normalisation du frottis à 12 mois, comparativement au frottis d'inclusion.

Secondaires : 1) Normalisation du frottis à 6 mois, comparativement au frottis d'inclusion.

2) Passage d'un test HPV HR positif à un test HPV HR négatif avec évaluation à 6 et 12 mois.

3) Tolérance du gel vaginal Papilocare® : questionnaire sur les symptômes vaginaux ressentis par les patientes pendant 6 mois et comparaison entre les 2 groupes.

Résultats préliminaires : A ce jour nous avons inclus 25 patientes présentant une LIEBG prouvée par biopsie sous colposcopie. Les premiers résultats à 6 mois de surveillance montrent dans le groupe Papilocare®, une normalisation du frottis pour 2 patientes sur 4, versus aucune normalisation dans le groupe contrôle. Dans le groupe traité, 2 patientes sur 4 ont présenté un test HPV HR négatif à 6 mois, alors que dans le groupe contrôle les 2 test HPV étaient toujours positifs. L'étude ayant commencé il y a moins d'un an, nous n'avons pas encore les résultats du critère de jugement principal.

Conclusion : Actuellement aucun traitement n'est proposé pour traiter le portage HPV et les lésions intra-épithéliales de bas grade induites. L'évaluation de l'utilisation d'un gel vaginal cicatrisant pourrait entraîner un changement des pratiques et une prise en charge active dès le diagnostic de CIN 1.

Mots-clés : frottis ; test HPV ; colposcopie ; lésion intra-épithéliale de bas grade ; Papilocare.

Abstract

Protocol and first results of the clinical trial : « Effects of the vaginal gel Papilocare® on regression of histologically confirmed cervical intraepithelial lesions 1. »

Context : Cervical cancer affects 3000 women and causes 1100 deaths every year in France. This type of cancer usually takes about 10 to 15 years to develop and has distinct precursor stages. The development of these lesions can only occur when there is persistent infection by Human PapillomaVirus (HPV).

Currently, when a colposcopy biopsy reveals low grade lesion, it is recommended to test again or cervical cytology or HPV after 12 months because around 50% of this dysplasia regresses over this period. However 11% of these lesions evolve from low to high grade.

Papilocare® is a vaginal gel that would improve the re-epithelialization of the uterin cervix. Creating a protective film over the cervix would induce a favorable environment for regression of the cervical intraepithelial lesions 1 and would improve the clearance of HPV.

This treatment has been marketed in France for a few years but it is not refunded by the french Healthcare system because no french study has proven its effectiveness yet.

Objective : The goal of our study is to evaluate the efficiency of the Papilocare® vaginal gel on the regression of low grade cervical lesions and on the HPV clearance after 6 and 12 months.

Method : This is a randomized, monocentric, controlled, single-blind clinical trial with 2 parallel groups : One group using the Papilocare® vaginal gel for 6 months versus one group not using any treatment. We are gathering patients aged 25 or over who suffer a cervical low grade lesion proven under colposcopy biopsy, after cytology ASC-US or LSIL.

The colposcopy biopsy must have been done less than 3 months prior the inclusion.

The intended size of the sample would be 150 women.

Recruitment has started in november 2020.

Outcomes :

Primary outcome : Cervical cytology normalization after 12 months.

Secondary outcomes : 1) Cervical cytology normalization after 6 months.

2) HPV clearance after 6 months – HPV clearance after 12 months.

3) Tolerance of the vaginal gel.

Preliminary results : To this day we gathered 25 patients with a cervical low grade lesion proven under colposcopy biopsy. The first results after 6 months of follow-up show, in the arm using Papilocare®, a standardization of the cervical cytology for 2 out of 4 patients, versus no standardization in the control arm. In the treatment arm, 2 out of 4 patients tested negative for HPV after 6 months, while in the control arm, the 2 HPV testings were still positive. Given that the study started less than a year ago, we don't have at the moment the results of the primary outcome.

Conclusion : Currently, no treatment is offered to treat the HPV porting and the induced cervical intraepithelial low grade lesions. Evaluate the use of a healing vaginal gel could lead to a change in practices and an active care starting immediately after the diagnosis of CIN 1.

Keywords : pap smear ; HPV testing ; colposcopy ; cervical intraepithelial lesions 1 ; Papilocare.

Remerciements

Au président du jury :

Professeur Henri Marret, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et votre dévouement pour les internes. Vous êtes toujours présent pour chercher des solutions à nos problèmes et plus particulièrement, merci d'avoir œuvré pour trouver des lieux de stages, ô combien intéressants, pour les internes de gynécologie médicale.

Aux membres du jury :

Professeure Catherine Gaudy-Graffin, je vous suis très reconnaissante de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury. Je sollicite vos compétences en virologie pour juger ce travail.

Docteur Erwan Du Rouchet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous avez tout de suite montré de l'intérêt pour mon projet de thèse et je vous remercie de m'avoir adressé vos patientes. Durant mon stage à vos côtés, j'ai appris à mener un interrogatoire exhaustif, réaliser une colposcopie ; j'ai vu la difficulté d'annoncer un cancer et d'organiser sa prise en charge. Autant de choses qui me serviront beaucoup dans mon exercice futur.

Docteur Flore Delalande, je suis honorée que vous ayez accepté de prendre part à mon jury de thèse. Votre implication dans l'étude, via le recensement des patientes éligibles et l'analyse des frottis en aveugle, nous est d'une aide précieuse. J'ai hâte de connaître votre point de vue d'anatomopathologiste sur cette recherche.

A ma directrice de thèse :

Docteur Hélène Gbaguidi, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir mis tant d'énergie et de temps dans ce projet d'étude. C'était un sacré challenge de monter un essai clinique alors que nous n'en avons pas l'expérience et malgré les difficultés du début, les résultats arrivent ! Merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et ton optimisme, même quand nous peinions à recruter des patientes.

A tous ceux qui ont participé à ma formation :

Merci à toute **l'équipe de la maternité du CH de Blois**, Claire, Léa, Hélène, Angéline, Etienne, Camille, Sophie, Anne-Sophie, les Marion. Mes premiers pas en salle de naissance et aux urgences gynécologiques, ont été grâce à vous, progressifs et encadrés avec grande pédagogie et bienveillance. Le service de gynéco-obstétrique de Blois reste à mon avis le meilleur endroit pour commencer son internat.

Merci à **l'équipe de PMA du CHRU de Tours**, Marion Cornuau, Pr Guérif, Véronique, Michel, Judith, Marion Jegu, Olivia, Lionel, les 2 Claire. Vous m'avez beaucoup appris sur les troubles de la fertilité et sur les moyens d'aider les couples concernés.

Merci à **l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHR d'Orléans**, Aurore, Nolwen, Marie-Liesse, Ana, Dr Avigdor, Dr Mesnard, Solène, Ella, Céline, Carole, Océane, Laurie, Aude, Perrine, Clémence, Camille, Margaux.

J'appréhendais beaucoup mon semestre au CHRO, mais finalement c'est bien le stage de toutes les situations cliniques et donc de l'acquisition de beaucoup d'expérience.

Merci à mes **maitres de stage de gynécologie libérale d'Orléans**, Martine Roeser, Parvine Bardon et Claire Kingue. Que de choses apprises à vos cotés !

A Martine, merci pour votre empathie envers les patientes et merci de m'avoir permis de réaliser mes premiers remplacements en grande sérénité.

A Parvine, pour votre rigueur dans la tenue des dossiers, votre sens de l'examen clinique et l'enseignement de la gestion d'un cabinet médical.

A Claire, pour tous ces DIU posés et ces implants retirés, après quelques longueurs à la piscine de La Source !

Un grand merci à **l'équipe d'orthogénie du CHRU de Tours**, Nathalie, Anne, Bruno, Mélanie, Camille, David, Elisabeth, Virginie, Noémie, Christine, Anne-Laure, Julie, Alison, Constance. J'ai appris avec vous le versant social et psychologique des consultations de gynécologie ; j'ai également appris à inclure de manière systématique dans mon interrogatoire, des questions délicates sur la sexualité et les violences. J'ai beaucoup apprécié votre capacité à échanger ensemble, vous écouter les uns les autres et débriefer les situations complexes que vous rencontrez au quotidien.

Merci à toute **l'équipe médicale et paramédicale de la maternité Olympe de Gouges** avec qui j'ai travaillé pendant mes gardes. Julie, Marion, Joseph, Roxane, Marie, Thomas, Karine, Jérôme, Caroline, Laura, Pr Perrotin, Pr Ouldamer, Jean-Christophe, Dr Abidi ; Merci aux sages-femmes, aux infirmières et aux aides-soignantes pour ce travail conjoint.

Un immense merci à toute **l'équipe du cabinet d'échographie Mosaïque**, Georges, Xavier, Nicolas, Amaury, Louise, Michel, Annie, Helene, Charlotte, Aurélie.

Merci pour votre accueil si chaleureux, pour la transmission de votre pratique échographique qui m'a permis d'obtenir mon diplôme d'écho, pour votre patience, votre bienveillance et vos blagues indécentes ...

Merci à **mes co-internes**, Justine Fiers, Floriane, Caroline, Clémentine, Claire Proust, Marion, Justine Cloteaux, Claire Pintault, Myriam, Laura, Anne-Charlotte, Lucile, Adèle, Pierre, Charles, Jérôme. Merci pour ces partages d'expériences, ces debriefs de situations, pour votre aide en garde et pour ces rigolades sur des situations parfois très cocasses !

A tous ceux qui m'ont aidée dans la mise en place de cette étude :

Merci à **Mme Despujols** et **Mme Pougoue Touko**, responsables de la cellule recherche du CHRO, de nous avoir guider, Hélène et moi, dans les démarches nécessaires à la mise en place d'un essai clinique.

Merci à **Mme Theau Nathalie**, attachée de recherche clinique au CHRO, de veiller au bon déroulement de cette étude.

Merci à **Mme Bulteaux**, secrétaire du laboratoire d'anatomopathologie du CHRO, d'avoir recensé régulièrement tous les CIN 1 de l'hôpital.

Merci au **Docteur Karine Salliot**, rhumatologue au CHRO, de réaliser la partie statistique de cette étude.

Merci au **Docteur Sophie Tollec**, Pharmacienne au CHRO, chargée de la partie commande, gestion du stock et délivrance du dispositif médical à l'étude.

Merci à **Mme Prudomme** et **Mme Brugneaux**, bibliothécaires au CHRO, de m'avoir aidée dans mes recherches bibliographiques et notamment de m'avoir fourni des articles non accessibles au public.

Et enfin, à mes proches :

A **mes parents**, merci pour l'amour et l'éducation que vous m'avez apportés, et que vous continuez de m'apporter tous les jours.

Je vous dois tout. Merci de m'avoir donné goût à la médecine en général et à la maternité en particulier. Quand je vous entendais parler de vos métiers, cela me fascinait.

Merci pour votre soutien à tous les niveaux, pendant toutes les étapes de ma vie.

Merci pour votre générosité sans fin, tous ces voyages et ce bonheur partagé.

Jules, merci d'être à mes côtés au quotidien, de me supporter, de m'écouter, de me réconforter parfois et de me faire rire tout le temps !

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

Raphaël, mon frère golfeur, merci de me montrer comment persévérer même dans les défaites, tu es un exemple de combativité et d'optimisme.

And thank you very much for the « relecture » of my very bad english ;)

Merci à **tous les membres de ma famille**, Mamie, Gilles, Fabienne, Clément, Claire, Aïko, Laurent, Caroline, Juliette pour votre soutien sans faille de la maternelle à la faculté de médecine. Merci pour vos encouragements et vos paroles d'admiration très touchantes.

Merci à **mes amis « du cheval »**, Zoé, Iris, Hugo, Cindy, Manon, Quentin, Alban, Marion, Rémi, Camille, Raphaël, Gabrielle, pour toutes ces soirées et week-ends passés en votre compagnie, meilleur moyen d'oublier la médecine quelques instants.

Merci à **mes amis de la fac**, Juliette, Sarah, Adrien, Camille, Faustine, Alexia, Camille, Quentin, Thomas, Grégoire, Félix, Thibaud, pour ce soutien collectif pendant ces années d'externat, à base de bibliothèque universitaire, de « RU du plat d'étain », mais surtout de « Campus », « Berthom » et soirées médecine !

Merci à **mes amis du Lycée**, Matthieu, Pauline, Jeremy, Mathieu, Pierre, Rémi pour votre bonne humeur ressourçante et votre fidélité depuis des années.

Table des matières

Abréviations.....	p 15
Introduction.....	p 17
Précédentes études.....	p 19
Matériel et méthode.....	p 21
Méthodologie de la recherche.....	p 21
Rappel sur les techniques gynécologiques utilisées dans l'étude.....	p 21
Dispositif médical à l'étude.....	p 25
Population de l'étude.....	p 26
Objectifs de l'étude.....	p 29
Critère d'évaluation principal.....	p 29
Critères d'évaluation secondaires.....	p 30
Déroulement de l'étude.....	p 31
Mesures prises pour réduire les biais.....	p 33
Statistiques.....	p 34
Méthodes statistiques prévues.....	p 34
Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche.....	p 37
Degré de signification statistique prévu.....	p 38
Résultats.....	p 39
Caractéristiques des patientes à l'inclusion.....	p 39
Délais frottis/colposcopie et colposcopie/inclusion.....	p 40
Résultats à 6 mois.....	p 40
Discussion.....	p 42
Pourquoi ne pas avoir utilisé un placebo ?.....	p 42
Prise en charge des lésions de bas grade.....	p 43
Dispositifs médicaux concurrents.....	p 43
Conclusion.....	p 45
Bibliographie.....	p 46
Annexes.....	p 51

Abréviations

AGC	Atypical Glandular Cells (Atypie des cellules glandulaires)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASC-H	Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion (Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade)
ASC-US	Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance (Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée)
BhCG	Bêta Human Chorionic Gonadotropin (Hormone chorionique gonadotrope humaine)
CHRO	Centre Hospitalier Régional d'Orléans
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intra-épithéliale)
CIS	Carcinome In Situ
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (Cahier d'observations)
ET	Ecart Type
FCU	Frottis Cervico Utérin
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lésion intraépithéliale de haut grade)
HPV	Human Papilloma Virus (Papilloma Virus Humain)
HPV HR	Papilloma Virus Humain à Haut Risque oncogène
IC	Intervalle de Confiance

IMC	Indice de Masse Corporelle
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (Fédération internationale de pathologie cervicale et de colposcopie)
INCa	Institut National du Cancer
IQR	Interquartile Range (Intervalle interquartile)
ITT	Intention To Treat analysis (Analyse en intention de traiter)
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lésion intraépithéliale de bas grade)
LIEBG	Lésion Intra-Epithéliale de Bas Grade
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Paquets - Années
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction polymérique en chaîne)
RR	Risque Relatif
ZT	Zone de Transformation

Introduction

Le cancer du col de l'utérus touche 3000 femmes et provoque 1100 décès par an en France. Ce cancer est d'installation extrêmement lente avec des stades précurseurs identifiables et curables. L'immense majorité des cancers et des lésions précancéreuses du col de l'utérus est due au Papillomavirus (HPV). [1] Cette découverte a d'ailleurs valu le prix Nobel de Médecine en 2008, au virologue allemand Harald zur Hausen. [2] Il existe environ 40 génotypes d'HPV infectant les muqueuses, dont une quinzaine est classée à haut risque oncogène (HPV HR). 80% des personnes actives sexuellement seront infectées par au moins un type d'HPV au cours de leur vie, mais 90% de ces infections guérissent spontanément dans les 2 ans. C'est la persistance d'un HPV à haut risque oncogène sur le col de l'utérus qui provoque les lésions précancéreuses et les cancers.

Dépister précocement les stades précancéreux permet d'adopter une stratégie de suivi et de traitement précoce des patientes à risque et ainsi d'agir avant le stade invasif. L'incidence de ce cancer a d'ailleurs diminué de 50% en 20 ans grâce au dépistage. [3] Selon les recommandations HAS 2019 [4] et INCa 2016 [5], le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 30 ans consiste à réaliser 2 frottis cervico-utérins (FCU) (analyse cytologique) à un an d'intervalle, suivis d'un frottis à 3 ans si les deux premiers sont normaux.

Chez les femmes de 30 à 65 ans, le dépistage a récemment changé. En effet, l'étude cytologique du frottis est désormais remplacée par un test de détection des HPV oncogènes. Si le test HPV est négatif, la surveillance peut être espacée à 5 ans. Si le test HPV est positif, une analyse cytologique sera alors réalisée sur le même prélèvement cervico-utérin.

Dans les deux tranches d'âges, lorsque qu'un frottis revient anormal, on réalise une colposcopie, c'est à dire un examen visuel du col de l'utérus avec utilisation de 2 réactifs pour révéler les zones de dysplasie. Des biopsies (étude histologique) sont réalisées et les résultats peuvent être : « condylomes », « lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1) », « lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 et 3) » ou « carcinome épidermoïde invasif ».

L'étude que nous réalisons s'intéresse exclusivement aux lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1) prouvées histologiquement par biopsie cervicale sous colposcopie, après cytologie ASC-US HPV HR positif ou LSIL.

Actuellement lorsqu'une biopsie cervicale montre ce résultat, les recommandations sont de réaliser un nouvel examen cytologique ou un test HPV douze mois plus tard. [5]

Aucun traitement n'est proposé dans cet intervalle car les lésions de bas grade régresseraient spontanément dans 57% des cas. Cependant 32% des CIN 1 persistent, 11% progressent vers une lésion de haut grade et 1% deviennent des cancers invasifs en 2 à 6 ans en moyenne. [6]

Papilocare® est un dispositif médical sous forme de gel à auto-application vaginale. Il est composé d'acide hyaluronique, de pré-biotiques et de plantes (dont le Coriolus Versicolor et l'Aloe Vera). Il aurait un effet cicatrisant et re-épithélialisant sur le col de l'utérus. En créant un film protecteur, il induirait un environnement favorable à la cicatrisation des lésions intra-épithéliales de bas grade et à la clairance de l'HPV. Ce dispositif médical est commercialisé en France depuis 2016 dans cette indication mais il n'est pas remboursé. Six mois de traitement coutent entre 200 et 300 euros.

Pour évaluer son effet, nous réalisons un essai randomisé comparatif avec un groupe qui utilise le gel pendant 6 mois et un autre groupe qui n'a aucun traitement, comme le préconisent les recommandations actuelles. Un frottis et un test HPV sont réalisés au bout de 6 mois, afin d'une part de s'assurer de l'absence de progression vers une lésion de haut grade et d'autre part, de visualiser si le gel peut déjà avoir eu un effet sur les lésions cervicales. Les résultats de ces analyses à 6 mois constituent un des critères de jugement secondaires.

Papilocare® est administré uniquement sur les 6 premiers mois de l'étude, mais un nouveau frottis et un test HPV sont réalisés à 12 mois pour toutes les patientes de l'étude. L'analyse cytologique des 12 mois constitue le critère de jugement principal afin d'être en accord avec les recommandations actuelles qui préconisent une évaluation à 1 an. Ainsi nous pourrons comparer le taux de normalisation des frottis et le pourcentage de clairance d'HPV dans les 2 groupes.

Dans une étude colombienne de 2008, le taux de régression spontanée à 12 mois des lésions cervicales intra-épithéliales de bas grade a été de 52%. [7]

Il nous reste à savoir si le gel vaginal Papilocare® améliore ces résultats et au prix de quels effets secondaires.

Si l'utilisation de Papilocare® induit effectivement une régression significative des lésions intra-épithéliales de bas grade, le gel pourrait être recommandé dès que ces lésions sont identifiées en histologie, afin de favoriser leur cicatrisation et éventuellement éviter qu'elles ne progressent vers des lésions de haut grade.

Précédentes études

En 2018, une étude observationnelle prospective a évalué l'utilisation quotidienne de Papilocare® pendant 21 jours chez des patientes porteuses d'un HPV mais avec cytologie et colposcopie normales.

Les résultats de cette étude pilote ont montré une amélioration de 20% du score d'épithélialisation cervicale ($p < 0,006$), une diminution des germes vaginaux pathogènes ($p < 0,006$), une augmentation des Lactobacilles Crispatus ($p < 0,005$) (*germe participant à l'équilibre de la flore vaginale et empêchant le développement des bactéries pathogènes*) et une diminution des inconforts vaginaux (NS). [8]

Les perturbations du microbiote vaginal favorisent l'apparition des ectopions. Lorsqu'il existe un ectopion, la zone de jonction est plus large que la normale, or cette zone est le lieu privilégié de pénétration de l'HPV dans la muqueuse cervicale. [9]

Si Papilocare® améliore effectivement l'équilibre de la flore vaginale et l'épithélialisation cervicale, on peut supposer qu'il diminue également les réinfections HPV, donc les lésions cervicales dues à ces virus. On peut néanmoins reprocher à cette étude d'avoir un effectif extrêmement faible (seulement 21 patientes incluses) et de ne pas se préoccuper des effets indésirables éventuels du produit.

En 2018, 3 études observationnelles s'intéressent à la clairance des HPV HR après 6 mois d'utilisation de Papilocare® :

La première étude était rétrospective et portait sur 91 patientes. Elle a retrouvé 72,5% de clairance HPV et/ou de normalisation du frottis après 6 mois d'utilisation de Papilocare®. Dans le sous-groupe des patientes avec HPV HR et frottis anormal (ASC-US ou LSIL), il y a eu 63% de clairance virale et/ou normalisation du frottis.

Dans le sous-groupe des patientes avec HPV HR et cytologie normale, il y a eu 82,2% de clairance virale. [10]

La deuxième étude, qui était rétrospective également, a obtenu 54% de normalisation de frottis à 6 mois sur une population de 68 patientes avec frottis initial ASC-US ou LSIL et 58% de clairance des HPV HR à 6 mois sur une population de 57 patientes. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le sous-groupe des patientes de 35 à 45 ans. [11]

La troisième étude était prospective et portait sur 86 patientes porteuses d'un HPV HR. Elle a montré 53% de clairance virale et /ou de normalisation du frottis à 6 mois. Dans le sous-groupe des patientes porteuses d'un HPV 16 ou 18 qui comportait 25 femmes, 48% ont présenté une clairance de ces sous types de virus en particulier à 6 mois. [12]

En 2021, l'essai clinique, comparatif, ouvert, PALOMA, a inclus des patientes présentant un frottis ASCUS, LSIL ou AGC avec colposcopie visuellement concordante puis les a randomisées en 3 groupes :

- 1 groupe avec Papilocare® 21 jours sur 28 pendant 1 mois, puis 1 jour sur 2 pendant 5 mois (en respectant 7 jours sans traitement pendant la période des règles).
- 1 groupe avec Papilocare® 21 jours sur 28 pendant 3 mois, puis 1 jour sur 2 pendant 3 mois (en respectant 7 jours sans traitement pendant la période des règles).
- 1 groupe contrôle sans aucun traitement.

84 patientes ont été analysées dont 66 avaient un HPV HR.

Dans les groupes traités par Papilocare®, 84,9% des patientes avaient eu une normalisation de leur frottis avec colposcopie visuellement concordante à 6 mois, contre 64,5% dans le groupe contrôle ($p = 0,031$).

Dans le sous-groupe des patientes porteuses d'un HPV HR, 87,8% avaient normalisé leur frottis avec colposcopie visuellement concordante dans le groupe Papilocare®, contre 56% dans le groupe contrôle ($p = 0,003$).

Dans ce sous-groupe, 62,5% avaient éliminé leur HPV HR contre 40% dans le groupe contrôle, mais ce résultat n'était pas significatif. [13]

Pour inclure ses patientes, l'étude PALOMA se base uniquement sur les résultats de la cytologie du frottis cervico-utérin, avec colposcopie **visuellement** concordante.

Il n'est pas question de biopsie sous colposcopie dans cette étude. Or en matière de dysplasie cervicale, c'est le trépied cytologie-colposcopie-histologie qui assure le diagnostic certain. La cytologie suspecte une lésion, la colposcopie oriente la réalisation des biopsies en révélant les zones les plus anormales du col et l'étude histologique des biopsies affirme la nature de la lésion. En n'utilisant pas l'histologie pour le diagnostic d'inclusion, le risque est d'avoir inclus des patientes qui ne présentaient pas réellement de lésions de bas grade.

En effet 50% des cytologies ASCUS correspondent à de la métaplasie malpighienne physiologique ou simplement à de l'inflammation. [14]

Notre étude inclut des patientes avec lésion intra-épithéliale de bas grade prouvée en histologie donc avec des biopsies réalisées sous colposcopie. Les résultats de l'étude PALOMA sont encourageants mais nous souhaitons savoir si le gel est réellement efficace sur les lésions intra-épithéliales de bas grade histologiquement prouvées.

Une autre différence entre nos deux études est que l'essai PALOMA n'incluait pas de patientes vaccinées contre le Papillomavirus. Nous avons décidé de les inclure afin de mieux refléter la réalité des diagnostics de bas grade en consultation de gynécologie. Nous en ferons une analyse en sous-groupe.

Matériel et méthode

Méthodologie de la recherche

Notre étude est un essai monocentrique, comparatif, randomisé, contrôlé, de supériorité, simple aveugle, avec deux groupes parallèles.

Le groupe contrôle bénéficie de la méthode de référence en vigueur soit aucun traitement. (INCa 2016) [5]

Le groupe traité reçoit le gel vaginal Papilocare® pendant 6 mois selon le schéma suivant : 1 unidose à auto-application vaginale une fois par jour le premier mois puis un jour sur deux les cinq mois suivants. Une pause de 7 jours par mois est respectée pendant la période des règles. Dans un souci d'équité, cette pause est appliquée y compris chez les femmes ménopausées ou en aménorrhée artificielle.

La répartition des patientes dans les groupes se fait selon un ratio (1:1), la randomisation est donc équilibrée.

Il s'agit d'une étude de catégorie 2, soit une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine et ne comportant que des risques et contraintes minimales. [15]

Cette étude monocentrique se déroule au centre hospitalier régional d'Orléans (CHRO). Elle a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 21 octobre 2020. Le promoteur de l'étude est le CHR d'Orléans et l'investigateur principal est le Dr Hélène Gbaguidi.

Rappel sur les techniques gynécologiques utilisées dans l'étude

a- Le frottis cervico-utérin

Le frottis cervico-utérin est un prélèvement de cellules réalisé au niveau de l'orifice externe du col de l'utérus, au cours d'un examen gynécologique avec spéculum.

Il doit être réalisé au niveau de la zone de jonction entre les cellules malpighiennes de l'exocol et les cellules glandulaires de l'endocol.

Auparavant, on utilisait le frottis conventionnel qui consistait à étaler et fixer immédiatement les cellules cervicales recueillies, sur une lame. C'est le clinicien lui-même qui réalisait cette manipulation en consultation. Les frottis conventionnels permettaient d'analyser une quantité moindre de cellules et l'interprétation du frottis par

l'anatomopathologiste était plus complexe car certaines cellules étaient détériorées ou agglutinées du fait de ces manipulations. [16]

Depuis quelques années, nous utilisons quasi exclusivement des frottis en phase liquide, dans lesquels les cellules recueillies sont déposées en suspension dans un milieu de transport liquide. Au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, le prélèvement est enregistré (attribution d'un numéro unique, flacon étiqueté pour traçabilité tout au long du circuit) puis pris en charge par un technicien sur un automate qui va homogénéiser le matériel, le filtrer et aspirer les cellules qui vont être transférées sur la lame sous forme d'un « spot » cellulaire. Un automate réalise une coloration de Papanicolaou puis protège la lame par une lamelle. Cette technique permet de récupérer plus de cellules et ces dernières sont moins détériorées ainsi leur interprétation au microscope est plus fiable. [17]

De plus, ce frottis en phase liquide permet de réaliser si besoin, un test de détection HPV sur le même prélèvement.

Le cyto-technicien et/ou l'anatomopathologiste examine les cellules au microscope, étudie leurs caractéristiques cyto-nucléaires et détermine la présence ou non d'atypie sur les cellules malpighiennes et sur les cellules glandulaires. Il les classe ensuite selon le système de Bethesda 2014 :

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou maligne
- Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US)
- Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL)
- Carcinome malpighien

- Atypie des cellules glandulaires (AGC)
- Adénocarcinome

Dans le cadre du dépistage, les performances diagnostiques du frottis cervico-utérin à détecter tous types de dysplasies cervicales, sont de l'ordre de 49 à 67% en terme de sensibilité et de 62 à 77% en terme de spécificité, selon la méta-analyse de Fahey. [18] - [19]

Ces paramètres sont relativement médiocres s'ils sont pris isolément, mais c'est la répétition des FCU et surtout l'association au test HPV qui rend le dépistage aussi efficace.

b- Le test HPV

Le test HPV consiste à rechercher la présence de différents types de Papillomavirus à haut risque oncogène, sur un prélèvement cervical. Il peut être réalisé sur le même prélèvement cervico-utérin qu'un frottis en phase liquide.

Rappelons que les Papillomavirus sont des virus à ADN double brins, de petite taille, non enveloppés et limités par une capside. Ils infectent les épithéliums stratifiés squameux et incitent la cellule hôte à se diviser et se transformer.

Ces virus se transmettent par contact des muqueuses ou de la peau. Les préservatifs sont efficaces à seulement 70% contre la transmission des HPV [20], car ils ne couvrent pas toutes les zones pouvant porter du HPV et parce qu'il peut exister un portage manuel de ce virus. [21]

Il existe une quarantaine d'HPV à tropisme muqueux et parmi eux, une quinzaine sont à haut risque oncogène pour la muqueuse cervicale.

Les plus connus sont les HPV 16 et 18. A eux seuls, ces deux sous-types sont responsables de 70 à 80 % des cancers du col de l'utérus. [22]

Les autres HPV HR sont les HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, et 59.

Le test HPV consiste à rechercher l'ADN du virus par amplification génique PCR (réaction polymérique en chaîne). En France, les tests HPV classent le portage d'HPV HR en 3 sous groupes qui sont :

- Portage de l'HPV 16
- Portage de l'HPV 18
- Portage d'un ou plusieurs autre(s) HPV HR « non 16 non 18 » ; sans dire avec précision de quel type d'HPV il s'agit.

La sensibilité du test HPV à détecter une lésion de type CIN 2 ou plus est de 96,1% alors que sa spécificité est de 90,7% selon Cuzick. [23] Cependant la sensibilité du test HPV redescend à 79,9% lorsqu'il s'agit de détecter les CIN 1. [24]

En effet, environ 10 % des patientes présentant un CIN 1 sont positives pour un HPV à bas risque oncogène et 20 à 30% ne sont pas ou plus porteuses de l'HPV. [25]

c- La colposcopie

La colposcopie est un examen visuel détaillé du col de l'utérus, à l'aide d'un optique binoculaire grossissant. Cet examen est indiqué en cas de cytologie cervico-utérine anormale.

La colposcopie se déroule en trois temps :

La première partie de l'examen consiste à observer le col sans préparation et à repérer d'éventuelles zones rouges, zones blanches ou vaisseaux atypiques.

Le deuxième temps de l'examen colposcopique consiste à appliquer un premier colorant : l'acide acétique. Ce dernier a comme propriété de coaguler les protéines. Ainsi, il induit un blanchiment des épithéliums dysplasiques, fortement chargés en protéines. On dit de ces zones pathologiques, qu'elles sont acidophiles.

La troisième partie de l'examen consiste à appliquer le second colorant : le lugol.

Celui-ci colore en brun le glycogène intracellulaire. Or les épithéliums pathologiques ne se chargent pas en glycogène, ainsi ils restent iodo-négatifs. [26]

L'application des colorants permet d'aider à la localisation de la jonction squamo-cylindrique ou zone de remaniement. Une zone de jonction vue spontanément dans sa totalité est classée ZT1 selon la terminologie de l'IFCPC [27].

Si la zone de jonction est visualisée après exposition de l'orifice endocervical à l'aide d'un speculum de koogan par exemple, elle est classée ZT2.

Enfin, si la zone de jonction est entièrement située dans l'endocol et que l'examen colposcopique ne permet pas de la révéler dans sa totalité, elle est classée ZT3.

Dans ce dernier, la colposcopie est jugée non satisfaisante, car cette zone de remaniement est le lieu privilégié de naissance des dysplasies. On risque donc d'omettre une lésion située proche de la zone de jonction, si on ne l'a pas vue dans sa totalité.

Cette situation survient plus particulièrement chez les femmes ménopausées, chez qui le défaut d'imprégnation oestrogénique induit une mise en retrait de l'endocol.

Outre le repérage de la zone de jonction, les trois étapes colposcopiques permettent principalement de cibler les zones pathologiques du col (acidophilie, iodo-négativité, vaisseaux rigides, orifices glandulaires cernés, pavés ouverts ...) et d'orienter le colposcopiste dans la réalisation d'une ou plusieurs biopsies.

Les prélèvements histologiques sont ensuite adressés au laboratoire d'anatomopathologie dans du formol neutre. Les tissus sont observés au microscope afin d'évaluer la hauteur atteinte par la dysplasie et le degré de désorganisation cellulaire.

Ils sont ensuite distribués selon la classification OMS 2014 :

- Néoplasie malpighienne intraépithéliale de bas grade (CIN I)
- Néoplasie malpighienne intraépithéliale de haut grade (CIN II, CIN III et CIS)
- Carcinome malpighien invasif

La sensibilité de la colposcopie est bonne de l'ordre de 96%, alors que sa spécificité est médiocre, de l'ordre de 48%. [28] Les performances diagnostiques de la colposcopie sont influencées par les variabilités intra et inter-observateurs, mais 77% des colposcopistes réalisent malgré tout leur biopsie dans le même site du col. [26]

Dispositif médical à l'étude

Papilocare® est un gel vaginal non hormonal, conditionné sous forme de canule unidoses de 5 ml. Il contient de l'acide hyaluronique et de l'Aloe vera qui sont tous deux reconnus pour leurs propriétés hydratantes et cicatrisantes [29] - [30].

Ce gel est également composé de Beta-glucanes, polysaccharides issus des levures ou des champignons, qui activent l'immunité cellulaire, donc favorisent la re-épithélialisation et la cicatrisation des muqueuses [31].

Papilocare® contient de plus des extraits de Neem (*Azadirachta indica*), un arbre indien connu entre autres, pour ses effets antiviraux, antibactériens, antifongiques et anti-inflammatoires [32].

Du *Centella Asiatica* rentre également dans la composition du gel, il s'agit d'une herbe utilisée en médecine chinoise, qui a de nombreuses propriétés, dont celle d'améliorer la cicatrisation et l'épithélialisation des tissus [33].

Ce dispositif médical contient en outre du *Coriolus Versicolor*, un champignon dont les polysaccharides sont immunostimulants et dont l'effet anticancéreux reste à prouver in vivo, mais pour lequel les études in vitro sont encourageantes. [34]

Enfin, Papilocare est composé d'un prébiotique (le Bioecolia®) qui contribuerait à l'équilibre de la flore vaginale.

Du fait de sa composition, le gel induit une pellicule protectrice qui serait propice à la régression des lésions induites par l'HPV. Il permettrait également une meilleure hydratation, ce qui diminuerait les inconforts vaginaux ; il équilibrerait aussi le microbiote vaginal afin de lui permettre de mieux se défendre contre les agents pathogènes.

Un total de 76 canules unidoses est à utiliser en 6 mois [Annexe 1] :

- Une canule par jour pendant le premier mois, sauf pendant la semaine des règles ; soit 21 canules sur 28 jours, le premier mois.
- Puis une canule tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement, sauf pendant les semaines de règles ; soit 11 canules sur 28 jours, les 5 mois suivants.

Il est conseillé aux patientes d'utiliser le gel vaginal, le soir au coucher, afin qu'il agisse pendant la nuit.

Ce dispositif médical est commercialisé en France depuis 2016 dans l'indication des frottis de bas grade (ASC-US et LSIL) et des infections aux HPV HR. Il n'est pas remboursé et le prix moyen d'un traitement de 6 mois avoisine les 250 euros.

Dans le cadre de l'étude, nous fournissons gratuitement le traitement aux patientes randomisées dans le groupe Papilocare®.

Population de l'étude

a- Critères d'inclusion

Sont incluses les femmes de 25 ans minimum présentant une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade histologiquement prouvée par biopsie sous colposcopie, après cytologie ASC-US avec HPV HR positif ou LSIL.

Selon les recommandations de l'INCa 2016 [5], toute patiente présentant un frottis ASCUS avec HPV à haut risque oncogène positif ou un frottis LSIL (quel que soit le statut HPV) doit bénéficier d'une colposcopie.

Pour s'affranchir au maximum du biais d'évolution naturelle de la lésion, la colposcopie doit dater de moins de 3 mois avant l'inclusion.

La colposcopie doit être contributive, c'est à dire que la zone de jonction du col doit avoir été vue, soit spontanément (ZT1), soit après exposition de l'orifice externe du col à l'aide d'un instrument spécifique (pince languette ou speculum de Koogan) (ZT2).

La ou les biopsie(s) doivent avoir été réalisées dans la ou les zone(s) les plus suspectes du col.

L'anatomopathologiste doit avoir répondu « lésion intra-épithéliale de bas grade : CIN1 », sans lésion intra-épithéliale de haut grade : CIN2 ou CIN3.

Le frottis doit, quant à lui, avoir été réalisé au maximum 6 mois avant la colposcopie.

Graphique 1 : Chronologie des critères d'inclusion



b- Critères de non inclusion

Les patientes immunodéprimées (séropositives pour le VIH, ou utilisant des traitements immunosuppresseurs après une greffe, ou pour une pathologie auto-immune) ne peuvent pas être incluses dans notre étude, car l'évolution spontanée des lésions est différente chez les individus présentant un déficit du système immunitaire. En effet, chez ces patientes, l'infection HPV a plus tendance à persister, il y a plus de risques d'infection simultanée à plusieurs types d'HPV et le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et plus fréquent. [35] L'incidence de ces lésions est d'ailleurs corrélée au degré de déficit immunitaire. Pour toutes ces raisons, les modalités de surveillance cervicale sont différentes dans cette population et un contrôle cytologique annuel est recommandé la plupart du temps. [36] - [37]

Les femmes enceintes ne peuvent pas être incluses dans notre étude car le gel vaginal Papilocare® n'a pas été évalué pendant la grossesse. Bien qu'aucun des composants du dispositif médical ne soit connu pour avoir des effets néfastes sur la grossesse, nous appliquons un principe de précaution. De plus, la grossesse modifie temporairement l'immunité maternelle et peut avoir un impact aggravant mais réversible, sur les dysplasies cervicales. [38] L'état gravidique peut également modifier la lecture du frottis et les aspects colposcopiques. [26] De ce fait, les modalités de surveillance des lésions cervicales pendant la grossesse sont différentes de celles de la population générale. [5] La colposcopie n'est d'ailleurs pas recommandée en cas de cytologie LSIL ou ASC-US pendant la grossesse. Seule un frottis à 2-3 mois du post-partum est préconisé selon l'arbre décisionnel 10 des recommandations de l'INCa 2016. Un dosage urinaire des BHCG est systématiquement effectué, le jour de l'inclusion, à toutes les femmes de moins de 55 ans et l'utilisation d'une contraception efficace est recommandée pendant toute la durée de l'étude. Si une patiente découvre sa grossesse en cours d'étude alors qu'elle est randomisée dans le groupe utilisant le gel vaginal, elle devra arrêter le traitement.

Les patientes présentant une histologie de bas grade précédée d'un frottis HSIL, ASC-H ou AGC ne sont pas incluses dans l'étude. En effet la discordance cyto-colposcopique laisse penser à une lésion de haut grade qui n'aurait pas été biopsiée à la colposcopie.

Les patientes relevant d'un traitement par laser ou conisation selon les recommandations de l'INCa 2016 [5], ne peuvent pas non plus être incluses dans l'étude. Il s'agit des cas de persistance d'un CIN 1 histologique pendant plus de 24 mois sur un minimum de 2 colposcopies différentes, des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et des carcinomes malpighiens invasifs.

Les patientes dont la colposcopie était non contributive, c'est à dire pour lesquelles la zone de jonction cervicale n'a pas pu être vue en totalité (ZT3), ne peuvent pas être incluses dans l'étude. En effet, il existe dans ce cas un risque que la lésion réelle de la patiente soit plus sévère que celle présente sur la biopsie.

Compte tenu du risque d'interactions, les femmes utilisant un contraceptif vaginal tel qu'un anneau, des spermicides ou une cape cervicale, ne peuvent pas participer à l'étude. Il faut noter cependant, que selon le fabricant, Papilocare® est compatible avec l'utilisation de préservatifs. [39]

Les cinq derniers critères de non inclusion sont :

- L'allergie connue à l'un des composants.
- Les personnes protégées (sous tutelle ou sous curatelle).
- Les personnes sous sauvegarde de justice.
- Les personnes non affiliées à un régime de sécurité social.
- La participation à une autre étude interventionnelle.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de Papilocare®, utilisé pendant 6 mois, sur la régression à 12 mois des lésions de bas grade du col de l'utérus histologiquement prouvées par biopsie de colposcopie.

Les objectifs secondaires sont :

L'évaluation de l'efficacité de Papilocare®, utilisé pendant 6 mois, sur la régression à 6 mois des lésions de bas grade histologiquement prouvées du col de l'utérus.

L'évaluation de l'efficacité de Papilocare®, utilisé pendant 6 mois, sur la clairance des HPV à haut risque oncogène (HPV HR) à 6 mois et à 12 mois.

L'évaluation de la tolérance au gel vaginal Papilocare®, en interrogeant les patientes des deux groupes sur les éventuels symptômes vaginaux qu'elles auraient ressentis durant 6 mois.

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la normalisation du frottis à 12 mois, comparativement à celui de l'inclusion.

Le frottis est considéré comme normal lorsque le compte-rendu notifie « frottis satisfaisant et négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne ».

Un frottis « non satisfaisant » dans sa réalisation est à refaire dans un délai de 45 jours.

Bien que la capacité du frottis cervico-utérin à détecter des lésions de bas grade ne soit que de 55 à 71% [18] - [19], cet examen constitue, avec le test HPV, la méthode diagnostique utilisée en première intention en France après une lésion de bas grade histologiquement prouvée. [5]

En outre, une récente étude chinoise a montré que le frottis seul, avait une meilleure sensibilité que le test HPV seul, pour diagnostiquer les lésions de bas grade. [24]

92,9% de sensibilité pour le frottis contre 79,9% pour le test HPV en ce qui concerne la détection d'un CIN 1.

De plus, la sensibilité du frottis associé au test HPV est excellente, de l'ordre de 94,8% [40]. C'est pour cette raison qu'un test HPV est également prévu comme critère d'évaluation secondaire.

Une colposcopie sera réalisée en cas de persistance d'un frottis ASCUS HPV positif ou LSIL au contrôle des 12 mois, ou en cas d'aggravation vers une lésion de haut grade, comme le préconise l'arbre n° 12 des recommandations de l'INCa 2016. [5]

Critères d'évaluation secondaires

Le premier critère d'évaluation secondaire est la normalisation du frottis à 6 mois, comparativement à celui d'inclusion. Cet élément nous permet aussi bien de juger de la rapidité de normalisation du frottis que de s'assurer de l'absence de progression vers une lésion de haut grade.

Une colposcopie sera réalisée uniquement en cas de frottis HSIL, ASC-H ou AGC au contrôle des 6 mois, ce résultat évoquant une progression vers une dysplasie plus sévère.

Le deuxième critère d'évaluation secondaire est le passage d'un test HPV haut risque positif à un test HPV haut risque négatif avec une évaluation à 6 et 12 mois.

La PCR sera faite sur le même prélèvement que le frottis.

Les HPV à haut risque oncogène sont les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Les tests de détection réalisés en France permettent, le plus souvent, de classer les HPV en 3 groupes : HPV 16, HPV 18 et autres HPV (non 16, non 18).

Les tests de détection des HPV étant extrêmement sensibles de l'ordre de 96% [23], une patiente qui présenterait au test des 6 mois ou des 12 mois un autre HPV que celui initialement détecté, serait considérée comme s'étant réinfectée par un autre HPV et ayant négativé son HPV initial.

Par exemple, une patiente présentant initialement un HPV 16 isolé et qui présenterait au contrôle des 12 mois un HPV non 16 non 18 isolé, serait considérée comme ayant éliminé son HPV 16 et s'étant réinfectée par un autre HPV.

Il peut arriver qu'une patiente soit porteuse de plusieurs types d'HPV en même temps, dans ce cas la négativation du test HPV est considérée comme effective si le frottis s'est normalisé et que au moins un des HPV s'est négativé. En effet, dans cette situation on peut considérer que ce génotype spécifique était celui responsable de l'infection.

Le troisième critère d'évaluation secondaire est l'évaluation de la tolérance du gel vaginal Papilocare®. Toutes les patientes de l'étude sont amenées à recenser d'éventuels symptômes vaginaux qu'elles auraient ressentis durant les 6 premiers mois de l'étude. (Prurit, brûlures, leucorrhées, dyspareunie ...)

Ainsi, nous pouvons comparer le type et la durée des symptômes perçus dans le groupe Papilocare® à ceux du groupe sans traitement.

Il est important d'évaluer la tolérance, car si l'utilisation du gel est trop contraignante ou si elle entraîne des effets secondaires, l'observance sera impactée.

Déroulement de l'étude

a- Modalités de recrutement

La première méthode de recrutement a été d'informer les gynécologues du CHR d'Orléans et les gynécologues libéraux de la ville d'Orléans, de l'étude en cours. Lorsqu'une de leur patiente remplit pleinement les critères d'inclusion, ils lui demandent son accord pour être contactée.

La seconde méthode de recrutement consiste à solliciter régulièrement le laboratoire d'anatomopathologie du CHRO, afin qu'il recense les patientes ayant eu une biopsie cervicale répondant « lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ». Nous demandons ensuite au gynécologue référent de la patiente, de vérifier qu'elle accepte d'être contactée pour être éventuellement incluse.

Suite à cela, nous contactons les femmes par téléphone afin de leur expliquer en détail l'étude et de vérifier l'absence de critères de non inclusion. Si elles sont intéressées, nous convenons d'un rendez-vous d'inclusion.

b- Inclusion

Le rendez-vous d'inclusion a lieu au CHRO. Il s'agit d'une consultation au cours de laquelle nous délivrons une information orale détaillée sur l'étude, ainsi qu'une information écrite contenue dans le « livret patiente ».

Si après cela, la patiente souhaite participer à l'étude, elle signe un consentement écrit en double exemplaire et nous vérifions, chez les patientes de moins de 55 ans, l'absence de grossesse en cours, par un test urinaire de BHCG.

Enfin nous réalisons la randomisation par ouverture d'une enveloppe scellée contenant le groupe d'attribution.

Si la patiente est tirée au sort dans le groupe « traitement », elle se rend immédiatement à la pharmacie de l'hôpital pour récupérer les unidoses de Papilocare® nécessaires pour 6 mois de traitement.

Les patientes du groupe traité ont pour consignes de noter scrupuleusement les jours d'administration du gel vaginal, sur un calendrier d'observance que nous leur fournissons. [Annexe 1]

Elles doivent également ramener, au terme des 6 mois, les canules pleines, qu'elles n'auraient pas utilisées, afin que nous les comptabilisions.

c- Données recueillies dans le cahier d'observations

Lors de la consultation d'inclusion, nous recueillons des informations cliniques pour chaque patiente et les recensons dans le cahier d'observation ou *case report form* (CRF). Nous avons ainsi des données sur l'âge des patientes, leur taille et leur poids, leur statut génital, leur contraception, leur statut tabagique et le nombre de paquets-années, leur statut vaccinal HPV, leurs antécédents médicaux, chirurgicaux, obstétricaux et cervicaux, ainsi que leur éventuel traitement médicamenteux en cours.

Ces informations nous permettront, si l'analyse principale est statistiquement significative, de réaliser des analyses en sous-groupe sur :

- le statut génital (femmes cyclées *versus* femmes ménopausées)
- le statut tabagique (fumeur *versus* non fumeur)
- le statut vaccinal HPV (vaccinées contre l'HPV *versus* non vaccinées)

d- Suivi des patientes

Au bout de 3 mois d'inclusion, je contacte par téléphone, toutes les patientes de l'étude, qu'elles soient dans le groupe avec ou sans traitement. Cet entretien consiste à faire le point sur d'éventuels symptômes vaginaux qu'elles auraient ressentis durant les 3 premiers mois de l'étude. (brûlures, prurit, leucorrhées, dyspareunie ...)

Le but de cet interrogatoire est de comparer la fréquence des symptômes entre le groupe utilisant Papilocare® et le groupe contrôle, afin de voir l'influence du gel sur les inconforts vaginaux.

Dans le groupe traité, l'objectif de cet entretien, est également d'évaluer l'observance et de s'assurer de l'absence d'effets indésirables.

Une consultation de suivi a lieu, pour toutes les patientes de l'étude, 6 mois après l'inclusion. Nous y réalisons un prélèvement cervico-utérin qui servira aussi bien à l'analyse cytologique qu'au test HPV. L'échantillon est envoyé au laboratoire de virologie pour détection d'un éventuel HPV HR, puis au laboratoire d'anatomopathologie, où le Dr Flore Delalande réalise une analyse cytologique en aveugle du bras de randomisation et du statut HPV.

Cette consultation permet également de refaire le point sur les symptômes vaginaux perçus durant les 6 mois de suivi.

Enfin, dans le groupe traité, nous vérifions l'observance en examinant le calendrier d'administration rapporté par la patiente et en comptant le nombre de canules remplies, non utilisées, ramenées par la patiente.

La durée du traitement par Papilocare® est de 6 mois, mais un contrôle du frottis et du test HPV est prévu 12 mois après l'inclusion, pour toutes les patientes de l'étude. Cette analyse à 12 mois a pour but de se rapprocher au maximum des recommandations actuelles, qui préconisent un contrôle à 1 an, en cas de diagnostic de lésion de bas grade. C'est également la raison pour laquelle, le résultat du frottis des 12 mois, constitue le critère de jugement principal.

La procédure est la même qu'au 6^e mois, nous réalisons un frottis en phase liquide et un test HPV sur le même prélèvement. L'échantillon est envoyé au laboratoire de virologie pour détection d'un éventuel HPV HR, puis au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse cytologique en aveugle du bras de randomisation et du statut HPV.

Mesures prises pour réduire les biais

a- Tirage au sort

La randomisation équilibrée a lieu le jour de la visite d'inclusion. Les patientes qui répondent aux critères d'inclusion et qui ont signé le consentement, font l'objet d'un tirage au sort pour savoir dans quel groupe elles sont randomisées : « groupe Papilocare® » ou « groupe sans traitement ».

La liste de randomisation est établie au préalable, par blocs dont la taille reste inconnue des investigateurs. Pour chaque patiente, par ordre d'inclusion, le groupe est attribué par randomisation et est inscrit sur une feuille de papier placée dans une enveloppe opaque, scellée et numérotée.

A chaque inclusion, le médecin investigateur ouvre l'enveloppe comportant le plus petit numéro d'ordre, afin de connaître le groupe du patient.

b- Méthode de mise en insu

Les patientes ne sont pas en aveugle de leur groupe de randomisation étant donné qu'elles appliquent elles-mêmes le gel vaginal. Le gynécologue n'est pas non plus en aveugle, mais cela n'influence à priori pas le résultat de l'étude. En effet son rôle est de réaliser le prélèvement cervico-utérin, sans qu'aucun critère d'évaluation subjectif, notamment sur l'épithélialisation du col, ne lui soit demandé.

En revanche les anatomopathologistes qui analysent les frottis sont en aveugle du bras de randomisation, et du statut HPV de la patiente. Ils ne savent pas si l'échantillon qu'ils reçoivent concerne une patiente qui a bénéficié du gel vaginal Papilocare® ou non et ils ne savent pas non plus si le virologue a trouvé un HPV HR sur cet échantillon.

Statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées par le Dr Carine Salliot, rhumatologue au CHR d'Orléans, conformément aux recommandations internationales. [41]

Méthodes statistiques prévues

a- Analyse descriptive de la population (caractéristiques de la population)

Les données quantitatives, comme l'âge, seront exprimées en moyenne avec écart-type (ET) ou en médiane avec intervalle interquartiles (IQR) et selon leur distribution. Les données catégorielles, comme le statut ménopausique ou tabagique, seront exprimées en effectifs et pourcentages avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. Les caractéristiques principales (âge, tabagisme, ménopause, statut vaccinal HPV) seront comparées entre les 2 groupes afin de vérifier qu'ils sont en tout point comparables, en dehors du traitement reçu. (Test du χ^2 pour comparer les variables catégorielles ; Test-t de Student ou de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives, selon leur distribution)

b- Population d'analyse et gestion des données manquantes

L'analyse sera en intention de traiter (ITT), c'est à dire que toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement correspondant à leur groupe de randomisation, seront analysées.

Les patientes pour lesquelles les critères de jugement (à 6 ou à 12 mois) sont manquants, seront considérées comme « non réponders », quel que soit le bras de randomisation.

c- Analyse principale (objectif principal)

Elle consistera en une comparaison des pourcentages de normalisation du frottis à 12 mois, dans chaque groupe, par un test du χ^2 .

Un p inférieur à 0.05 sera considéré comme statistiquement significatif.

Nous estimerons le risque relatif (RR) de succès, c'est à dire la normalisation du frottis à 12 mois, avec son IC à 95%.

Tableau 1 : Tableau de contingence entre le groupe de randomisation et le résultat du critère de jugement

	Echec	Succès	
Trt expérimental	a	b	$N_1 = a+b$
Trt contrôle	c	d	$N_0 = c+d$

p : probabilité d'échec

$$N = a + b + c + d \quad p_1 = \frac{a}{a+b} \quad p_0 = \frac{c}{c+d}$$

$$RR = \frac{p_1}{p_0} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} \quad OR = \frac{ad}{bc}$$

d- Analyses secondaires (objectifs secondaires)

Les deux premiers critères de jugement secondaires sont la normalisation du frottis à 6 mois et la clairance du Papillomavirus à 6 ou à 12 mois. Il s'agit également ici de comparer deux pourcentages par un test du Chi2 et d'estimer les RR avec IC à 95%.

Le troisième critère de jugement secondaire concerne la tolérance au traitement. Nous comparerons le pourcentage de symptômes vaginaux entre le groupe Papilocare® et le groupe sans traitement.

e- Analyses en sous-groupes pour le critère de jugement principal

Si l'analyse du critère de jugement principal sur la population globale, est statistiquement significative ($p < 0.05$), nous envisagerons des analyses en sous-groupe sur le statut tabagique, le statut ménopausique et le statut vaccinal HPV.

« Fumeurs » comparé à « non fumeurs » :

Seront dans le groupe fumeur les patientes ayant un tabagisme actif au moment de l'inclusion.

En effet le tabac est connu pour nuire à la cicatrisation des dysplasies cervicales et favoriser l'apparition d'un carcinome épidermoïde du col de l'utérus. [42]

La question étant de savoir si le groupe traité par Papilocare® et tabagique, garde un bénéfice de régression des lésions de bas grade, par rapport au groupe sans traitement et tabagique.

« Femmes ménopausées » comparé à « femmes en activité génitale » :

Seront dans le groupe « femmes ménopausées » les patientes en aménorrhée spontanée depuis plus d'un an, avec examen clinique concordant.

Le col de l'utérus des femmes ménopausées est généralement involué et plus en retrait dans le vagin.

Sa zone de jonction est souvent non visible car enchâssée dans l'endocol. [43]

Nous nous posons la question de savoir si le gel vaginal peut atteindre le col et la zone de dysplasie, sachant que le mode d'application du gel se fait par auto-application, donc sans contrôle visuel.

La question étant de savoir si le groupe traité par Papilocare® et ménopausée, garde un bénéfice de régression des lésions de bas grade, par rapport au groupe sans traitement et ménopausée.

« Vaccinées contre l'HPV » comparé à « non vaccinés » :

Seront dans le groupe vacciné les patientes ayant reçu une vaccination complète avant l'âge de 19 ans, selon les recommandations vaccinales 2021 [44].

Sachant que l'âge minimal des patientes inclus dans l'étude est de 25 ans, la plupart des patientes vaccinées l'ont été avec Gardasil® ou Cervarix®, puisque Gardasil9® n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'en 2015.

Les vaccins contre l'HPV ont un effet préventif contre l'infection persistante au Papillomavirus et contre les dysplasies cervicales de bas grade et de haut grade. [45]

Au vu de l'immunogénicité conférée par le vaccin, nous pouvons supposer qu'une patiente vaccinée contre l'HPV, qui présenterait une lésion cervicale de bas grade, serait

plus à même de se défendre contre la dysplasie et aurait plus de chance d'avoir une régression spontanée de son CIN 1, par rapport à une patiente non vaccinée.

Et ce d'autant plus que la lésion est due à un des génotypes d'HPV contenu dans le vaccin qu'elle a reçu, même s'il existe des immunités croisées. [46]

La question est de savoir si le groupe traité par Papilocare® et vacciné, garde un bénéfice de régression des lésions de bas grade, comparé au groupe sans traitement et vacciné.

Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche

Prérequis :

L'étude est un essai comparatif de supériorité, avec 2 groupes parallèles indépendants. Les effectifs sont équilibrés entre les deux groupes et le critère de jugement principal est un pourcentage.

Hypothèses :

Soit 2 groupes A et B :

π_A = proportion de succès dans le groupe A (contrôle)

π_B = proportion de succès dans le groupe B (traité)

Hypothèse 0 (**H0**) : $A = B$ (statu quo)

Hypothèse 1 (**H1**) : $B > A$ (formulation unilatérale)

Pour estimer le nombre de personnes à inclure, nous avons donc besoin de :

Δ : la différence que l'on veut mettre en évidence (différence minimale cliniquement intéressante)

β : le risque de second espèce : on ne rejette pas H0 alors que H0 est faux (manque de puissance) ; [accepter H0 alors que H1 est vraie]

α : le risque de premier espèce : on rejette H0 alors que H0 est vraie (risque de conclure à une différence qui n'existe pas) ; [accepter H1 alors que H0 est vraie]

Sachant que le taux de régression spontanée à 12 mois, des lésions cervicales intra-épithéliales de bas grade histologiquement prouvées, semble être proche de 50%. [7]

Sachant que dans l'étude PALOMA, 85% des patientes recevant Papilocare® avaient eu une normalisation de leur frottis à 6 mois. [13]

Mais sachant aussi que dans l'étude PALOMA, les patientes incluses avaient une cytologie de bas grade avec colposcopie visuellement concordante et non pas une lésion de bas grade histologiquement prouvée par biopsie de colposcopie, on peut s'attendre à un taux de régression légèrement moins bon dans notre étude.

En effet, en n'utilisant pas l'histologie pour le diagnostic d'inclusion, le risque de l'étude PALOMA est d'avoir inclus des patientes qui ne présentaient pas réellement de lésions de bas grade, puisque près de 50% des frottis ASC-US correspondent à de la métaplasie physiologique ou simplement à de l'inflammation. [14]

Ainsi, dans notre étude, nous fixons le taux estimé de régression des lésions de bas grade à 12 mois dans le groupe traité, à 75%.

La différence à 12 mois attendue est donc de 25% entre les 2 groupes. Pour un risque α de première espèce de 0.05 et une puissance à 90% (formulation unilatérale), le nombre total de sujets à inclure est de 124.

Nous prévoyons 20% de femmes perdues de vue au cours du suivi.

Ainsi, il faudrait inclure dans notre étude 150 patientes, soit 75 patientes dans chaque groupe. [47]

Graphique 3 : Aide aux calculs statistiques par BiostaTGV [47]

Comparer 2 proportions binomiales

Type de comparaison

- ☐ d'une proportion observée à une proportion théorique
- ☒ de 2 proportions observées

π_1 Proportion dans le groupe 1 valeur entre 0 et 1

π_2 Proportion dans le groupe 2 Valeur entre 0 et 1

Risque de première espèce α valeur entre 0 et 1

Puissance 1 - β valeur entre 0 et 1

Nature du test ☐ Bilatéral ☒ Unilatéral

Résultats : Nombre de sujets nécessaires

Des résultats selon plusieurs méthodes sont disponibles

Proportion Observées (Arcsin approximation)

- Nombre total de sujet 124
- Nombre sujet dans le groupe 1 62
- Nombre sujet dans le groupe 2 62
- Alpha (erreur de type I) 0.05
- Puissance 0.9

epiR package 0.9-96

- Nombre total de sujet 126
- Nombre sujet dans le groupe 1 63
- Nombre sujet dans le groupe 2 63
- Puissance 0.9

Degré de signification statistique prévu

La différence de proportion de normalisation du frottis à 12 mois entre les 2 groupes (critère principal de jugement), sera considérée comme statistiquement significative si le p du test statistique est inférieur à 0.05.

Résultats

La première inclusion dans l'étude a eu lieu le 12 novembre 2020. A ce jour, nous avons inclus 25 patientes porteuses d'une lésion de bas grade et correspondant aux critères d'inclusion de l'étude.

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

La moyenne d'âge des patientes incluses est de 34 ans avec un âge minimum de 25 ans et un âge maximum de 52 ans.

Le pourcentage de patientes en activité génitale est de 96% (24), seule 1 patiente de l'étude était ménopausée à l'inclusion.

Le pourcentage de patientes avec tabagisme actif est de 24% (6) avec une moyenne de consommation tabagique à 5,1 paquets-années (PA) à l'inclusion.

44% (11) des patientes avaient un tabagisme sevré avec un délai moyen, depuis le sevrage, à 4 ans et une quantité moyenne consommée à 10,4 PA.

32% (8) des patientes incluses n'ont jamais fumé.

Le pourcentage de patientes vaccinées contre l'HPV est de 24% (6).

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen est de 23,7 kg/m².

La parité moyenne est d'un accouchement à l'inclusion.

12% (3) des patientes avaient un antécédent de conisation pour une lésion intra-épithéliale de haut grade. Toutes avaient retrouvé un frottis normal au décours de ce traitement cervical. Le délai moyen entre la conisation et l'inclusion était de 9 ans.

Le frottis d'inclusion était LSIL dans 88% (22) des cas. Il était ASCUS dans le reste des cas (3).

Nous connaissions le statut HPV de 72% (18) des patientes. En effet les patientes de moins de 30 ans avec frottis LSIL n'ont pas besoin de bénéficier d'un test HPV selon les recommandations HAS 2019. Quand nous en avons connaissance, le test HPV à l'inclusion était positif dans 100% (18) des cas.

Parmi les HPV positifs, nous avons :

- 55% (10) d'HPV autres, non 16, non 18 ;
- 11% (2) d'HPV 16 isolé ;
- 11% (2) de patientes porteuses d'un HPV 16 associé à un autre HPV ;
- 5% (1) de patientes porteuses d'un HPV 18 associé à un autre HPV.

Dans les 18% (3) des cas restant, nous savions que le statut HPV était positif, sans savoir de quel HPV HR il s'agissait.

Le résultat de la biopsie de colposcopie était « CIN 1 » dans 64% (16) des cas et il était « CIN 1 + condylomes » dans le reste des cas (9).

Délais frottis/colposcopie et colposcopie/inclusion

Le délai moyen entre le frottis et la colposcopie était de 65 jours, soit un peu plus de 2 mois. Pour rappel, nous avons fixé dans le protocole, une limite maximale de 6 mois entre le frottis et la colposcopie. Le délai maximum observé entre le frottis et la colposcopie était de 114 jours soit un peu moins de 4 mois.

Le délai moyen entre la colposcopie et l'inclusion était de 52 jours, soit un mois et demi, pour une limite maximale de temps entre la colposcopie et l'inclusion, fixée à 3 mois. Une seule patiente ne respectait pas parfaitement ce critère de temporalité puisqu'il s'était écoulé 117 jours entre sa colposcopie et son inclusion.

Résultats à 6 mois

A ce jour, 6 patientes ont été suivies pendant plus de 6 mois dont 4 dans le groupe traitement et 2 dans le groupe contrôle.

50% (2) des patientes traitées par Papilocare® ont normalisé leur frottis à 6 mois contre aucune des patientes non traitées.

Les 50% (2) restants du groupe traité, qui n'ont pas normalisé leur frottis, ont présenté la persistance d'une cytologie de bas grade (ASC-US ou LSIL).

Une patiente du groupe non traité a présenté une aggravation de sa cytologie.

En effet, son frottis des 6 mois était ASC-H. Elle a donc bénéficié d'une colposcopie qui a révélé une histologie de haut grade (CIN 2). Une conisation lui a donc été recommandée.

La seconde patiente du groupe non traité a présenté la persistance d'une cytologie de bas grade.

50% (2) des patientes traitées ont présenté un test HPV HR négatif à 6 mois. Nous ne pouvons conclure sur la clairance du virus puisqu'il s'agissait de patientes qui n'avaient pas bénéficié de test HPV au moment de l'inclusion.

100% (2) des patientes du groupe contrôle présentaient un test HPV positif à 6 mois. Il s'agissait des mêmes HPV HR qu'à l'inclusion, pour ces 2 patientes.

En ce qui concerne les symptômes vaginaux à 6 mois, la moyenne de jours avec symptômes dans le groupe Papilocare® était de 1 jour alors qu'elle était de 0,5 jour dans le groupe sans traitement. Les symptômes les plus souvent évoqués étaient la dyspareunie dans le groupe sans traitement et le prurit ou la gêne vaginale dans le groupe traité.

Concernant l'observance au traitement dans le groupe Papilocare®, elle est évaluée par le nombre de canules pleines, non utilisées, ramenées par les patientes le jour de la consultation de suivi à 6 mois. Le nombre de jours de traitement oubliés était en moyenne de 10,5 jours sur un total de 76 jours de traitement recommandés. Cela correspond à une observance globale de 86%.

L'étude ayant commencé il y a moins d'un an, nous n'avons pas encore les résultats du critère de jugement principal.

Discussion

Pourquoi ne pas avoir utilisé de placebo ?

Lors de la présentation de notre étude à la commission scientifique du CHR d'Orléans, plusieurs personnes nous ont posé la question de savoir pourquoi nous n'avions pas souhaité utiliser de placebo pour le groupe contrôle.

En effet, cela aurait pu être une option afin de s'assurer que les composants du gel Papilocare® sont réellement plus efficaces que de la simple eau gélifiée par exemple. Cela aurait également eu un intérêt afin d'obtenir un statut de triple aveugle, dans lequel les patientes et le gynécologue, en plus de l'anatomopathologiste, n'auraient pas eu connaissance du groupe de randomisation,

Cependant, nous avons constaté plusieurs inconvénients à la mise en place d'un placebo :

La première raison pour laquelle nous n'avons pas souhaité utiliser de placebo, est que nous voulions comparer notre dispositif médical au *gold standard* actuellement en vigueur dans les lésions de bas grade, à savoir la simple surveillance.

En effet, selon les recommandations françaises actuelles, [5] lorsqu'une biopsie retrouve une lésion intraépithéliale de bas grade, il est préconisé de réaliser un nouveau frottis ou un test HPV douze mois plus tard, sans qu'aucun traitement ne soit proposé dans l'intervalle.

La deuxième raison pour laquelle nous n'avons pas utilisé de placebo, est que cela compliquait l'organisation de l'étude et augmentait considérablement son budget.

En effet, il aurait fallu que la pharmacie de l'hôpital crée un gel placebo avec les mêmes apparences que Papilocare® mais avec des composants différents et neutres.

Il aurait également fallu abandonner le packaging commercial de Papilocare® et reconditionner le gel dans un packaging neutre, identique à celui du placebo.

Pour toutes ces raisons nous avons choisi de nous affranchir de l'utilisation d'un placebo et de comparer le groupe expérimental à un groupe qui ne reçoit aucun traitement.

Prise en charge des lésions de bas grade

Les recommandations actuelles face au diagnostic de CIN 1, préconisent simplement un contrôle à 12 mois par cytologie ou test HPV. Elles sont certes justifiées du fait de la forte régression spontanée de ces dysplasies, mais engendrent une période de grande incertitude et donc d'inquiétude chez les femmes concernées.

Le fait de pouvoir proposer aux patientes, une prise en charge active par gel vaginal dès le diagnostic de CIN 1, permet probablement de leur montrer qu'une action est entreprise pour leur pathologie.

Nous avons pu constater, en discutant avec les patientes de l'étude, que d'une part, elles étaient extrêmement anxieuses vis à vis de leur pathologie du col [48], et que d'autre part, elles souhaitaient agir pour y remédier.

Les patientes sont notamment très préoccupées de savoir qu'elles sont porteuses d'un virus responsable à long terme du cancer du col de l'utérus, que ce virus est sexuellement transmissible, et que même le préservatif n'en protège pas complètement. [20]
Cela peut aller jusqu'à induire des difficultés dans la sexualité de certaines patientes, de peur de transmettre le virus à leur(s) partenaire(s) ou de subir une nouvelle infection.

Il reste bien sûr à savoir si le gel est réellement efficace dans la régression des lésions de bas grade, car le coût d'un traitement de 6 mois (200 à 300 euros) est extrêmement élevé pour un dispositif médical qui n'apporterait aucun bénéfice.

Nous remarquons également que les patientes de l'étude sont très attentives aux informations que nous leur fournissons en consultation, sur les causes et les facteurs aggravants des dysplasies cervicales. D'ailleurs, nous avons noté chez 66% des patientes tabagiques, une diminution de leur consommation, une transition vers la e-cigarette, voire un arrêt total du tabac entre le jour de l'inclusion et le contrôle des 6 mois.

Dispositifs médicaux concurrents

Il existe d'autres dispositifs médicaux commercialisés dans les mêmes indications que Papilocare®, à savoir, favoriser la cicatrisation des lésions de bas grade et aider à la clairance de l'HPV.

Parmi eux, nous pouvons notamment citer Colpofix®, un gel vaginal en spray qui aurait l'avantage d'éviter les écoulements de gel après application.
Il est composé de deux principales substances actives :

- Le polycarbophile : un polymère acrylique réticulé acidifiant qui facilite la restauration d'un pH vaginal physiologique, notamment après un épisode de vaginose. [49]
- Le carboxyméthyl B-glucane : un composant qui active l'immunité cellulaire et dont nous avons déjà parlé page 19 car il rentre également dans la composition de Papilocare®. [31]

La posologie de Colpofix® est d'une application par jour, 20 jours par mois, pendant 3 mois. Le prix moyen d'un traitement de 3 mois est de 100 à 150 euros. Rapporté au coût mensuel, ce prix se rapproche de celui de Papilocare® (35 à 50 euros par mois), mais avec une durée de traitement divisée par deux pour Colpofix®.

Concernant son efficacité, une étude rétrospective de 2017, se basant sur 312 patientes présentant une LIEBG histologiquement prouvée, a montré une normalisation de la cytologie et de la colposcopie à 12 mois dans 95,7% des cas chez les patientes ayant utilisé Colpofix®, contre 79% des cas dans le groupe n'ayant reçu aucun traitement. [50]

Une seconde étude rétrospective a été publiée en 2020. [51] Elle s'intéressait à 725 patientes, présentant, soit un frottis de bas grade, soit un test HPV positif, soit un CIN 1 histologique. La moitié des patientes de cette étude avait bénéficié d'un traitement par Colpofix® pendant 3 mois alors que l'autre moitié n'avait aucun traitement. Les résultats à 6 mois ont montré 37% de normalisation du frottis dans le groupe Colpofix®, versus 15% de normalisation dans le groupe sans traitement. Concernant le test HPV à 6 mois, 39,9% des patientes du groupe traité ont eu une clairance de leur HPV, contre 16% des patientes non traitées. Enfin, en ce qui concerne l'histologie de bas grade, 37% des patientes du groupe utilisant Colpofix® ont eu une négativation de leur biopsie, contre 10,8% des patientes du groupe sans traitement.

La première étude semble montrer une grande normalisation des frottis à 12 mois après utilisation de Colpofix®. En revanche, les résultats de la seconde étude paraissent nettement moins bons, bien que la population traitée par Colpofix®, présente toujours de meilleurs résultats que la population non traitée.

Quoi qu'il en soit, ces études étant rétrospectives, aucune conclusion fiable ne peut être affirmée quant à l'efficacité de Colpofix®.

Si notre étude montre des résultats statistiquement significatifs en terme de régression des lésions de bas grade après 6 mois d'utilisation de Papilocare®, il serait intéressant de réaliser, dans un second temps, un essai randomisé comparatif entre Papilocare® et Colpofix® dans leur posologie respective. Cela permettrait de savoir lequel des deux dispositifs médicaux induit une plus grande efficacité en terme de régression des lésions de bas grade.

Conclusion

En réalisant un essai monocentrique, comparatif, randomisé, contrôlé, de supériorité, simple aveugle, avec deux groupes parallèles, nous cherchons à savoir si l'utilisation du gel vaginal Papilocare® pendant 6 mois favorise la régression à 12 mois des lésions de bas grade histologiquement prouvées du col de l'utérus, en comparaison au *gold standard* actuellement en vigueur, à savoir l'expectative.

Nous cherchons également à savoir si le gel vaginal favorise la clairance des papillomavirus oncogènes.

L'étude ayant commencé il y a moins d'un an, nous devons poursuivre le recrutement de patientes avant de pouvoir conclure à une éventuelle efficacité de Papilocare®.

Etant donné qu'il existe depuis peu sur le marché, plusieurs dispositifs médicaux commercialisés dans l'indication de favoriser la régression des lésions de bas grade, il serait intéressant, si notre étude est en faveur d'un avantage de Papilocare® par rapport à l'expectative, de réaliser un essai comparatif randomisé entre Papilocare® et le dispositif médical concurrent le plus pertinent.

Quel que soit la marque du dispositif médical, il nous reste à savoir si l'observance serait satisfaisante, car appliquer quasi quotidiennement un gel au niveau vaginal pendant plusieurs mois, est probablement très contraignant.

Cependant, si l'un de ces gels vaginaux montre un réel bénéfice à la régression des LIEBG, comparativement à la simple surveillance, nous pourrions envisager un changement des pratiques thérapeutiques et adopter une prise en charge active dès le diagnostic de dysplasie de bas grade.

Il serait également envisageable de discuter du remboursement du dispositif médical en question.

Pour rappel, 32% des CIN 1 persistent, 11% progressent vers une lésion de haut grade et 1% deviennent des cancers invasifs en 2 à 6 ans en moyenne. [6]

Recommander un traitement curatif dès le stade de bas grade, pourrait éventuellement diminuer le taux de CIN 1 qui persistent plus de 24 mois et ainsi diminuer les vaporisations laser du col de l'utérus.

A une échelle supérieure, ces traitements pourraient également diminuer le taux de lésions de bas grade qui évoluent vers une dysplasie de haut grade et éventuellement diminuer le nombre de conisations.

Bibliographie

- [1] The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. F.X Bosch et Al 2002.
- [2] Papillomaviruses and cancer : from basic studies to clinical application. Harald zur Hausen. 2002.
- [3] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. *(15 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 6,7 cas pour 100 000 personnes-années en 2012)*
- [4] Evaluation de la recherche des papillomavirus humains en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. HAS juillet 2019.
- [5] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. INCa 2016.
- [6] Natural history of cervical intraepithelial néoplasia : a critical review. A G Ostor. 1993.
- [7] Natural history of established low grade CIN 1. Nisha Bansal, Jason D Wright et Al. 2008.
- [8] Effect of a coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV+ women with no colposcopy cervical lesions. A pilot study. Serrano L. 2018.
- [9] Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. John Doorbar and Heather Griffin. 2019.

- [10] Coriolus versicolor-based vaginal gel in the treatment of high-risk positive HPV patients. M.Riera et Al. EUROGIN 2018.
- [11] Use and results of a coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV + and/or abnormal pap smear attended in a regional spanish hospital. Preliminary analysis. Clara Gajino Suarez. International Papillomavirus Conference 2018.
- [12] Efficacy of a coriolus versicolor-based gel in high risk HPV + women. E Marin Ortiz, MP Vazquez Caamano et Al. ASCCP 2018.
- [13] Efficacy of a coriolus versicolor-based vaginal gel in women with human papillomavirus-dépendent lesions : the PALOMA study. Serrano L et Al. 2021.
- [14] Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic comparison. V Lousuebsakul et Al. 2000.
- [15] Loi Jardé du 5 mars 2012 – Article L.1121-1 du Code de la Santé Publique.
- [16] Comparison of unsatisfactory samples from conventinal smear versus liquid-based cytology in uterine cervical cancer screening test. Hoiseon Jeong et Al. 2017.
- [17] Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions : a prospective observational study. Hiroshi Nishio, Takashi Iwata et Al. 2018.
- [18] Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Recommandations en santé publique. 2010.
- [19] Meta-analysis of pap test accuracy. M T Fahey et Al. 1995.
- [20] Condom use and the risk of genital human papillomavirusinfection in young women. Rachel L. Winer, James P. Hughes, Qinghua Feng et Al. 2006.
- [21] Infections à Papillomavirus. Santé Publique France. 2019.

- [22] Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France : EDITH study. Jean-Luc Prétet, Anne-Carole Jacquard, Xavier Carcopino and Al. 2008.
- [23] Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Jack Cuzick, Christine Clavel et Al. 2006.
- [24] Outcomes of prior cervical cytology and HR-HPV testing in women subsequently diagnosed with CIN 1, CIN 2/3 and invasive cervical cancer : a 4 year routine clinical experience after implementation of systematic training and quality control programs. Dongman Zhao, Liran Zhang et Al. 2020.
- [25] Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions : Comparison by geographic region and with cervical cancer. Gary M Clifford et Al. 2005.
- [26] La colposcopie. Techniques et diagnostics. 4^e édition. Jacques Marchetta et Philippe Descamps. 2018.
- [27] Terminologie de la fédération internationale de pathologie cervico-vaginale et de colposcopie. Rio de Janeiro. 2011.
- [28] Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. M F Mitchell, D Schottenfeld et Al. 1998.
- [29] The effect of Aloe Vera clinical trials on prevention and healing of skin wound : a systematic review. Davood Hekmatpou et Al. 2019.
- [30] Hyaluronic acid : redefining its role. G Abatangelo et Al. 2020.
- [31] B-Glucans : Multi-functional modulator of wound healing. Juraj Majtan and Milos Jesenak. 2018.
- [32] Medicinal properties of neem leaves : a review. R Subapriya, S Nagini. 2005.

- [33] Therapeutic potential of *Centella Asiatica* and its triterpenes : a review.
Boju Sun, Lili Wu, You Wu et Al. 2020.
- [34] *Trametes versicolor* (Synn : *Coriolus versicolor*) Polysaccharides in cancer therapy : Targets and efficacy. Solomon Habtemariam. 2020.
- [35] Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen periodique de santé. HAS. 2013.
- [36] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Cancers. 2017.
- [37] Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque.
J. Cosnes. FMC Hépatogastro-entérologie.
- [38] Cervical cytology during pregnancy. Comparaison with non pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. Yutaka Morimura et Al. 2002.
- [39] Notice du gel vaginal Papilocare®. Procure Health.
- [40] Quand utiliser les test HPV ? Extrait des mises à jour en gynécologie-obstétrique – CNGOF 2008 – D. Riethmuller.
- [41] CONSORT 2010 Statement : Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Kenneth F. Schulz, PhD, MBA ; Douglas G. Altman, DSc; and David Moher, *Annals of Internal Medicine*, 2010.
- [42] Carcinoma of the cervix and tobacco smoking : Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P, Beral V et Al. 2006.

- [43] Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream : an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. Anthony Richards, Chris Dalrymple. 2014.
- [44] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021.
Ministère des solidarités et de la santé.
- [45] HPV vaccines – A review of the first decade.
Diane M Harper, Leslie M DeMars. Gynecologic Oncology. 2017.
- [46] Efficacy of human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvant vaccine against cervical infection and precancer in young women : Final event-driven analysis of the randomized double-blind PATRICIA trial. Dan Apter, Cosette M Wheeler et Al. 2015.
- [47] Site d'aide aux calculs statistiques : <http://biostatgv.sentiweb.fr>
- [48] Long-term worries after colposcopy : Wich women are at increased risk ?
Linda Sharp, Seonaidh C Cotton, Margaret E Cruickshank et Al. 2015.
- [49] Effect on vaginal pH of a polycarbophil vaginal gel compared with an acidic douche in women with suspected bacterial vaginosis : a randomized, controlled study. Massimo Milani, Bruno Molteni, Ilaria Silvani. 2000.
- [50] Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia : a retrospective, case-control study.
Patrizia Stentella, Alberto Biamonti, Carlo Carraro, Paolo Inghirami et Al. 2017.
- [51] Effects on vaginal microbiota restoration and cervical epithelialization in positive HPV patients undergoing vaginal treatment with carboxy-méthyl-beta-glucan. Giada Lavitola, Luigi Della Corte, Nicolleta de Rosa et Al. 2020.

Annexes

Annexe 1 : Extrait du calendrier d'observance

1^{er} mois

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

2^e au 6^e mois

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28



Jour AVEC application du gel



Jour SANS application du gel



Application réalisée



Application non réalisée

A écrire en plus si concerné : **S** Symptômes vaginaux

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DENAIS Sarah

54 pages – 1 graphique – 1 tableau – 1 illustration

Résumé :

Contexte : Le cancer du col de l'utérus touche 3000 femmes et provoque 1100 décès par an en France.

Ce cancer est d'installation extrêmement lente avec des stades précurseurs identifiables.

L'infection persistante au virus HPV est un élément nécessaire au développement de ces lésions. Actuellement lorsqu'une biopsie sous colposcopie révèle une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (CIN1), les recommandations sont de réaliser un nouveau frottis ou un test HPV à douze mois, car environ 50 % de ces dysplasies régressent spontanément dans ce délai. Cependant, 11% de ces lésions progressent vers un stade plus grave.

Papilocare® est un gel vaginal ayant un effet cicatrisant et re-épithélialisant sur le col de l'utérus.

En créant un film protecteur, il induirait un environnement favorable à la cicatrisation des lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) et améliorerait la clairance de l'HPV. Ce dispositif médical est commercialisé en France depuis plusieurs années dans cette indication, mais il n'est pas remboursé car aucune étude française n'a encore prouvé son efficacité.

Objectif : Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité du gel vaginal Papilocare® sur la régression des LIEBG du col de l'utérus et sur la clairance de l'HPV à 6 et 12 mois.

Matériel et méthode : Il s'agit d'un essai monocentrique, comparatif, randomisé, contrôlé, de supériorité, simple aveugle, avec 2 groupes parallèles : 1 groupe traité par Papilocare® pendant 6 mois et 1 groupe contrôle utilisant la méthode de référence actuellement soit aucun traitement.

Le critère de jugement principal est la normalisation du frottis à 12 mois, comparativement au frottis d'inclusion. Les critères de jugement secondaires sont la normalisation du frottis à 6 mois, comparativement au frottis d'inclusion, le passage d'un test HPV HR positif à un test HPV HR négatif avec évaluation à 6 et 12 mois et la tolérance au gel vaginal Papilocare®.

Résultats : A ce jour nous avons inclus 25 patientes présentant une LIEBG prouvée par biopsie sous colposcopie. Les premiers résultats à 6 mois de surveillance montrent dans le groupe Papilocare®, une normalisation du frottis pour 2 patientes sur 4, versus aucune normalisation dans le groupe contrôle.

Dans le groupe traité, 2 patientes sur 4 ont présenté un test HPV HR négatif à 6 mois, alors que dans le groupe contrôle les 2 test HPV étaient toujours positifs. L'étude ayant commencé il y a moins d'un an, nous n'avons pas encore les résultats du critère de jugement principal.

Conclusion : Actuellement aucun traitement n'est proposé pour traiter le portage HPV et les lésions intra-épithéliales de bas grade induites. L'évaluation de l'utilisation d'un gel vaginal cicatrisant pourrait entraîner un changement des pratiques et une prise en charge active dès le diagnostic de CIN 1.

Mots-clés : frottis ; test HPV ; colposcopie ; lésion intra-épithéliale de bas grade ; Papilocare.

Jury :

Président du Jury : Professeur Henry MARRET

Directrice de thèse : Docteur Hélène GBAGUIDI

Membres du Jury : Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN

Docteur Flore DELALANDE

Docteur Erwan DU ROUCHET

Date de soutenance : 19 octobre 2021