

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2023

N  16

**THÈSE D'EXERCICE  
DIP ME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Spécialité Biologie médicale**

Par

ROMANE CHAUMONT (N e DEBUCQUET)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31 MARS 2023

** tat des lieux de la prévention du cancer du col de l'utérus  
et niveaux de connaissance  
chez des femmes vivant avec le VIH suivies au CHRU de Tours**

JURY

- **Président** : Pr Lanotte Philippe (PU-PH, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière, CHRU Tours, Pharmacien)
- **Directrice** : Pr Gaudy-Graffin Catherine (PU-PH, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière, CHRU Tours, Pharmacien)
- **Examineur** : Dr Maakaroun-Vermesse Zoha (PH, Service de Médecine interne et maladies infectieuses, CHRU Tours, Médecin)
- **Examineur** : Dr Trignol-Vigui r Nathalie (PH, Service de Gynécologie, CHRU Tours, Médecin)
- **Examineur** : Dr Sengchanh-Vidal Somany (Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers, Centre-Val de Loire, Médecin)

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD**

### ENSEIGNANTS

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **36 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

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

Date : 31/03/2023

L'étudiant

---

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND



## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE**, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez par ailleurs encadrée durant mon premier stage d'internat au sein du laboratoire de Bactériologie et j'ai pu y découvrir avec enthousiasme le métier de biologiste médical. Je vous en remercie vivement.

**A Madame la Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN**, pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce projet de thèse. Votre bienveillance et votre expertise m'ont permis de mener ce travail de thèse jusqu'à son terme. Je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous m'avez transmis chaque jour et pour m'avoir proposé de travailler, à vos côtés, sur un sujet passionnant. Je garderai un excellent souvenir de mon passage dans votre unité.

**A Madame la Docteure Zoha MAAKAROUN-VERMESSE**, pour votre écoute et pour m'avoir aidée dans la mise en œuvre des questionnaires au sein de votre service. Je vous remercie également d'avoir accepté d'évaluer mon manuscrit.

**A Madame la Docteure Nathalie TRIGNOL-VIGUIER**, pour avoir porté votre regard du point de vue de la gynécologie sur les objectifs de la thèse. Je vous remercie également pour votre réactivité lors de questionnements et pour avoir accepté d'évaluer mon manuscrit.

**A Madame la Docteure Somany SENGCHANH-VIDAL**, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et pour votre intérêt dans mon sujet de thèse.

**A Aude, infirmière dans le service de Médecine infectieuse**, sans qui la distribution des questionnaires n'aurait été possible. Un immense merci pour ta disponibilité et pour ton intérêt.

**Au service de Virologie**, merci pour l'équipe géniale que vous formez et pour ce semestre inoubliable de mai à novembre 2022. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés. Vous êtes pour certains devenus de vrais amis, je pense à toi Sophie, à toi Lynda ou encore à toi Nora.

**A mes amis internes**, je commencerai par mon « Moulagang ». Élise, le premier semestre d'internat est probablement celui qu'on n'oublie le moins. Merci pour ta présence, ton écoute et pour tous ces fous rires. Je te souhaite de t'épanouir dans ce si beau domaine qu'est la PMA.

A vous, Estelle et Mathilde, mes copines du Ch'nord, merci pour votre gentillesse, votre présence et tous ces moments de rigolade. A toi Pauline, à nos discussions dans les couloirs de Bactériologie, je te souhaite le meilleur avec ta 'pépette' qui arrive bientôt. A mes autres amis internes : Olivier, Hadjer, Nicolas, Sylvain, Raphaël, Jean-Marie, Aurélien, Julie, Inès, Anaëlle, Guillaume... Merci pour ces beaux moments de partage.

**A toute ma famille du nord**, comme on dit 'loin des yeux mais près du cœur'. Merci de faire une telle route pour être à mes côtés en ce jour particulier où je deviendrai officiellement Docteur.

**A mes parents et à mon frère**, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour votre soutien dans cette route si longue et sinueuse. Merci de m'avoir parfois relevée mais surtout permis de ne jamais rien lâcher.

**A mon mari, Louis, et mon fils, Édouard**, vous avez été ma force durant ces années de travail. Vous m'avez beaucoup vu à mon bureau et vous vous êtes toujours adaptés à ce rythme, merci pour tout.

# **Table des matières**

<b>1. Contexte</b>	<b>11</b>
<b>2. Le Papillomavirus Humain</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Description du virus</b>	<b>13</b>
2.1.1. Structure	13
2.1.2. Groupes et tropismes	13
2.1.3. Génome	14
<b>2.2. Pathogénicité</b>	<b>16</b>
2.2.1. HPV oncogènes et non oncogènes	16
2.2.2. Rôle des protéines E6 et E7 dans le processus cancéreux	16
2.2.3. Prévalence des cancers liés à l'HPV	19
2.2.4. Classification des HPV oncogènes	19
2.2.5. Aspects cytologiques des lésions du col de l'utérus	20
<b>2.3. Dépistage du CCU</b>	<b>21</b>
2.3.1. Prévalence de l'infection du col de l'utérus et « clairance » en population générale	21
2.3.2. Recommandations de dépistage du cancer du col en population générale en France	22
<b>3. Histoire naturelle du VIH et impact sur l'infection HPV</b>	<b>24</b>
<b>4. Prévalence mondiale de la co-infection HPV/VIH et génotypes impliqués</b>	<b>27</b>
4.1. Méthode de recueil des données bibliographiques	27
4.2. Données de prévalence et génotypes impliqués	28
4.3. Facteurs d'hétérogénéité des données de prévalences mondiales	31
<b>5. Travail personnel</b>	<b>33</b>
<b>5.1. États des lieux du dépistage du cancer du col de l'utérus chez des FVVIH suivies au CHRU de Tours</b>	<b>33</b>
5.1.1. Contexte national	33
5.1.2. Objectifs	35
5.1.3. Méthode	35
5.1.4. Analyse des cas	36
<b>5.2. États des lieux des connaissances vis-à-vis de l'HPV d'un échantillon de femmes suivies au CHRU de Tours</b>	<b>47</b>
5.2.1. Contexte et objectifs	47
5.2.2. Méthode	47
5.2.3. Résultats	50
<b>6. Discussion et perspectives</b>	<b>56</b>
<b>7. Références bibliographiques</b>	<b>63</b>

## **Liste des Tableaux**

<b>Tableau I.</b> Rôle des protéines E.....	15
<b>Tableau II.</b> Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....	19
<b>Tableau III.</b> Corrélation entre les terminologies CIN et Bethesda 2014.....	20
<b>Tableau IV.</b> Récapitulatif des cytologies associées à l'ensemble des tests HPV réalisés.....	44

## **Liste des Figures**

<b>Figure 1.</b> Pentons de protéines majeures L1 associés à la protéine L2, vus en microscopie cryo-électronique.....	13
<b>Figure 2.</b> Image de l'HPV en microscopie électronique avec une coloration négative.....	13
<b>Figure 3.</b> Genres et tropismes préférentiels des HPV.....	14
<b>Figure 4.</b> Organisation du génome de l'HPV 16.....	14
<b>Figure 5.</b> Production du vaccin contre l'HPV.....	16
<b>Figure 6.</b> Coupe du col de l'utérus.....	17
<b>Figure 7.</b> Cycle infectieux de l'HPV.....	17
<b>Figure 8.</b> Mécanisme d'action des protéines E7 et E8.....	18
<b>Figure 9.</b> Développement histologique du cancer du col de l'utérus.....	21
<b>Figure 10.</b> Données de prévalence de l'infection HPV chez des FVVIH pour chaque article répertorié.....	29
<b>Figure 11.</b> Conduite à tenir pour le dépistage du CCU chez les FVVIH.....	34
<b>Figure 12.</b> Femmes avec au moins une anomalie cytologique (directe ou réflexe) ayant conduit à la réalisation d'une colposcopie (groupe 1).....	37
<b>Figure 13.</b> Femmes avec au moins un antécédent de conisation (groupe 2).....	39
<b>Figure 14.</b> Questionnaire.....	48
<b>Figure 15.</b> Frise explicitant les différents niveaux de connaissance selon le pourcentage de bonnes réponses.....	49
<b>Figure 16.</b> Répartition des consultantes interrogées par continent de naissance .....	50
<b>Figure 17.</b> Répartition géographique des femmes interrogées par pays de naissance.....	50
<b>Figure 18.</b> Nombre d'enfants par tranche d'âge chez les femmes interrogées.....	51
<b>Figure 19.</b> Sources d'informations sur le papillomavirus chez les femmes interrogées.....	51
<b>Figure 20.</b> Date du dernier PCV pour les femmes interrogées ayant déclaré avoir déjà eu un prélèvement.....	52
<b>Figure 21.</b> Nombre de patientes interrogées par niveaux de connaissance.....	53
<b>Figure 22.</b> Niveaux de connaissance des patientes interrogées par tranche d'âge.....	54
<b>Figure 23.</b> Niveaux de connaissance des femmes interrogées par lieu de naissance.....	54

## **Liste des Annexes**

<b>Annexe 1.</b> Recommandations HAS 2019 pour le dépistage du CCU chez les femmes de 30 à 65 ans.....	70
<b>Annexe 2.</b> Exemple d'une page de recherche sur le site Connectedpapers.com.....	71
<b>Annexe 3.</b> Tableau de synthèse bibliographique des données de prévalence mondiale de l'infection génitale à HPV chez les FVVIH (études transversales et de cohortes).....	74
<b>Annexe 4.</b> Tableau de synthèse bibliographique des données de prévalence mondiale de l'infection génitale à HPV chez les FVVIH (méta-analyses et revues de littératures) .....	75
<b>Annexe 5.</b> Femmes suivies par dépistage HPV uniquement (groupe 3) .....	76
<b>Annexe 6.</b> Femmes suivies par dépistage HPV et/ou cytologie (groupe 4) .....	77

<b>Annexe 7.</b> Cas particuliers, hors classement (groupe 5).....	78
<b>Annexe 8.</b> Extrait du rapport Morlat : chapitre détaillant le cancer du col de l'utérus .....	81



## **Liste des abréviations**

ADN = Acide DesoxyriboNucléique

APV = Auto-Prélèvement Vaginal

ARV = Anti-RétroViraux

ASC-US = *Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance* = Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

CCU = Cancer du Col de l'Utérus ou Cancer du Col Utérin

CIN = *Cervical Intraepithelial Neoplasia* = Néoplasie cervicale intra-épithéliale

COREVIH = Coordination Régionale de la lutte contre l'infection due au VIH

CV = Charge virale

DOMEVIH = Dossier Médico-Épidémiologique du VIH

DPP = Dossier Patient Partagé

FVVIH = Femme Vivant avec le VIH

HAS = Haute Autorité de Santé

HPV = *Human PapillomaVirus* = Papillomavirus humain

HPV HR = *HPV High Risk* = HPV Haut Risque

HPV LR = *HPV Low Risk* = HPV Bas Risque

IARC = *International Agency for Research on Cancer* = Centre international de recherche sur le cancer

IST = Infection Sexuellement Transmissible

LCD4 = Lymphocytes CD4

LIEBG = Lésion Intra-Epithéliale de Bas Grade

LIEHG = Lésion Intra-Epithéliale de Haut Grade

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PCR = *Polymerase Chain Reaction* = Réaction de polymérase en chaine

PCV = Prélèvement Cervico-Vaginal

PVVIH = Personne Vivant avec le VIH

SIDA = Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SIL = Système Informatique de Laboratoire

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLP = *Virus Like Particule* = Particule pseudovirale

## 1. Contexte

En 2021, dans le monde, environ 20,6 millions de femmes et de jeunes filles vivaient avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Parmi les patientes nouvellement diagnostiquées, 63% venaient d'Afrique Sub-Saharienne ([Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS Global AIDS Update, 2022](#)). L'influence de ce virus sur le système immunitaire rend ces femmes plus vulnérables pour d'autres maladies. On retrouve le Cancer du Col de l'Utérus (CCU), classé parmi les maladies définissant le stade SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise) ([Consolated Guidelines HIV, OMS 2021](#)). Ce cancer, lié au Papillomavirus Humain (HPV), est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente ([Freire et al., 2014](#)).

Le VIH et l'HPV sont des pathologies fortement liées aux inégalités socioéconomiques. Neuf femmes sur dix mourant du CCU vivent ainsi dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires ([Hull et al., 2020](#)). En Afrique subsaharienne, le CCU est le deuxième cancer le plus fréquent, et la première cause de décès relative au cancer chez les femmes ([Sung et al., 2021](#)). Au cours de l'année 2018, 5,8% des nouveaux cas de CCU diagnostiqués à travers 4 continents (Afrique, Asie, Europe et Amérique du Nord) ont été diagnostiqués chez des Femmes Vivant avec le VIH (FVVIH), et 4,9% de ces nouveaux cas étaient attribuables à l'infection par le VIH ([Stelzle et al., 2021](#)). Les régions les plus affectées étaient l'Afrique du Sud et de l'Est avec respectivement 63,8% et 27,4% de nouveaux cas de CCU diagnostiqués chez des FVVIH. Dans ces pays, les conditions de vie des femmes sont souvent extrêmement précaires et l'accès au dépistage des IST est bien souvent impossible. On suppose également que la plupart de ces femmes n'ont pas connaissance de l'existence de l'HPV, ce qui diminue encore plus l'adhésion à un quelconque dépistage. Si les actions en matière de prévention et de dépistage de l'HPV et du CCU n'augmentent pas drastiquement, les décès liés au CCU devraient accroître d'environ 50% entre 2020 et 2040 ([Cancer Tomorrow, IARC](#)). L'objectif fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'ici 2025 est d'atteindre un niveau d'accès au dépistage et à la vaccination de 90% ([Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, End inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021-2026](#)).

Notre étude avait donc trois objectifs principaux. Dans un premier temps, il s'agissait de faire une analyse de la littérature concernant la co-infection VIH/HPV, avec en particulier une étude de la prévalence des HPV Haut Risque (HPV HR) au niveau cervical. Dans un second temps,

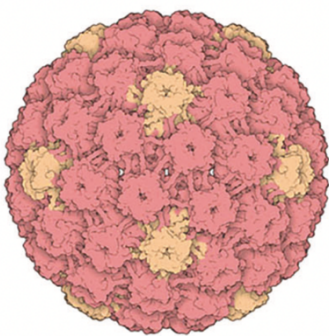
un état des lieux local du dépistage du CCU chez des femmes séropositives a été réalisé. Enfin, la distribution d'un questionnaire à des FVVIH avait pour objectif d'évaluer le niveau de connaissance de cette population particulière.

## 2. Le Papillomavirus Humain

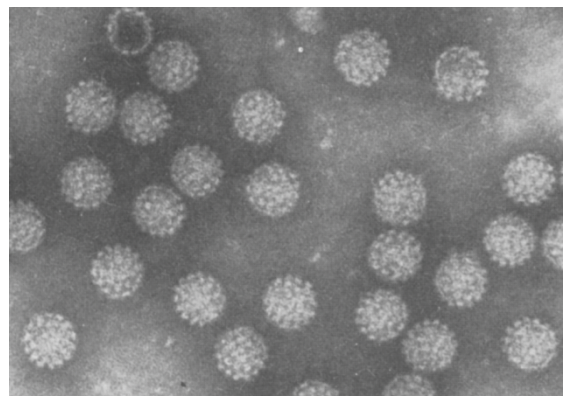
### 2.1. Description du virus

#### 2.1.1. Structure

Les papillomavirus humains (HPV) appartiennent à la grande famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus de petite taille (45 à 55 nm), à ADN double brin circulaire (7 à 8 kpb), non enveloppés (ou nus) et limités par une capsidie icosaédrique (Mourez *et al.*, 2019). Cette capsidie est constituée de 72 capsomères (contenant les protéines L1 et L2) (fig.1 et 2).



**Figure 1.** Pentons de protéines majeures L1 associés à la protéine L2, vus en microscopie cryo-électronique (Goodsell *et al.*, 2020)



**Figure 2.** Image de l'HPV en microscopie électronique avec une coloration négative (Anisimovà *et al.*, 1990)

#### 2.1.2. Groupes et tropismes

A l'heure actuelle, plus de 200 types de Papillomavirus Humain ont été complètement séquencés. Ils ont été identifiés sur la base des identités de séquence nucléotidique du gène codant pour la protéine de capsidie L1 (voir 2.1.3). Ainsi, sont décrits 5 genres : *Alpha-papillomavirus*, *Mu-papillomavirus*, *Beta-papillomavirus*, *Nu-papillomavirus* et *Gamma-papillomavirus*, ayant 60% d'identité de séquence et contenant chacun de nombreux génotypes. Plusieurs classifications existent, l'une d'entre elle classe les HPV selon leur tropisme préférentiel (cutanée et/ou muqueux) et leur potentiel oncogène (fig.3).

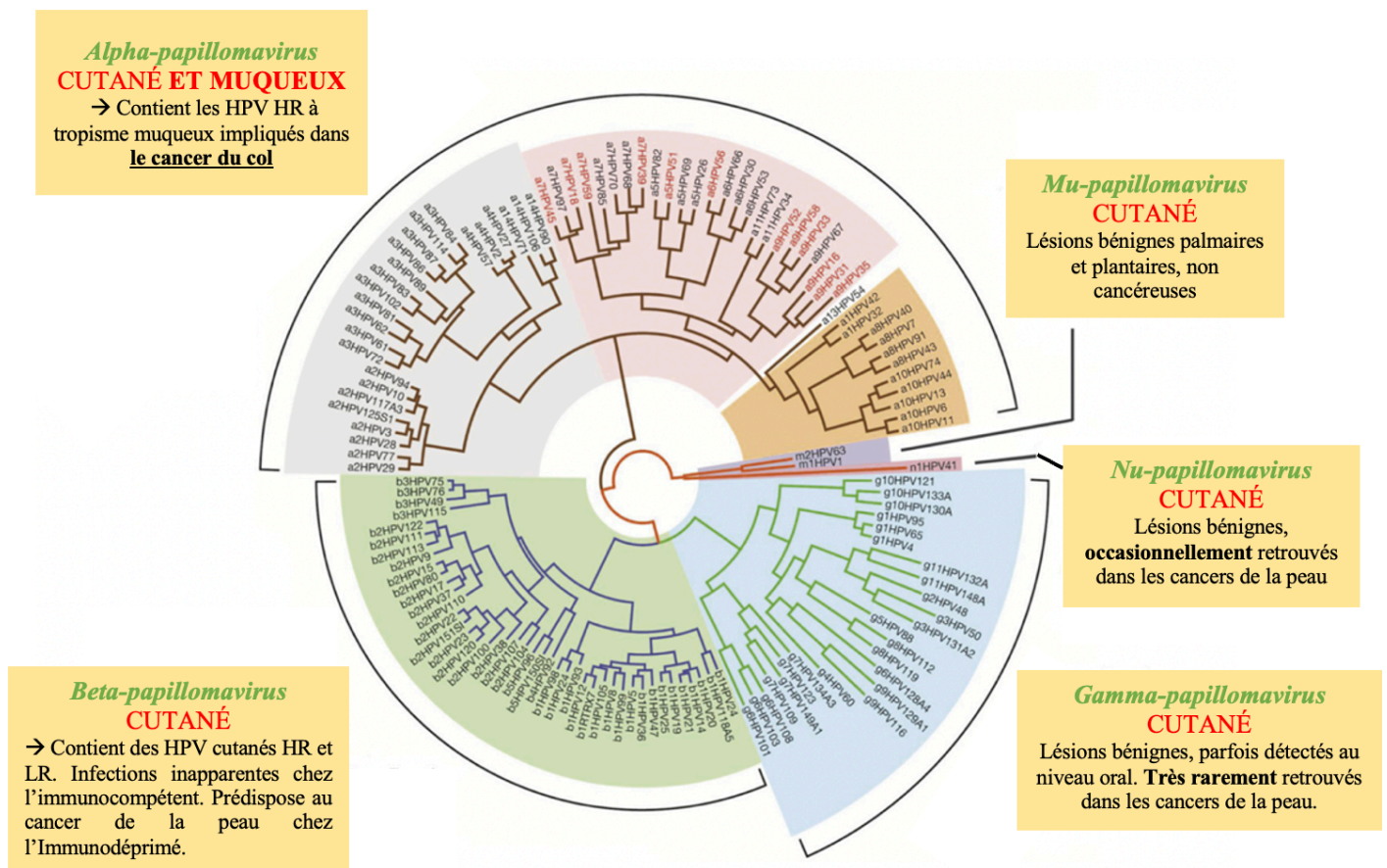


Figure 3. Genres et tropismes préférentiels des HPV (Adapté de Doorbar *et al.*, Vaccine 2012)

### 2.1.3. Génome

L'organisation du génome de l'HPV 16 est typique des *Alpha-papillomavirus* haut-risques (fig.4).

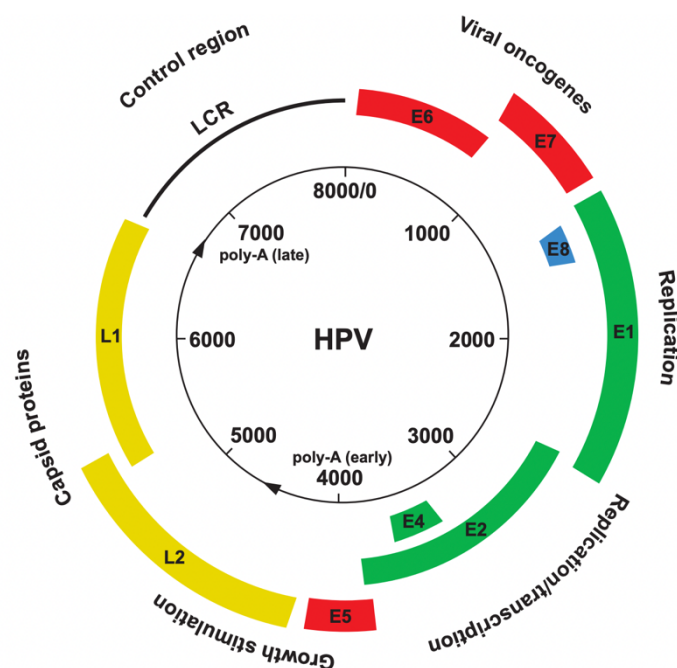


Figure 4. Organisation du génome de l'HPV 16 (Prendiville *et al.*, 2004)



Il comprend :

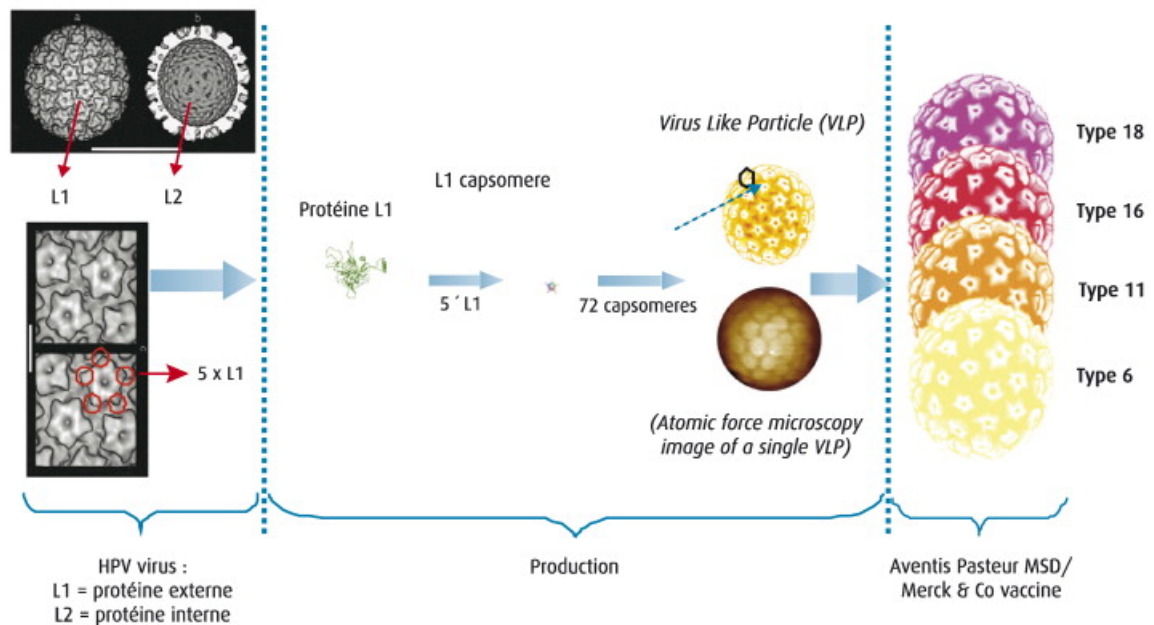
- **Une région non codante** : *LCR (Long Control Region)*, encore appelée URR (Upstream Regulatory Region) dont le rôle est de réguler la réplication et l'expression des gènes viraux.
- **Une région précoce E (*Early*)** : contient les gènes codant les protéines virales non structurales (E1, E2, E4, E5, E6 et E7). Le rôle de chacune d'entre-elle est résumé dans le Tableau I. Les protéines E6 et E7 sont les 2 principales protéines impliquées dans le processus oncogène : leur mécanisme d'action sera détaillé en partie 1.1.2.1.

**Tableau I.** Rôle des protéines E (Adapté de Pal et Kundu, 2020)

Protéines	Rôle
<b>E1</b>	Réplication et conservation du génome viral
<b>E2</b>	Initiation de la réplication de l'ADN viral Régulation de la transcription de E6 et E7
<b>E4</b>	Libération des particules virales
<b>E5</b>	Participe à la différenciation des kératinocytes et à l'échappement au système immunitaire
<b>E6</b>	Inhibition de la p53 et perte de la régulation du cycle cellulaire
<b>E7</b>	Dérégulation du cycle cellulaire via la pRb

- **La région tardive (*Late*)** : code pour les protéines de capsid (L1 et L2). La protéine L1, produite *in vitro* par des levures ou baculovirus, est présente dans les vaccins contre l'HPV (vaccins recombinants). Elle a la capacité de s'auto-assembler en capsomères (5 x L1), se regroupant pour former des *Virus Like Particule* ou particules pseudovirales (VLP). Une fois injectées, ces dernières induisent un fort taux d'anticorps et ne sont pas oncogènes car seul le gène L1 de chaque génotype d'intérêt est utilisé pour la production (Schiller et Davies, 2004) (Fig 5). Il existe à l'heure actuelle 2 vaccins disponibles sur le marché : Cervarix® (Bivalent : 16 et 18) et Gardasil 9® (Nonavalent : 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Une étude publiée en 2022 chez des FVVIH propose d'ajouter l'HPV 35 dans le Gardasil 9® pour augmenter la couverture vaccinale. Il est effectivement le seul HPV HR retrouvé chez des patientes avec anomalies cytologiques majeures (Lésion

Intraépithéliale de Haut Grade (LIEHG) ou carcinome) et absent de la composition actuelle du vaccin nonavalent. (Gilles *et al.*, 2022)



**Figure 5.** Production du vaccin contre l'HPV (Monsonego, 2007)

## 2.2. Pathogénicité

### 2.2.1. HPV oncogènes et non oncogènes

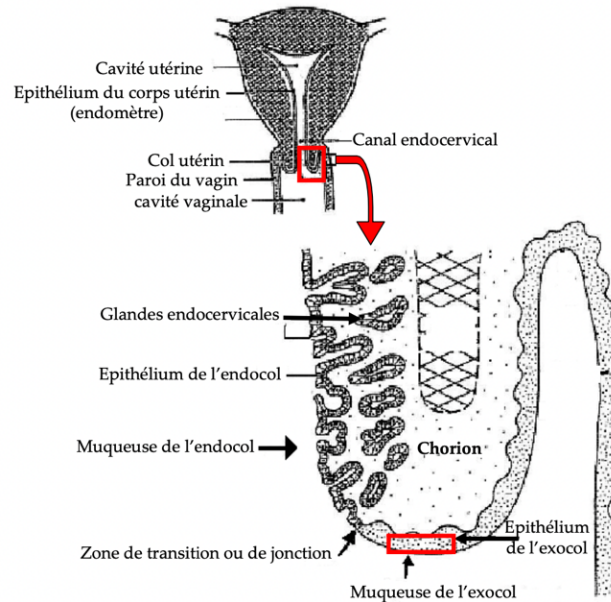
Ce virus est responsable d'infections fréquentes de la peau et des muqueuses, généralement bénignes et le plus souvent transitoires. L'HPV 6 et 11 peuvent ainsi être à l'origine de verrues vulgaires ou condylomes.

Les HPV dits à Haut Risque (HR) ou oncogènes sont quant à eux impliqués dans le développement de cancers épithéliaux, en lien avec un tropisme préférentiel pour les muqueuses (épithéliums malpighiens). Ces HPV appartiennent pour la plupart aux *Alpha-papillomavirus*.

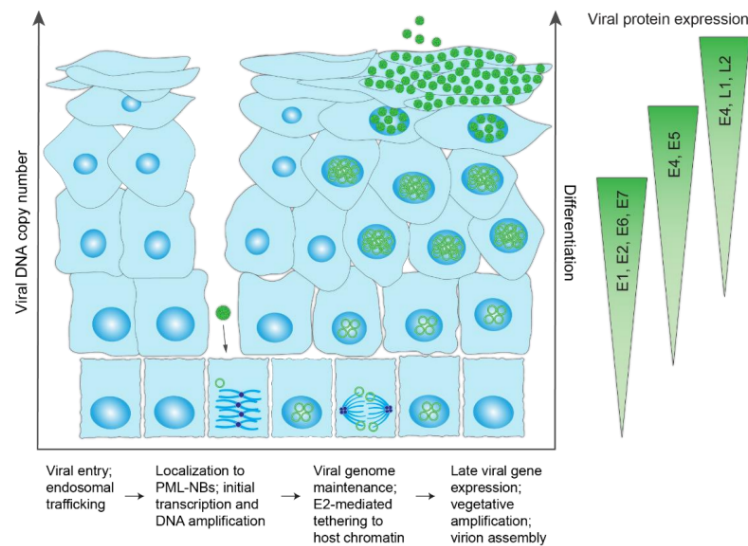
### 2.2.2. Rôle des protéines E6 et E7 dans le processus cancéreux

À la suite d'une rupture de continuité (microlésions) de l'épithélium du col de l'utérus, ou directement au niveau de la zone de transformation (zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol), l'HPV pénètre afin d'atteindre les couches basales (fig.6). Les protéines E1 et E2 se chargent alors d'initier une réplication de l'ADN viral à bas bruit. Lorsque les cellules basales se différencieront pour former l'épithélium

suprabasal, la réplication virale va s'amplifier. La progression du cycle viral se fait ensuite en fonction du stade de différenciation cellulaire. Le cycle productif des virions se fait dans les cellules différenciées superficielles. Les virions seront ensuite relâchés lors de la desquamation de l'épithélium et pourront alors infecter d'autres cellules voisines (fig. 7).



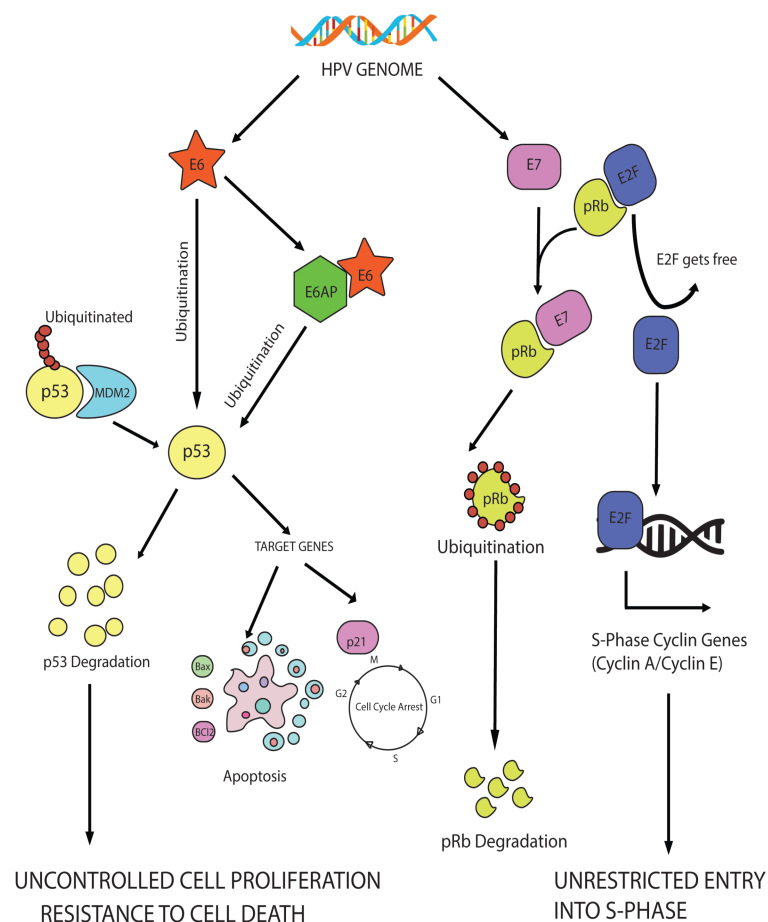
**Figure 6.** Coupe du col de l'utérus (Deniset-besseau, 2013)



**Figure 7.** Cycle infectieux de l'HPV (Della ferra *et al.*, 2021)

Dans plus de 80% des cas le génome viral persiste en s'intégrant à celui de l'hôte. Cette intégration perturbe le site du gène E2, lui-même responsable de la répression des gènes codants pour E6 et E7. L'expression de ces deux dernières protéines est alors perturbée. Une prolifération cellulaire incontrôlée apparaît via la dérégulation de facteurs suppressifs de croissance : les protéines p53 et pRb (ciblées par E6 et E7 respectivement) (fig. 8).

- La p53, autrement appelée « gardienne du génome », décide du devenir d'une cellule soumise à du stress (oxydatif ou autres) en agissant comme facteur de transcription de gènes permettant un arrêt du cycle cellulaire ou une apoptose. Inversement, la protéine MDM2 (murine double minute 2), une ligase de la p53 ubiquitinylée retrouvée dans les cellules normales, permet de maintenir un taux basal de p53 pour assurer une prolifération cellulaire continue. Lorsqu'il y a une infection par l'HPV, E6 dégrade la p53 par ubiquitination avec l'aide de la protéine E6AP (E6 associated protein). Une division cellulaire incontrôlée est alors constatée.
- La pRb, ou retinoblastoma protein, en interaction avec le facteur de transcription E2F régule le passage de la cellule en phase G1-S (selon l'état de la cellule). C'est la libération de l'E2F par le pRb qui permet la transcription de facteurs (Cycline A, E et la p16<sup>INK4A</sup>) permettant à la cellule de passer en phase S. L'HPV E7 se lie préférentiellement à la pRb, induit son ubiquitination et sa dégradation, permettant ainsi à l'E2F d'agir de manière incontrôlée.



**Figure 8.** Mécanisme d'action des protéines E6 et E7 (Pal et Kundu, 2020)

### 2.2.3. Prévalence des cancers liés à l'HPV

Chaque année au niveau mondial, environ 604 000 nouveaux cas par an de cancers attribuables aux HPV sont recensés avec une prédominance féminine (8,6% vs 0,8% chez les hommes) (De Martel *et al.*, 2017). Le cancer du col utérin est le plus fréquent avec 570 000 nouveaux cas estimés en 2018 (quatrième cancer le plus répandu chez les femmes) (Global Cancer Observatory, 2020). Il est suivi par le cancer anal (et autres cancers génitaux), puis par le cancer de l'oropharynx.

Le CCU représente environ 3% de l'ensemble des cancers affectant la population mondiale (Global Cancer Observatory, 2020) et il est, dans 99% des cas, lié à l'HPV (Muñoz, 2000).

En France, chaque année, près de 3400 femmes développent un cancer du col de l'utérus et 1600 femmes environ en meurent (OMS, Profils de pays pour le cancer du col de l'utérus, 2021).

### 2.2.4. Classification des HPV oncogènes

La classification de référence des HPV selon leur oncogénicité est désormais celle de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) (Tableau II).

**Tableau II.** Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (Mourez *et al.*, 2019)

Niveau de risque oncogène	Génotypes HPV muqueux		Génotypes HPV cutanés
	Liste des génotypes	Niveau de risque épidémiologique	Liste des génotypes
<b>Groupe 1 (oncogènes)</b>	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	HPV à Haut Risque	
<b>Groupe 2A (probablement oncogènes)</b>	68	HPV à Haut Risque	
<b>Groupe 2B (possiblement oncogènes)</b>	26,53,66,67,70,73,82,30,34,69,85,97	HPV probablement à haut risque ou à risque intermédiaire	5 et 8 (chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme)
<b>Groupe 3 (non classables pour leur potentiel oncogène)</b>	6 et 11	HPV à Bas Risque	HPV des genres <i>Betapapillomavirus</i> (sauf 5 et 8) et <i>Gammapapillomavirus</i>



### 2.2.5. Aspects cytologiques des lésions du col de l'utérus

La persistance d'un HPV oncogène au niveau du col de l'utérus, peut être à l'origine de lésions (néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN)). Ces dernières peuvent, à terme, conduire au cancer du col de l'utérus. Les CIN sont classés en grade (1, 2 et 3) en fonction de la proportion de cellules matures et différenciées sur toute l'épaisseur de l'épithélium (fig.9). L'évaluation du stade est faite au laboratoire d'anatomopathologie sur les cellules du Prélèvement Cervico-Vaginal (PCV) en milieu liquide.<sup>1</sup>

Une autre classification existe : il s'agit de la nomenclature Bethesda. Elle réside dans la création de la terminologie "lésion intra-épithéliale épidermoïde" (LIE) avec deux niveaux de gravité : lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG). Elle est recommandée pour la rédaction des comptes rendus d'histopathologie (Bethesda 2014).

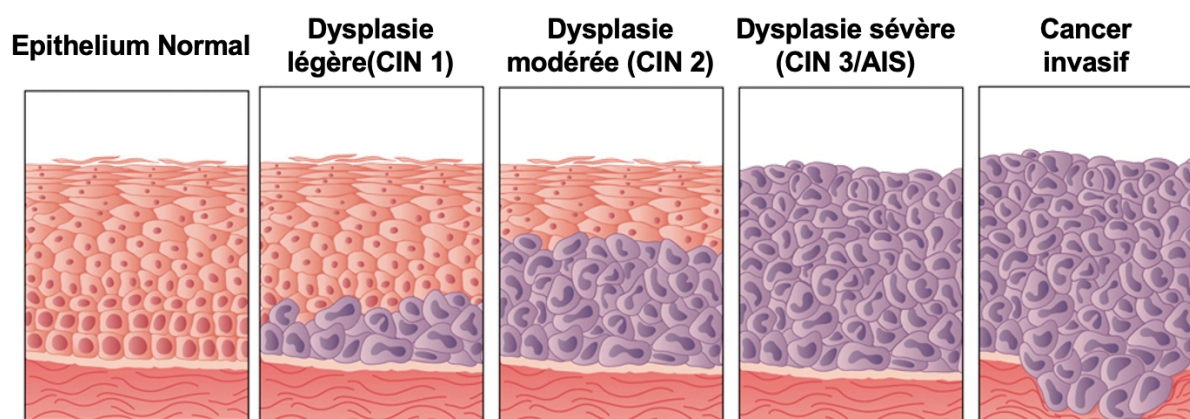
Le tableau III met en lien les 2 terminologies CIN et Bethesda pour les anomalies des cellules malpighiennes de l'exocol.

**Tableau III.** Corrélation entre les terminologies CIN et Bethesda 2014 (Adapté de Pangarkar, 2022)

Terminologie CIN	Terminologie Bethesda
Normal	Normal
/	ASC-US*
/	ASC-H**
Koïlocytose, condylome plan sans modification de l'épithélium	LIEBG
CIN 1	LIEBG
CIN 2	LIEHG
CIN 3	LIEHG
Dysplasie Sévère Ou Carcinome <i>in situ</i>	
Carcinome invasif	Carcinome épidermoïde

\*ASC-US = Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée  
 \*\*ASC-H = Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

<sup>1</sup>Cette typologie est extraite du site de l'OMS : <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=2> (données extraites le 18/10/2022)



**Figure 9.** Développement histologique du cancer du col de l'utérus (Syrjänen and Syrjänen, 2000)

Les anomalies cellulaires au niveau du col de l'utérus peuvent en réalité survenir soit au niveau des cellules squameuses (malpighiennes) soit au niveau des cellules glandulaires (beaucoup moins fréquent). Le cancer du col sera ainsi appelé carcinome épidermoïde lorsqu'il concernera une atteinte de l'épithélium malpighien de l'exocol (80 à 90% des cas), et adénocarcinome quand l'atteinte se situera au niveau de la muqueuse glandulaire de l'endocol (10 à 20% des cas) (INCa, Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus, 2011).

## 2.3. Dépistage du CCU

### 2.3.1. Prévalence de l'infection du col de l'utérus et « clairance » en population générale

Parmi les infections génitales, l'HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Environ 70% des femmes sexuellement actives seront infectées au cours de leur vie (Bosch *et al.*, 2003). Cependant, l'infection du col utérin ne concernera que 12% des femmes selon une étude menée au niveau mondial (tous types d'HPV) (Bruni *et al.*, 2010).

L'infection est acquise souvent dès les premiers rapports sexuels (pic d'incidence chez les adolescents et jeunes adultes) (Riethmuller *et al.*, 2002). Une « clairance virale » grâce à une réponse immunitaire adaptée survient dans la majorité des cas : 70% à 1 an et 90% à 2-3 ans. Il est important de noter que cette « clairance » peut survenir même en cas de lésion histologique. Elle peut intervenir jusqu'à des lésions de type CIN 3 : la clairance de l'HPV se fait dans environ 30% des cas pour un CIN 3 (Pagliusi *et al.*, 2004).

Néanmoins, en situation d'immunodéficience, comme lors de l'infection au VIH, l'élimination du virus n'est plus optimale. L'infection par l'HPV pourra alors être amenée à persister, augmentant ainsi le risque d'évolution vers le cancer du col de l'utérus. Ces notions seront détaillées en partie 1.2.

### 2.3.2. Recommandations de dépistage du cancer du col en population générale en France

La dernière recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2019, chez les femmes en population générale (vaccinées ou non), préconise un dépistage du CCU différent selon la tranche d'âge :

- **Entre 25 et 30 ans** : Réalisation de deux PCV pour analyses cytologiques à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal. En cas d'anomalie cytologique, les recommandations de l'institut national du Cancer (INCa) publiées en 2016 s'appliquent<sup>2</sup>.
- **De 30 à 65 ans** : la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU. Il sera réalisé 3 ans après la dernière cytologie et le rythme entre deux tests HPV sera de 5 ans. En cas de test HPV positif, un examen cytologique réflexe sera réalisé. Si celui-ci se révèle anormal, une colposcopie pourra être proposée (examen du col au microscope). L'annexe 1 résume ces informations.

L'Auto-Prélèvement Vaginal (APV) est une alternative au prélèvement cervical conventionnel réalisé par un professionnel de santé. Il peut être proposé aux femmes de plus de 30 ans qui ne sont pas ou insuffisamment dépistées. Si l'APV est positif, une consultation avec un professionnel de santé sera proposée plus précocement pour réalisation d'un prélèvement cervical.

**En région Centre-Val de Loire**, des expérimentations ont été conduites depuis 2010 pour évaluer l'usage de ce test HPV sur APV comme alternative pour les femmes ne participant pas au dépistage cytologique du cancer du col. Il s'agit des études APACHE 1 à 4. Le premier volet de ces travaux confirme les performances analytiques de l'APV pour la détection des HPV-HR comparativement à un prélèvement cervical fait par un clinicien ([Haguenoer et al., 2014](#)). Il y a effectivement une très bonne corrélation entre les HPV HR détectés au niveau vaginal et

---

<sup>2</sup> Document PDF consultable en ligne via le lien suivant : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale-Thesaurus>

cervical. De plus, cette technique d'APV est validée, peu importe le type d'écouvillon utilisé (sec ou avec milieu de transport), ce qui facilite l'envoi et le transport des échantillons aux domiciles des patientes. C'est d'autant plus intéressant qu'APACHES 2 et 3 ont montré que l'envoi de ce kit à domicile augmente la participation au dépistage du CCU de femmes échappant au dépistage conventionnel ([Haguenoer et al., 2017](#)). La délivrance du kit par le médecin généraliste entraîne par ailleurs une participation au dépistage moins importante que l'envoi au domicile ([Boyard et al., 2022](#)).

### **3. Histoire naturelle du VIH et impact sur l'infection HPV**

D'après l'UNAIDS ([HPV, HIV and cervical cancer, 2016](#)), une FVVIH a 4 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du col de l'utérus. Ce risque est potentialisé dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, en raison d'une plus forte prévalence de femmes séropositives pour le VIH et de difficultés d'accès au soin, et a fortiori au dépistage. Au niveau mondial, un cancer cervical sur vingt est attribuable au VIH, tandis qu'en Afrique subsaharienne le ratio est de un sur cinq.

Le risque d'acquisition d'un HPV dans cette population semble être plus important du fait d'un plus grand nombre de comportements sexuels à risque retrouvés (multiplicité des partenaires, peu de protections, premiers rapports sexuels plus jeunes etc.). Cependant, l'augmentation de la persistance de l'HPV et les conséquences qui en découlent, sont à mettre en lien direct avec l'infection au VIH ([Liu et al., 2018](#) ; [Castle et al., 2021](#)). Chaque étape de l'histoire naturelle du VIH et son impact sur l'infection HPV sont détaillés ci-dessous.

- **Impact du taux de lymphocytes CD4 :** De par la diminution du taux de lymphocytes CD4, le VIH est à l'origine d'une dérégulation du système immunitaire. Ceci expose l'organisme à de nombreuses pathologies opportunistes. Ainsi, le risque d'acquisition d'un HPV est plus important chez les FVVIH (vs femmes séronégatives) et est inversement proportionnel au taux de CD4 ([Liu et al., 2018](#)). De plus, le taux de CD4 est significativement associé au risque de CIN2/3 et de cancer du col, y compris lorsque l'immunodépression induite par le VIH est modérée (200-349 cell/mm<sup>3</sup>) ([Clifford et al., 2016](#)).
- **Influence des Anti-Rétroviraux (ARV) :** Les données de la littérature sont controversées quant à l'effet des ARV sur les pathologies HPV induites. Pour certains auteurs, l'effet positif des ARV sur la détection des HPV est indéniable. Après initiation du traitement, la mise en évidence de tout type d'HPV diminue de 13% toutes les 24 semaines ([Fife et al., 2009](#)). De même, la prise correcte des ARV réduit considérablement le risque de persistance et de progression des LIEBG chez les FVVIH ([Zeier et al., 2012](#)). Pour d'autres, il n'existe pas de lien direct entre la prise des ARV et l'incidence des HPV au niveau du col de l'utérus ([Shrestha et al., 2010](#)). Plusieurs hypothèses émises démontrent qu'il existe probablement des biais de conclusions à ces études. Effectivement, l'évolution des ARV, le développement de résistances aux



traitements ou encore la bonne observance des patientes sont autant de paramètres qu'il est parfois impossible de maîtriser.

- **Impact de la Charge Virale (CV) VIH :** Le risque d'infections à HPV est plus important chez les femmes qui présentent une charge virale VIH élevée. Comparativement à une femme séronégative, le risque d'infection à HPV-HR est 4,12 fois plus élevé chez les FVVIH présentant une charge virale VIH  $\geq 10\,000$  copies/ml (Mbulawa *et al.*, 2012).
- **Modification de la clairance de l'HPV, persistance et infections multiples :** Le VIH influence chaque étape de l'histoire naturelle de l'HPV. L'immunosuppression induite par le VIH est caractérisée par une diminution de l'efficacité de l'immunité cellulaire (Camargo *et al.*, 2018). Ceci est à l'origine d'une baisse de la « clairance » des HPV-HR (et des HPV de manière globale) estimée de 36 à 44% inférieure pour les femmes séropositives (Liu *et al.*, 2018). Toutefois, il semblerait que pour l'HPV16 et 18, la « clairance » ne diffère pas significativement selon le statut VIH. L'hypothèse principale est que ces 2 géotypes sont plus aptes à se cacher du système immunitaire de l'hôte sans que pour autant le mécanisme ne soit clairement élucidé à ce jour. Cette moindre « clairance » a pour conséquence directe une augmentation de la persistance des papillomavirus humains. La détection des HPV au niveau cervical correspond alors principalement à des réactivations d'infections latentes/quiescentes. Ceci explique que les FVVIH soient 2 à 3 fois plus à risque en termes d'infections multiples à HPV comparativement à la population générale lorsque l'infection au VIH n'est pas contrôlée (Castel *et al.*, 2021).  
D'autres explications à l'origine de ces infections multiples ont été identifiées. La pénétration de l'HPV au travers de l'épithélium est favorisée par l'expression de protéines par le VIH qui altèrent l'architecture normale du col. De plus, in vitro, l'expression par le VIH des protéines Tat et GP120 augmente la transcription de gènes de l'HPV codant pour E6 et E7 (Camargo *et al.* 2018).
- **Progression des lésions du col de l'utérus :** La persistance de l'HPV se traduit également au niveau cytologique par l'augmentation du risque d'anomalies. Le VIH est associé à une augmentation de l'incidence des LIEBG et LIEHG, bien que l'impact sur les LIEHG soit moindre. Il est effectivement suggéré que l'infection par le VIH

joue un rôle sur l'acquisition de l'HPV, la persistance et la progression vers les LIEBG, en lien direct avec le taux de CD4. Tandis que la dernière étape vers les lésions cancéreuses semble être, elle, dépendante d'une dérégulation immunitaire locale de la muqueuse cervicale. Effectivement, d'après une étude de cohorte menée sur 256 adolescentes aux US, c'est plutôt la persistance des LIEBG (et non la persistance de l'HPV) associée à de fortes concentrations locales d'Interleukine-12 (IL-12) qui sont associés à une augmentation des LIEHG. L'IL-12 est normalement exprimée par les cellules présentatrices de l'antigène pour induire la différenciation des cellules T naïves par la voie Th1 (immunité cellulaire). Son augmentation semble ici être le reflet d'un mécanisme de rétrocontrôle négatif. L'hypothèse principale est qu'il existerait une réponse Th1 inappropriée au niveau local, entraînant un niveau d'expression élevé de l'IL-12 pour tenter de contrer l'angiogenèse et la progression des LIEHG vers le cancer (Moscicki *et al.*, 2004).

## **4. Prévalence mondiale de la co-infection HPV/VIH et géotypes impliqués**

### **4.1. Méthode de recueil des données bibliographiques**

Les données de prévalence mondiale de la co-infection HPV/VIH ont été recherchées via des articles extraits de PubMed, à partir des mots clefs suivants : « *epidemiology* », « *cervical cancer* » et « *HIV* ». Le mot clé « *HPV* » n'était pas pertinent car il conduisait à la sélection d'articles traitants de localisations de pathologies liées à l'HPV très diverses chez les hommes et les femmes.

Une première sélection a été faite sur les dates de manière à éliminer les publications antérieures à l'année 2000, à l'exception de quelques-unes plus anciennes encore massivement citées et/ou présentant un intérêt pour répondre à l'objectif de thèse. Par exemple, ont été retenus des articles (< année 2000) intéressants en termes de taille de cohorte ou de zones géographiques étudiées pour lesquelles on dispose de peu d'études récentes sur les données de prévalence.

Par ailleurs, les mêmes mots clefs ont été utilisés via l'outil ConnectedPapers<sup>3</sup>. Cet outil permet de repérer des articles « connectés » entre eux par des proximités thématiques (Annexe 2). Des articles additionnels ont ainsi été inclus avec les mêmes critères de date.

Au total, 24 articles indexés dans des revues internationales ont été inclus pour la recherche des données de prévalence de l'HPV chez les FVVIH.

Les annexes 3 et 4 reportent les principales informations pour chacun des articles inclus. Ils ont été classés par pays ou groupes de pays et par date de publication. Puis, dans chaque colonne, ont été renseignés la période d'étude, le type d'étude, l'âge médian ou moyen (selon les informations disponibles), la taille de l'échantillon, la prévalence de l'infection HPV globale, la prévalence de l'infection HPV-HR et les géotypes d'HPV-HR les plus fréquemment retrouvés. Le type de cytologie (Sans anomalie, ASC-US, LIEBG, LIEHG etc.) correspondant aux données de prévalence a également été répertorié. Effectivement, bien que la plupart des articles fournissaient des données de prévalence d'HPV pour tous types de cytologies confondues, certains auteurs analysaient plutôt la proportion de femmes infectées à l'HPV par anomalie (ou non) selon la classification de Bethesda. Dans ce dernier cas, c'est la/les valeur(s) associée(s) à la cytologie normale qui a/ont été retenue(s).

---

<sup>3</sup> <https://www.connectedpapers.com>

## 4.2. Données de prévalence et géotypes impliqués

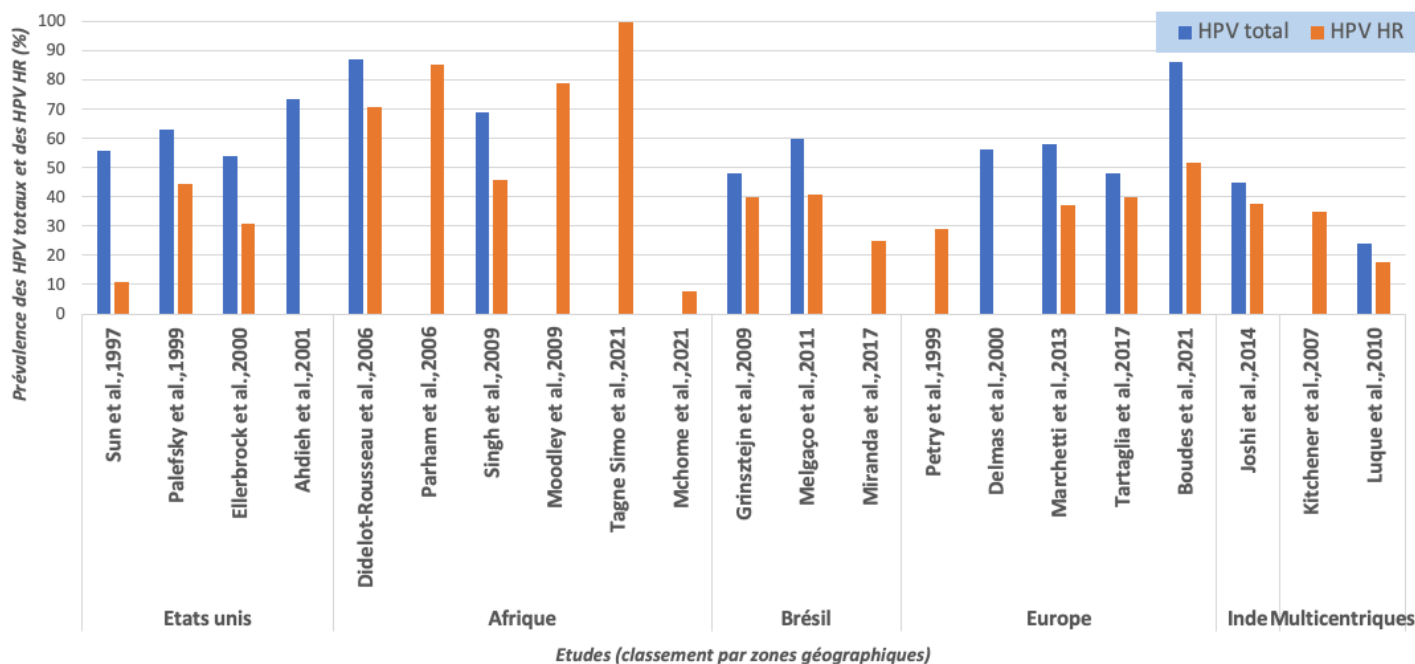
La compilation de 21 articles de recherche (cohortes ou études transversales) a permis d'estimer des données de prévalences moyennes mondiales (HPV totaux et HPV HR) en faisant la moyenne pondérée des valeurs répertoriées dans les articles. Ainsi, la prévalence moyenne mondiale calculée de l'infection à HPV chez les FVVIH (tous types d'HPV confondus, oncogènes ou non oncogènes) est de **59 %** (minimum de 24% constaté dans l'étude de [Luque et al.](#) menée à Nairobi et Seattle en 2010 et maximum observé de 87% en Europe par [Boudes et al.](#) en 2021).

Considérant uniquement les HPV-HR, cette prévalence moyenne peut être estimée à **32 %** avec une variabilité très importante allant de 8 % à 100 % (deux études menées en Afrique, respectivement, [Mchome et al. \(2021\)](#) et [Tagne Simo et al. \(2021\)](#)). L'origine de ces fluctuations de prévalences sera abordée dans la partie 4.3.

Parallèlement, une revue de littérature en Afrique ([Okoye et al., 2021](#)) et deux méta-analyses ([Da Silva et al., 2022](#) au Brésil et [Clifford et al., 2006](#) sur 4 continents) constatent des données de prévalences comparables à celles que nous avons calculées (Annexe 4 - N° 22, 23 et 24).

Ces données de prévalence mondiales très élevées dans cette population particulière de FVVIH contrastent avec les données en population générale montrant une prévalence bien moindre. La méta-analyse de [Bruni et al. \(2010\)](#), réalisée sur 5 continents et incluant 1 016 719 femmes séronégatives estime à **12%** la proportion d'infection à HPV (LR et HR) et à **5%** la proportion de celles porteuses d'un HPV-HR.

Les données de prévalence récoltées, selon les grandes aires géographiques, sont présentées sur la figure 10. Beaucoup d'articles fournissaient des données de prévalence pour toutes anomalies cytologiques confondues. Cependant, lorsque les auteurs travaillaient par classe (sans anomalie, ASC-US, LIEBG, LIEHG, CCU), c'est la donnée de prévalence correspondant à la catégorie « sans anomalie cytologique » qui a été reportée (Annexe 3 - N°1, 3, 12,13, 19, 20). Parfois aussi, la cytologie n'était pas réalisée ou n'a pas été transmise dans l'article (Annexe 3 - N°2, 4, 10, 11, 17).



**Figure 10.** Données de prévalence de l'infection HPV chez des FVVIH pour chaque article répertorié (en % de la population étudiée)

### Génotypes d'HPV HR impliqués

La majorité de ces études montrent une différence de génotypes HPV-HR détectés chez les FVVIH par rapport à la population générale. D'après l'[IARC \(2007\)](#) au niveau mondial, les HPV16 et HPV18 sont majoritaires chez les femmes séronégatives et ont un rôle majeur dans le développement du cancer du col de l'utérus. A l'inverse chez les FVVIH, il apparait que les HPV-HR autres que 16 et 18 prédominent dans la majorité des études sans qu'un génotype particulièrement prédominant n'ait pu être identifié (Annexe 3 - N°4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 18, 19, 21). Dans une étude menée à Cape Town, les HPV 66, 58, 53, 45 étaient majoritairement détectés, tandis que les HPV 16 et 18 arrivaient en 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> position respectivement ([Moodley et al., 2009](#)). Un autre travail portant sur une population Camerounaise relate une majorité de type 33 et 45 ([Tagne Simo et al., 2021](#)).

Notons qu'un petit nombre d'auteurs constatent quant à eux une prédominance de l'HPV16. Au total, 17 études en Afrique subsaharienne ([Pour revue Okoye et al., 2021](#)) expliquent cela par le faible pourcentage de FVVIH vaccinées contre l'HPV. De plus, un âge moyen élevé de la population étudiée (par exemple, 42,8 ans dans la population italienne) pourrait aussi être en lien avec la prédominance de l'HPV16 ([Tartaglia et al., 2017](#)). Effectivement, en France le vaccin est recommandé et commercialisé depuis 2007 seulement.

Néanmoins comme en population générale, le lien fort entre LIEHG et HPV16 est confirmée, comme le précise une méta-analyse incluant 5578 FVVIH originaires d'Amérique, d'Afrique, d'Asie et d'Europe ([Clifford et al., 2006](#)).

Le rôle des HPV autres que 16 et 18 dans le développement d'anomalies cytologiques chez les FVVIH a été étudié par certains auteurs. [Moodley et al. \(2009\)](#) constatent que les HPV prédominants chez les patientes avec anomalies sont : 16 (28.5%), 58(28.5%), 53(28.5%), 51(28.5%), 66 (24.6%), 18 (21.5%) et 45 (20.0%). Bien que l'HPV16 et 18 fassent parti des plus retrouvés, il existe néanmoins une proportion relative non négligeable d'autres HPV. De la même façon, une autre étude transversale menée au Cameroun sur 102 FVVIH et 268 femmes séronégatives observe que les patientes séropositives sont plus sujettes à des LIEHG lorsqu'elles sont infectées par l'HPV 33 et/ou 45 que par l'HPV 16 ou 18 ([Tagne Simo et al., 2021](#)).

Un autre élément qui apparait, est la forte prévalence d'infections multiples à HPV. En dehors des mécanismes de persistance VIH induits explicités en partie 3, on relate en Afrique subsaharienne un âge des premiers rapports sexuels plus précoce comparativement aux femmes séronégatives ([Okoye et al., 2021](#)). Cela augmente l'exposition, l'acquisition et ensuite la persistance des HPV.

#### 4.3. Facteurs d'hétérogénéité des données de prévalences mondiales

Les données de prévalence et/ou leur incomplétude doivent être questionnées au regard de la méthodologie utilisée par les auteurs (techniques, populations cibles) et en tenant compte de la non comparabilité de certains paramètres immuno-virologiques.

- **Méthode de détection des HPV** : Certaines études ne citent pas de données de prévalence globale de l'HPV car la technique de détection utilisée ne recherchait que les HPV-HR ([Tagne Simo et al., 2021](#)). De plus, selon les articles, les méthodes de détection de l'HPV étaient très hétérogènes et leurs sensibilités pouvaient être différentes. Certains auteurs utilisaient des PCR conventionnelles pour l'amplification seule, puis employaient diverses méthodes de révélation : migration en gel d'électrophorèse et révélation au bromure d'éthidium (BET), Southern blot et chimiluminescence ou enfin une analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (Annexe 3 - N°1, 2, 3, 4, 7, 9, 12, 15, 21). D'autres auteurs ont eu recours à des méthodes plus récentes et plus performantes : l'Hybride capture (Annexe 3 - N°8, 10, 11, 14, 19, 20), PCR en temps réel (N°6, 13, 16, 17), l'Hybridation inverse (Annexe 3 – N° 5 et 18).
- **Age moyen/médian et grossesse** : Une étude transversale menée aux USA sur la base de données de 1778 FVVIH issues de la cohorte de la Women's Interagency HIV Study<sup>4</sup> (WIHS) ([Palefsky et al., 1999](#)) cite une prévalence des HPV-HR faible comparativement au reste de la littérature (13,6%). Deux hypothèses sont évoquées par les auteurs : l'âge moyen des patientes est élevé (moins d'infections incidentes que chez la femme jeune) et de nombreuses femmes sont enceintes (hypothèse d'un facteur protecteur de la grossesse vis-à-vis de l'infection).
- **Taux de lymphocytes CD4** : Il existe une variabilité inter et intra études concernant le niveau d'immunodépression des patientes (taux de lymphocytes CD4). Par exemple, dans l'article de [Parham et al. \(2006\)](#), la prévalence des HPV-HR est très élevée (85,3%) mais les femmes sont très sévèrement immunodéprimées (taux de CD4

---

<sup>4</sup> La WIHS est une cohorte de 2058 FVVIH incluses entre octobre 1994 et novembre 1995 au sein d'un consortium de 6 cliniques aux USA. Afin de réaliser une analyse comparative des résultats, ils ont également recruté une cohorte de 568 femmes séronégatives.

médian : 165/mm<sup>3</sup>). L'accès à la trithérapie n'était accordé ici que chez les femmes ayant un taux de CD4 <200/mm<sup>3</sup>.

- **Charge virale HIV** : L'observance du traitement anti-rétroviral, impactant sur le niveau de charge virale VIH et donc, sur l'immunosuppression, est évidemment hétérogène au sein des études, affectant ainsi la présence des HPV-HR. Par exemple, dans l'étude de [Tagne Simo et al. \(2021\)](#), 1/3 des FVVIH avaient une infection VIH non contrôlée (charge virale VIH >40 copies/μl), ces mêmes patientes présentant pour la plupart des LIEHG. A l'inverse, 73,6% des FVVIH incluses dans une étude transversale au Brésil ([Miranda et al., 2017](#)) avaient une charge virale indétectable, ce qui peut expliquer la plus faible prévalence des HPV-HR (24,9%).

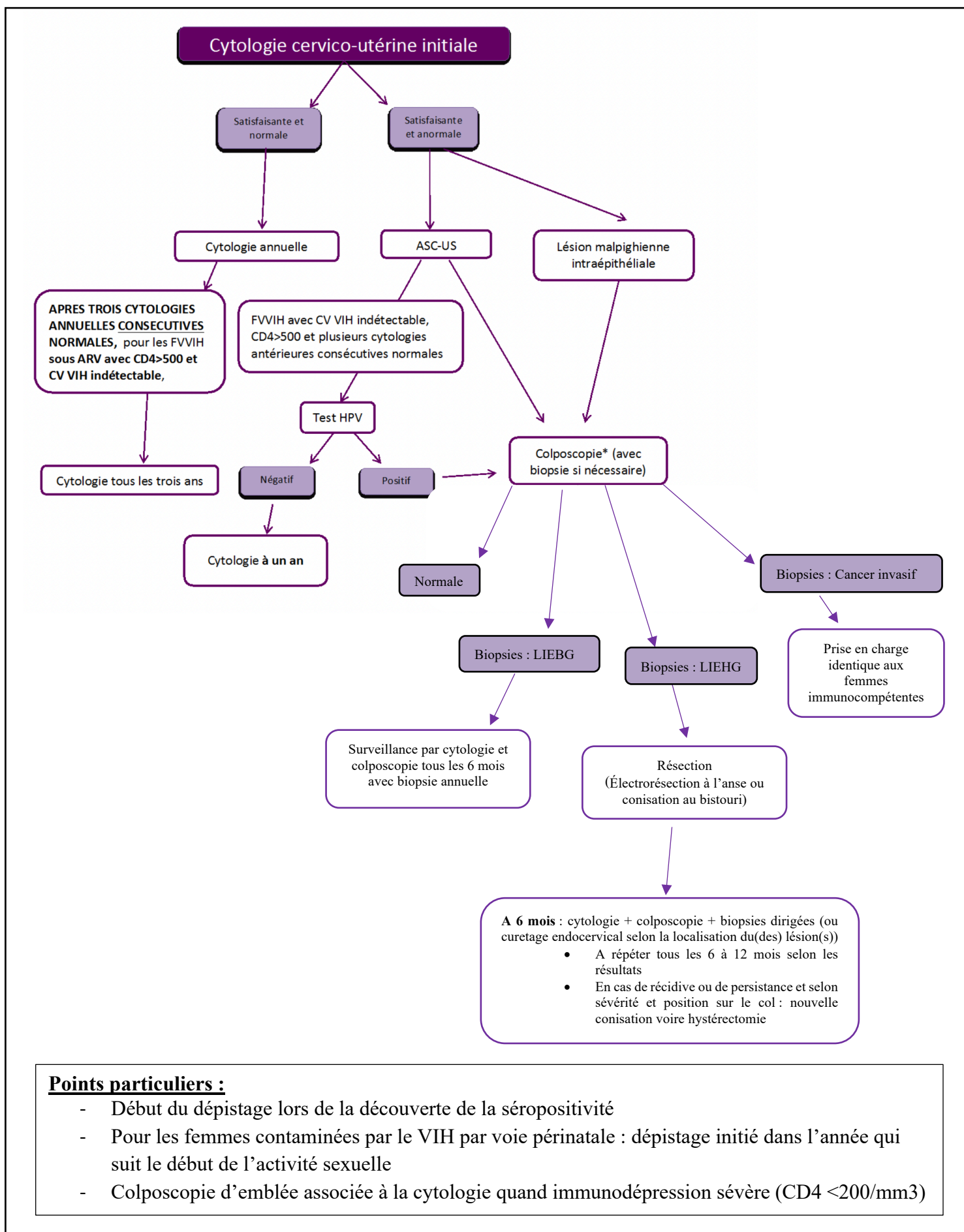


## **5. Travail personnel**

### **5.1. États des lieux du dépistage du cancer du col de l'utérus chez des FVVIH suivies au CHRU de Tours**

#### **5.1.1. Contexte national**

Les dernières recommandations en termes de dépistage du CCU chez les FVVIH datent des recommandations du groupe d'experts « Cancers – Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH » publiées en 2017 par [Morlat \*et al.\*](#) (Annexe 8). Une nouvelle version devrait être publiée courant 2023. Les modalités de dépistage sont présentées sur la figure 11.



**Figure 11.** Conduite à tenir pour le dépistage du CCU chez les FVVIH (adapté du Rapport d'experts VIH - Cancers, 2017)

### 5.1.2. Objectifs

**L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux rétrospectif des pratiques de dépistage et de suivi du CCU dans une population de FVVIH suivies au CHRU de Tours, et d'observer l'adéquation (ou non) aux recommandations en vigueur.**

### 5.1.3. Méthode

Du 01/09/2019 au 01/02/2022, tous les dépistages des HPV-HR réalisés sur PCV chez les FVVIH vues au CHRU de Tours ont été répertoriés via une extraction sur le Système Informatique de Laboratoire (SIL). L'Automne 2019 correspond au début de l'application en pratique des nouvelles recommandations de la HAS publiées en juillet 2019<sup>5</sup>.

Les dossiers de chaque patiente ont ensuite été analysés (3 lectures indépendantes au total) via le Dossier Patient Partagé (DPP) afin de récolter les données suivantes :

- **Age** (lors de l'extraction)
- **Types et fréquence des dépistages** réalisés dans le cadre du CCU (test HPV et/ou Cytologie)
- **Type de prise en charge en cas d'anomalies** retrouvées au dépistage
- **Taux de lymphocytes CD4 et charge virale VIH** : *pour chaque date de dépistage/suivi du CCU, ce sont les valeurs les plus proches (à plus ou moins trois mois = délai moyen observé entre le dépistage/suivi du CCU et le suivi VIH) qui ont été retenues, les bilans VIH n'étant pas forcément faits le même jour que les dépistages/suivis du CCU.*
- **Type d'HPV détecté en cas de positivité** (Recherche des HPV 16, 18 et « Autres HR », *Abbott m2000*, technique qualitative, PCR en temps réel).

Pour chaque patiente, le parcours de dépistage/prise en charge est représenté chronologiquement sur la période de Janvier 2019 à mars 2022 (voir figures 12 et 13, annexes 5, 6, 7).

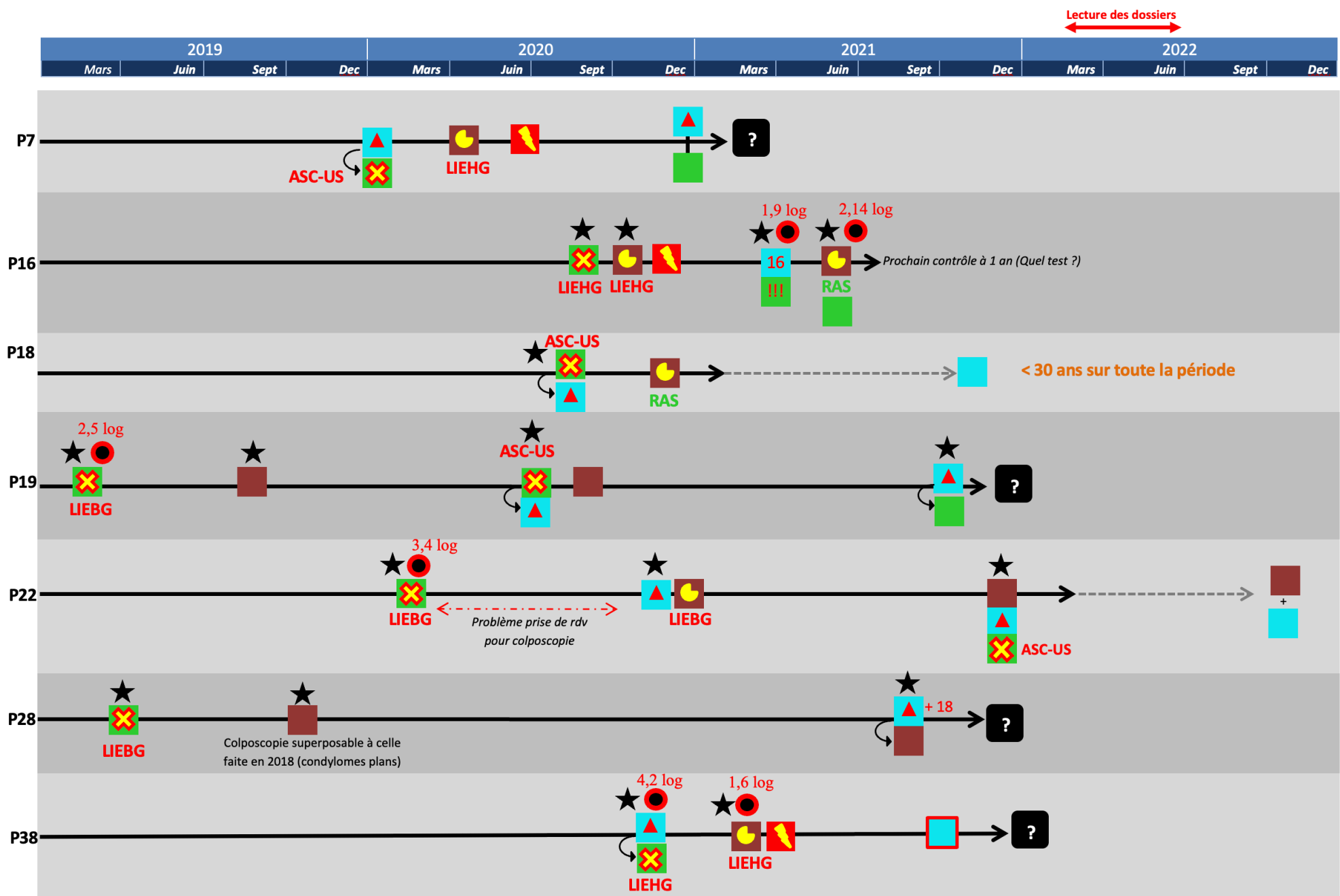
---

<sup>5</sup> Document PDF (consulté en ligne le 07/09/2022) : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese\\_et\\_recommandations\\_hpv.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf)

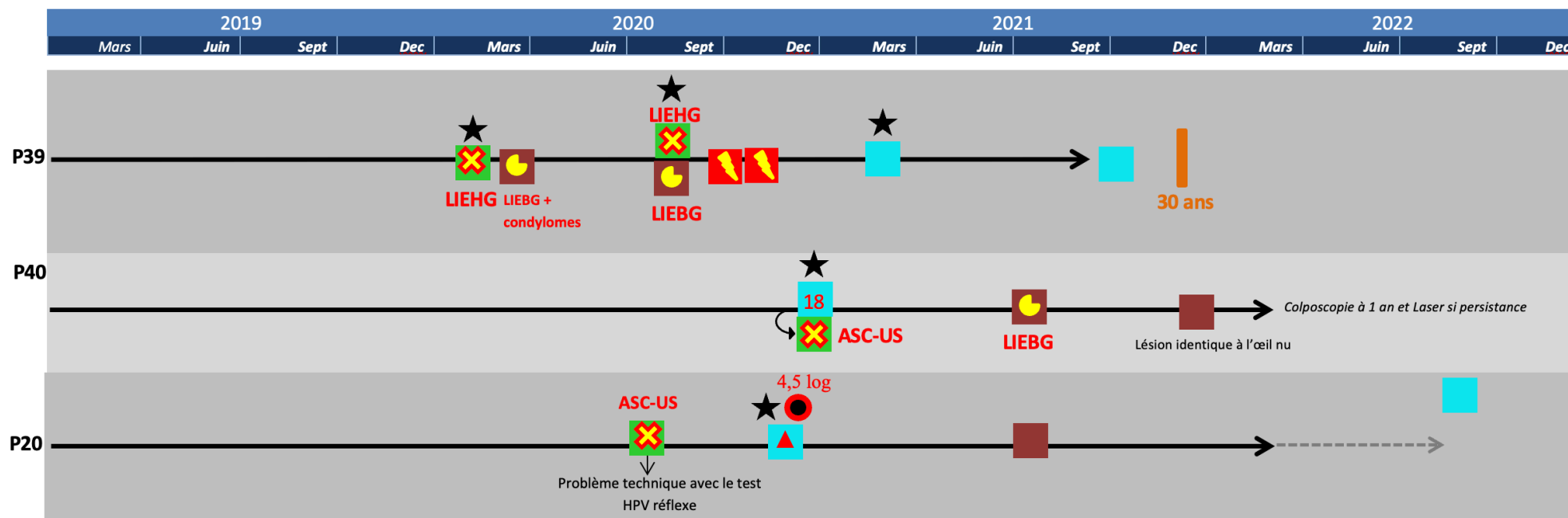
#### 5.1.4. Analyse des cas

Au total, 48 patientes ont été incluses (anonymisées de P1 à P48). Cinq groupes ont pu être établis selon le mode de prise en charge sur la période d'étude :

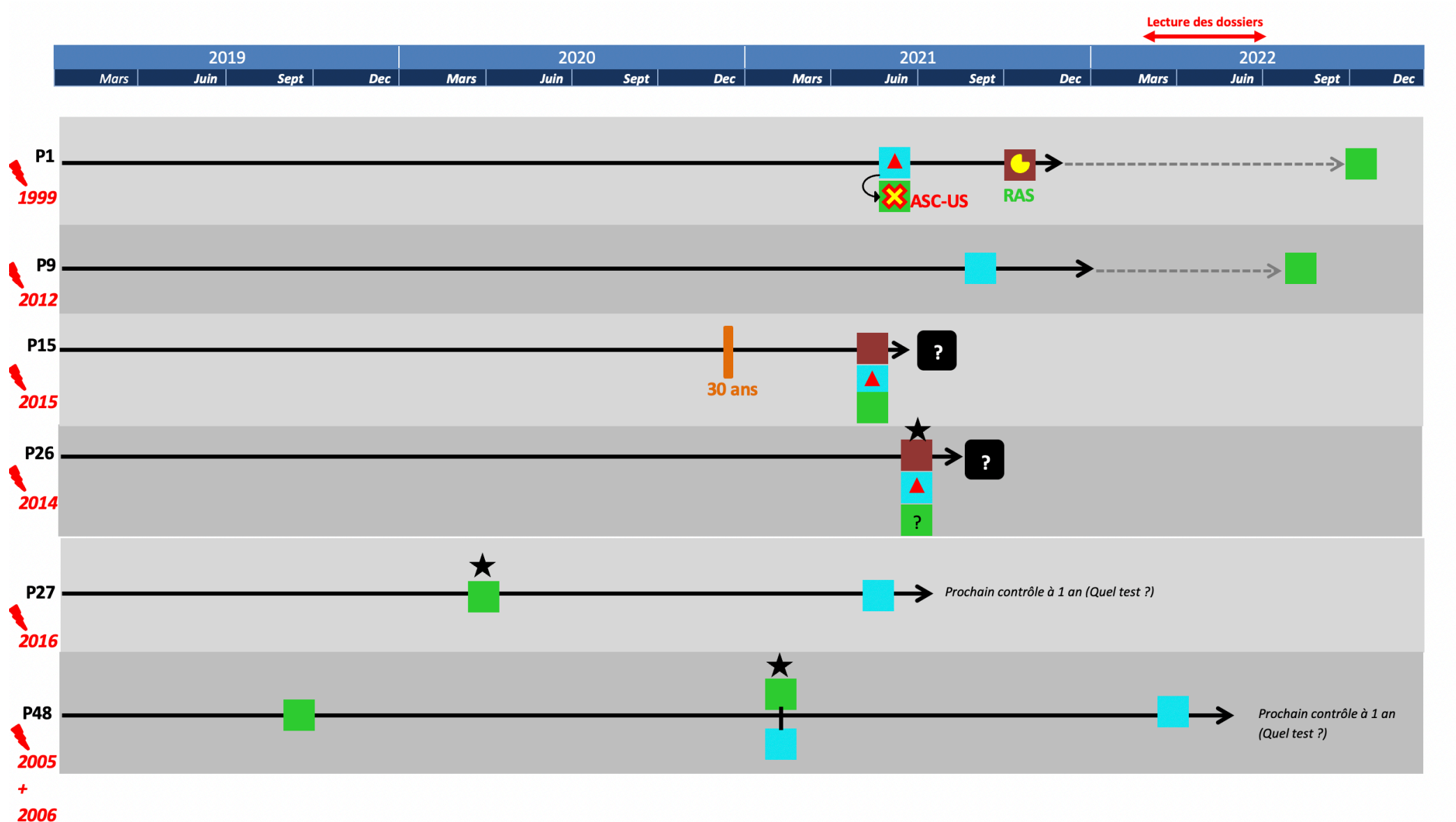
- Groupe 1 : Femmes ayant eu au moins une anomalie cytologie (directe ou réflexe) ayant conduit à la réalisation d'une colposcopie (fig.12)
- Groupe 2 : Femmes ayant au moins un antécédent de conisation (fig.13)
- Groupe 3 : Femmes suivies par test HPV uniquement (Annexe 5)
- Groupe 4 : Femmes suivies par test HPV et/ou analyse cytologique (Annexe 6)
- Groupe 5 : Autres cas non classés (Annexe 7)



**Figure 12.** Femmes avec au moins une anomalie cytologique (directe ou réflexe) ayant conduit à la réalisation d'une colposcopie (groupe 1)



Suite Figure 12



**Figure 13.** Femmes avec au moins un antécédent de conisation (groupe 2)



### Légende des figures 12 et 13 :

-  Test HPV normal
-  Test HPV positif avec présence d'HPV HR non 16 non 18
-  Présence d'un HPV HR 16
-  Cytologie normale sur PCV
-  Anomalie de la cytologie sur PCV
-  Colposcopie SANS biopsie
-  Colposcopie AVEC biopsies
-  Pas de prochain suivi programmé
- >  Prochaine cytologie à réaliser
- >  Prochain test HPV à réaliser
- RAS** Biopsies normales (faites pendant la colposcopie)
-  Conisation
-  Antécédent de conisation
-  Frottis perdu
-  Hystérectomie et/ou ovariectomie
-  **X log** Charge virale VIH détectable quantifiable ( $\geq 1,6$  log copies/ml)
- P.** Numéro administré à chaque patiente pour garantir l'anonymat
-  Résultat de la cytologie non présent dans le DPP
-  La patiente ne s'est pas présentée au rdv programmé pour réalisation d'un test HPV
- ★ Taux de lymphocytes CD4  $< 500/\text{mm}^3$  (seuil de 500 fixé par le rapport Morlat)
-  Dépistage combiné par analyse cytologique et dépistage HPV d'emblée (ou « co-testing »)
- 

### **\* Concernant l'âge**

La moyenne d'âge en 2022 des patientes incluses est de 42 ans. Au total, 5 femmes ont eu 30 ans sur la période (groupe 1 : P39 ; groupe 2 : P15 ; groupe 3 : P21, P44 ; groupe 5 : P23), et 1 femme avait moins de 30 ans sur toute la durée d'analyse (groupe 1 : P18). La patiente 18 et 39 sont les seules ayant eu un dépistage avant 30 ans sur notre intervalle d'étude et il s'agissait d'une analyse cytologique sur PCV (dépistage initial). Les 3 patientes du groupe 3 et 5 ont eu un dépistage après leurs 30 ans par test HPV. Enfin, la patiente du groupe 2 avait des antécédents de conisation, le suivi après ses 30 ans s'est fait à l'aide d'une colposcopie ainsi qu'un « co-testing » sur PCV. Toutes les autres FVVIH incluses ont plus de 30 ans sur la période d'analyse.

### **\* Concernant les analyses cytologiques et les dépistages des HPV HR**

Dans le groupe 1 (colposcopie), l'analyse cytologique est soit réalisée en première intention (P16, P18, P19, P22, P28, P39) soit réflexe vis-à-vis d'un test HPV positif (P7, P38, P40). Avant colposcopie, toutes les anomalies cytologiques initiales étaient associées à un test HPV réflexe positif (exemple P18), et réciproquement (exemple P7). L'association de deux méthodes de diagnostic positives conjointement n'a pas été retrouvée dans le groupe 5 (hors classement). En effet, la patiente 17 a présenté une cytologie positive avec un test HPV négatif tandis que les patientes 23, 41 et 12 de ce même groupe ont connu la situation inverse.

Après conisation, le test HPV est positif pour 2 patientes sur 3 dans le groupe 1 (P7, P16) et pour 50% des femmes du groupe 2 (P1, P15, P26). La cytologie est quant à elle négative chez toutes les femmes testées dans ces 2 groupes, sauf pour la patiente 1 (cytologie réflexe).

Concernant les patientes aux résultats normaux, 14 patientes sont suivies au moyen d'un test HPV uniquement (groupe 3) et 8 patientes par test HPV et/ou cytologie (groupe 4). Sur la période de 4 ans, un seul dépistage HPV est constaté pour toutes les femmes du groupe 3 (à l'exception d'une, P21), tandis que l'ensemble des femmes du groupe 4 ont eu au moins deux dépistages (test HPV et/ou cytologie) avec un maximum de 3 pour 3 d'entre-elles (P11, P29 et P45).

Le « co-testing » ou dépistage combiné, correspond à une analyse cytologique et un test HPV d'emblée. Il a été réalisé chez deux femmes après conisation (groupe 1 : P7 ; groupe 2 : P48) ainsi que chez deux patientes du groupe 4 (P11 et P33).

#### **\* Concernant le taux de Lymphocytes CD4**

Au total, 23 femmes ont eu au moins une fois un taux de lymphocytes CD4  $< 500/\text{mm}^3$  (lymphopénie) sur la période d'étude. Parmi celles ayant eu une colposcopie (groupe 1), 9 patientes sur 10 sont concernées par cette lymphopénie avec pour toutes une anomalie cytologique et/ou un test HPV positif de manière conjointe. Dans le groupe des FVVIH ayant eu un antécédent de conisation (groupe 2), la moitié était concernée par ce phénomène et seule une (P26) avait un dépistage positif associé (test HPV). Ensuite, seules 3 patientes sur 14 du groupe des femmes dépistées par test HPV uniquement (groupe 3) ont eu un taux de lymphocytes CD4  $< 500/\text{mm}^3$ , et aucune d'entre elles n'a eu de résultat positif à la recherche des HPV HR. De la même façon, 3 femmes du groupe 4 dépistées par cytologie et/ou test HPV ont eu au moins un épisode de lymphopénie sans avoir d'anomalies aux tests de dépistage du CCU. Enfin, 5 patientes sur 9 du groupe 5 (Hors classement) ont connu au moins un épisode de lymphocytes CD4 bas. Une patiente avait une anomalie cytologique de type ASC-US associée (P17), 3 autres ont eu un test HPV positif sans anomalie à la cytologie réflexe (P36, P41, P46), et la dernière a connu une conisation dont la pièce renseignait une anomalie histologique majeure (LIEHG) (P26).

#### **\* Concernant la charge virale VIH**

Au total, 8 des 48 patientes ont eu une charge virale VIH détectable quantifiable ( $\geq 1,6$  log copies/ml) sur un des points de suivi. Cinq d'entre-elles ont bénéficié d'une colposcopie (groupe 1). La première patiente présentait une cytologie de type ASC-US 3 mois avant son résultat de CV VIH à 4,5 log copies/ml (cp/ml) (P20). Deux autres situations de détectabilité sont associées à une LIEBG, avec des CV VIH de 1,7 log copies/ml et 4,5 log copies/ml respectivement (P19 et P22). Enfin, la patiente 38 a subi une conisation pour LIEHG (CV VIH : 4,1 log cp/ml) ; la patiente 16 avait quant à elle une CV indétectable lors de sa cytologie de type LIEHG. Pour cette dernière la CV s'est positivée six mois plus tard, en post-conisation, mais la colposcopie avec biopsie était normale.

Dans les autres groupes, la détectabilité de la CV VIH n'était pas associée à une anomalie de la cytologie ou à un test HPV positif (groupe 3 : P5 ; groupe 4 : P4 ; groupe 5 : P46).

**\* Concernant les colposcopies**

Les femmes ayant eu une colposcopie sur la période concernée se trouvent dans le groupe 1. Les éléments déclencheurs de l'examen étaient soit un test HPV positif associé à une cytologie positive ( $\geq$  ASC-US) (P7, P18, P38, P40), soit une cytologie initiale isolée avec une anomalie  $>$ ASC-US (P16, P19, P22, P28, P39). Aucune patiente n'a eu une colposcopie sur l'argument d'un test HPV positif seul.

**\* Concernant les conisations**

On dénombre 7 FVVIH sur 9 ayant eu des biopsies du col (P7, P16, P18, P22, P38, P39, P40). Parmi celles-ci, seule la P18 ne présentait pas d'anomalie à l'analyse de ces biopsies. Pour les autres, les biopsies ont retrouvé des anomalies identiques ou majorées à celles constatées sur l'analyse cytologique du PCV.

Au niveau de la temporalité, lorsqu'une analyse cytologique présentait une anomalie sur PCV, la colposcopie était réalisée en moyenne dans les 6 mois (sauf pour la P22). Puis, lorsqu'une conisation était par la suite nécessaire, elle était programmée dans les 2 mois environ (P7, P16, P38, P39). Cependant, le suivi post-conisation est plus aléatoire. Dans le groupe 1, deux femmes ont eu un « co-testing » à 6 mois (P7 et P16) et les deux autres devaient réaliser un test HPV à 6 mois mais l'une d'entre elles ne s'est pas présentée au rendez-vous (P38 et P39). Pour le groupe 2, la conisation a eu lieu avant la période d'étude. Toutes les situations sont observées : P1, P9, P27 et P48 sont suivies par test HPV ou cytologie ou « co-testing », avec parfois un seul dépistage en 3 ans (cas de P9). Pour ce qui est des patientes P15 et P26, elles sont suivies par colposcopie avec réalisation pendant le geste d'un PCV pour analyse cytologique et test HPV.

**\* Concernant les géotypes HPV impliqués et les cytologies associées**

Toutes les femmes incluses ont eu au moins un dépistage HPV (direct ou réflexe). Parmi les positifs, les proportions et géotypes retrouvés sont les suivants : HPV non 16 non 18 (35%), HPV 16 (4%), HPV 18 (4%). Plus de la moitié des femmes (58%) ont eu un test négatif.

Des infections multiples par HPV 18 et non 16 non 18 ont été constatées chez la patiente 28.

Le tableau IV répertorie les résultats des cytologies associées aux tests HPV. Vingt patientes ont eu au moins un test HPV positif et au total, 22 tests HPV positifs ont été constatés.

Quelques cas particuliers ont été résolus de la manière suivante :

**Cas 1 :** Quand la cytologie n'était pas faite le même jour que le test HPV, c'est la cytologie disponible la plus proche du jour du test qui a été associée.

**Cas 2 :** Quand un résultat de biopsie suite à une colposcopie était disponible, c'est celui-ci qui a été rapporté plutôt que la cytologie initiale sur PCV.

**Cas 3 :** Quand il n'y avait aucune cytologie ou colposcopie faites de manière suffisamment rapprochée du dépistage HPV, ce sont les événements majeurs du parcours de la patiente qui ont été observés (cf colonne « LIEBG (<2 ans) » ou « Antécédent de conisation pour LIEHG (<2 ans) »).

**Tableau IV.** Récapitulatif des cytologies associées à l'ensemble des tests HPV réalisés

	<b>Cytologie normale (n)</b>	<b>ASC-US (n)</b>	<b>LIEBG (n)</b>	<b>LIEBG (&lt;2 ans) (n)</b>	<b>LIEHG (n)</b>	<b>Antécédent de conisation pour LIEHG (&lt;2 ans) (n)</b>	<b>Cytologie non disponible* (n)</b>
<b>HPV non 16 non 18</b>	7 (P7, P19, P15, P23, P41, P12, P46)	4 (P18, P19, P20, P1)	1 (P22)	1 (P28)	2 (P38, P7)	1 (P25)	3 (P26, P36, P47)
<b>HPV 16</b>						1 P16	1 (P34)
<b>HPV 18</b>			1 (P40)	1 (P28)			

*\*Cytologie réflexe perdue, prélèvement vaginal etc.*

L'échantillonnage étudié est faible, néanmoins certaines observations peuvent être formulées.

Parmi les HPV non 16 non 18, 11 patientes sur 19 ont eu une cytologie normale ou ASC-US.

En ce qui concerne les 4 patientes positives pour les HPV 16 et 18, les anomalies cytologiques étaient soit des LIEBG, soit des LIEHG.

**\* Concernant les prochains rendez-vous programmés**

L'anticipation sur les prochains rendez-vous à prévoir pour poursuivre le dépistage est très hétérogène :

- Pour 24 patientes il n'existait pas de trace écrite de prochain rendez-vous programmé dans leur dossier (groupe 1 : P7, P19, P28 ; groupe 2 : P15, P26 ; groupe 3 : P2, P3, P5, P8, P13, P14, P21, P30, P42, P43 ; groupe 4 : P4, P6, P11, P33, P37, P45 ; groupe 5 : P23, P25, P47).
- Pour 8 patientes la temporalité est précisée mais le type d'examen ne l'est pas. Par exemple : « *prochain contrôle à prévoir dans 1 an* ». (groupe 1 : P16 ; groupe 2 : P27 et P48 ; groupe 3 : P31, P35, P44 ; groupe 4 : P29, P32).
- Pour 5 patientes, un test HPV est programmé dans les 1 an (groupe 1 : P18 et P20 ; groupe 5 : P34, P12, P46). Pour 2 autres patientes, le test sera fait à 6 mois (post-conisation) (P38 et P39). La patiente 38 ne s'est néanmoins pas présentée à la consultation.
- Pour 4 patientes, une analyse cytologique est prévue 1 an après leur dernière consultation (groupe 2 : P1 et P9 ; groupe 5 : P17 et P41).
- Pour 2 patientes, une colposcopie est programmée 1 an après leur dernière (groupe 1 : P22 et P40).
- Une patiente aura un « co-testing » sur prélèvement vaginal 1 an après son dernier test HPV (antécédent hystérectomie et ovariectomie) (groupe 5 : P36)
- Une patiente est suivie par cytologie tous les ans dans une autre ville (groupe 3 : P24).

**\* Concernant l'application des recommandations du rapport Morlat**

→ Conformités aux recommandations :

- Les anomalies cytologiques initiales majeures du groupe 1 sont prises en charge en adéquation avec les préconisations. Effectivement, toute lésion malpighienne intra-épithéliale (>ASC-US) a engendré, dans les mois qui ont suivi, la réalisation immédiate d'une analyse du col au microscope (sans test HPV intermédiaire) (P16, P19, P28, P39).

- Toutes les LIEHG du groupe 1 ont été prises en charge rapidement par conisation (dans les 2 mois).

→ Écarts par rapport aux recommandations :

- Les patientes du groupe 1 ayant eu une anomalie cytologique initiale de type ASC-US, ont eu un test HPV réflexe alors qu'elles présentaient une lymphopénie ou une charge virale détectable (P18, P20). C'est aussi le cas de la P17 dans le groupe 5. Le rapport préconise directement une colposcopie dans ce cadre-là.
- En dépistage primaire, le test HPV n'est pas recommandé chez les FVVIH (groupe 1 : P7, P38, P40 ; groupe 2 : P1, P9 ; groupe 3 et 4 ; groupe 5 : P23, P41, P12, P46, P47). La forte persistance des HPV dans cette population rend effectivement cette technique peu discriminante.
- Les modalités de surveillance post-thérapeutique (conisation) des LIEHG du groupe 1 ne respectent pas les préconisations. Un premier contrôle à 6 mois doit être proposé avec réalisation d'une cytologie plus colposcopie et biopsies dirigées. Les examens sont à répéter tous les 6 à 12 mois selon les résultats. Deux patientes ont eu un « co-testing » à 6 mois (P7 et P16), une patiente devait avoir un test HPV à 6 mois mais ne s'est pas présentée (P38) et une dernière a un test HPV tous les 6 mois (P39). Pour ce qui est du groupe 2, c'est également très aléatoire et l'adéquation au rapport Morlat est difficile à évaluer puisque nous sommes à distance de la conisation. Le test HPV est quand même utilisé en dépistage primaire pour quatre patientes au moins une fois (P1, P9, P27, P48). Deux patientes ont quant à elles eu la colposcopie de contrôle (sans biopsie) avec cytologie et test HPV associés (P15 et P26)



## 5.2. États des lieux des connaissances vis-à-vis de l'HPV d'un échantillon de femmes suivies au CHRU de Tours

### 5.2.1. Contexte et objectifs


Au CHRU de Tours, les FVVIH sont suivies régulièrement par des infectiologues en consultations dédiées à l'infection par le VIH. Elles ont également accès à des séances d'éducation thérapeutique avec une infirmière. Ces créneaux sont parfois l'occasion d'évoquer d'autres pathologies associées au VIH.

Nous avons souhaité évaluer les connaissances de FVVIH vis-à-vis de l'HPV en nous appuyant sur des interrogatoires réalisés lors de ces consultations de suivi. **Le but de cette étude est d'évaluer les connaissances de ces femmes au sujet de cette IST, mais aussi d'appréhender les caractéristiques de cette population afin d'optimiser à terme les pratiques de dépistage du CCU.**

### 5.2.2. Méthode

#### \* Élaboration du questionnaire et distribution

Un questionnaire a été établi afin d'être proposé aux patientes en consultation de suivi de l'infection par le VIH (fig.14). Avant distribution de la version finale du questionnaire, des relectures préalables par différentes personnes ont été effectuées pour s'assurer de la bonne compréhension et de la pertinence des questions. Quatre versions du document au total ont été produites. Dans un premier temps, les avis d'une gynécologue et d'une infectiologue du CHRU de Tours (ayant l'expérience de voir en consultation ces patientes) ont été sollicités. Les questions ont été relues et revues ainsi que la pagination afin de s'adapter à la population ciblée. Dans un deuxième temps, le questionnaire a été soumis aux avis de différentes catégories socio-professionnelles n'appartenant ni au laboratoire de virologie, ni au service de Gynécologie, ni au service de Médecine Infectieuse. Il s'agissait d'une cadre, d'aides de laboratoire (4), de techniciens de laboratoires (3), d'une Enseignante-chercheuse, de professeurs des écoles (2), d'une Cheffe de projet Systèmes d'information, d'une Notaire et d'une secrétaire. Au total 14 personnes ont évalué la bonne compréhension du questionnaire. Certaines formulations ont été adaptées pour plus de clarté.

	<h2 style="margin: 0;">Questionnaire</h2> <h3 style="margin: 0;">sur l'infection par le HPV</h3> <p style="margin: 0;"><i>(papillomavirus humain)</i></p>	<p>Version 1 2022</p>
---	---	-----------------------

*Je suis interne en biologie médicale et dans le cadre de ma thèse je m'intéresse au papillomavirus humain. Je vous remercie pour le temps que vous consacrerez à répondre à ce questionnaire qui sera étudié de façon anonyme.*

**Merci de bien vouloir indiquer :**

- Votre âge : .....
- Votre lieu de naissance : .....

**Puis, pour chaque question, merci de répondre dans les colonnes correspondantes OUI/NON :**

Questions	OUI	NON
1. Avez-vous déjà entendu parler du Papillomavirus ?	<input type="checkbox"/> Si oui, par qui ? ou comment ? ..... .....	<input type="checkbox"/> Non Passez directement à la question 4
2. De quoi est-il responsable ?	<input type="checkbox"/> Je sais qu'il est responsable de : ..... .....	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas
3. Savez-vous comment ce virus se transmet ?	<input type="checkbox"/> Si oui, comment ? ..... .....	<input type="checkbox"/> Non
4. Avez-vous déjà eu un frottis du col de l'utérus ? <i>Note : Le frottis du col utérin (ou "frottis cervical") est un prélèvement effectué sur la partie de l'utérus débouchant dans le vagin et appelée col utérin.</i>	- De quand date le dernier frottis ? <input type="checkbox"/> ≤ 1 an <input type="checkbox"/> ≤ 3 ans <input type="checkbox"/> ≤ 5 ans <input type="checkbox"/> > 5 ans - Où avez-vous effectué ce dernier frottis ? ..... ..... - Avez-vous souvenir d'un frottis anormal ? ..... .....	<input type="checkbox"/> Non
5. Avez-vous des enfants ?	<input type="checkbox"/> Si oui, quel est leur(son) âge ? ..... .....	<input type="checkbox"/> Non
6. Saviez-vous qu'il existe un vaccin contre le papillomavirus à faire entre 11 et 19 ans ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
7. Si on vous propose un auto-prélèvement vaginal HPV à la place du frottis, seriez-vous d'accord ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Merci à vous

**Figure 14.** Questionnaire

*Réponses attendues aux questions de connaissances :*

- Question 1. *Oui (peu importe la source)*
- Question 2. *Je sais qu'il est responsable de cancer du col de l'utérus*
- Question 3. *Oui, par voie sexuelle*
- Question 6. *Oui*

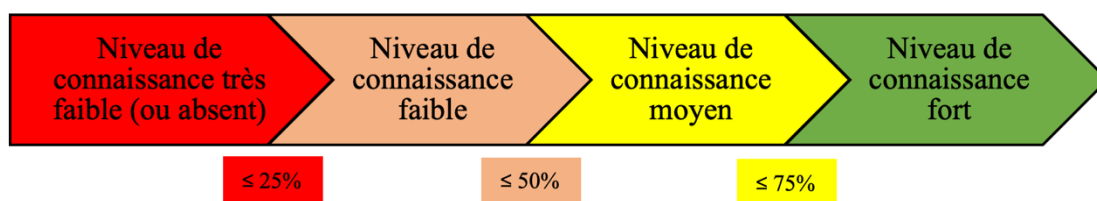
Le questionnaire final a été distribué aux consultantes sur une période de 6 mois de fin juin à début décembre 2022. Les femmes répondaient en présence du médecin ou de l'infirmière afin de pallier une éventuelle barrière de la langue ou tout simplement d'incompréhension d'une question. Le document était anonyme, seuls l'âge et le lieu de naissance étaient retranscrits. Au total, 70 questionnaires ont ainsi été recueillis sur la période.

#### \* Méthode choisie pour évaluer les connaissances

Des points ont été attribués pour chaque question de connaissance (Q°1, 2, 3 et 6) afin de d'obtenir, pour chaque patiente, un score global de connaissance sur le sujet (fig. 15). Pour les questions à réponse binaire (Oui/Non), un point était attribué si la patiente répondait « Oui », et zéro pour « non » (Q°1 et 6). Concernant les questions à réponses ouvertes, un point était attribué si la réponse était complète, un demi-point si elle était incomplète mais partiellement correcte. Enfin, aucun point n'était alloué en cas d'erreur ou de réponses autres (Q°2 et Q°3).

Ainsi, le barème suivant a été établi :

- Un taux de réponse  $\leq 25\%$  correspond à un niveau de connaissance très faible (ou absent)
- Un taux de réponse compris entre 25% (exclus) et 50% (inclus) correspond à un niveau de connaissance faible
- Un taux de réponse compris entre 50% (exclus) et 75% (inclus) correspond à un niveau de connaissance moyen
- Un taux de réponse  $> 75\%$  correspond à un niveau de connaissance fort



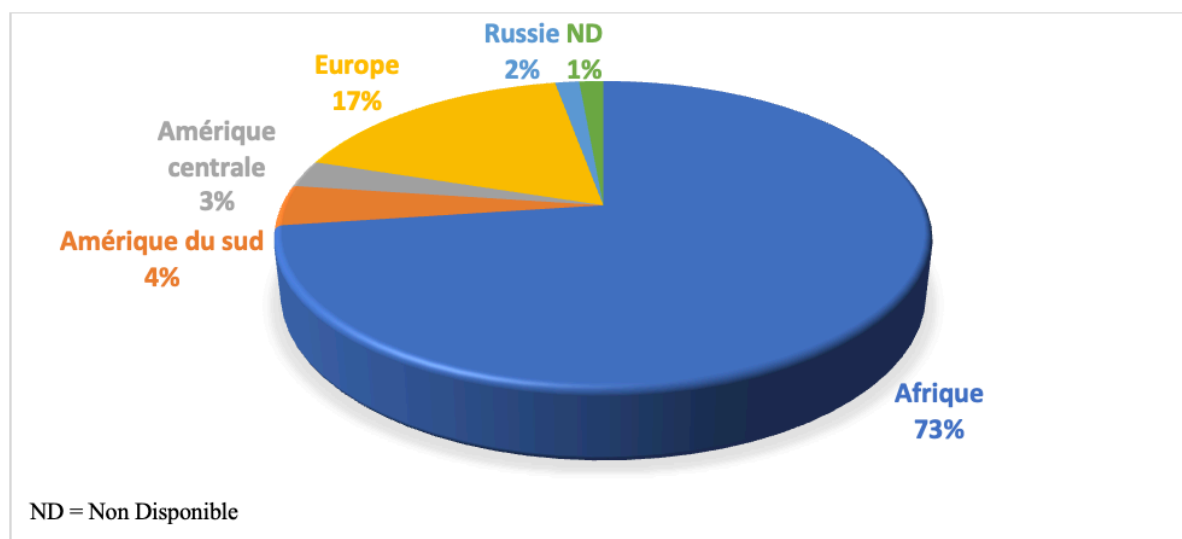
**Figure 15.** Frise explicitant les différents niveaux de connaissance selon le pourcentage de bonnes réponses

Cette frise de niveaux de connaissance est inspirée de la méthode adoptée lors d'un travail de thèse, sur le niveau de connaissance du grand public sur les hépatites B et C à l'officine ([Bardin, 2019](#)).

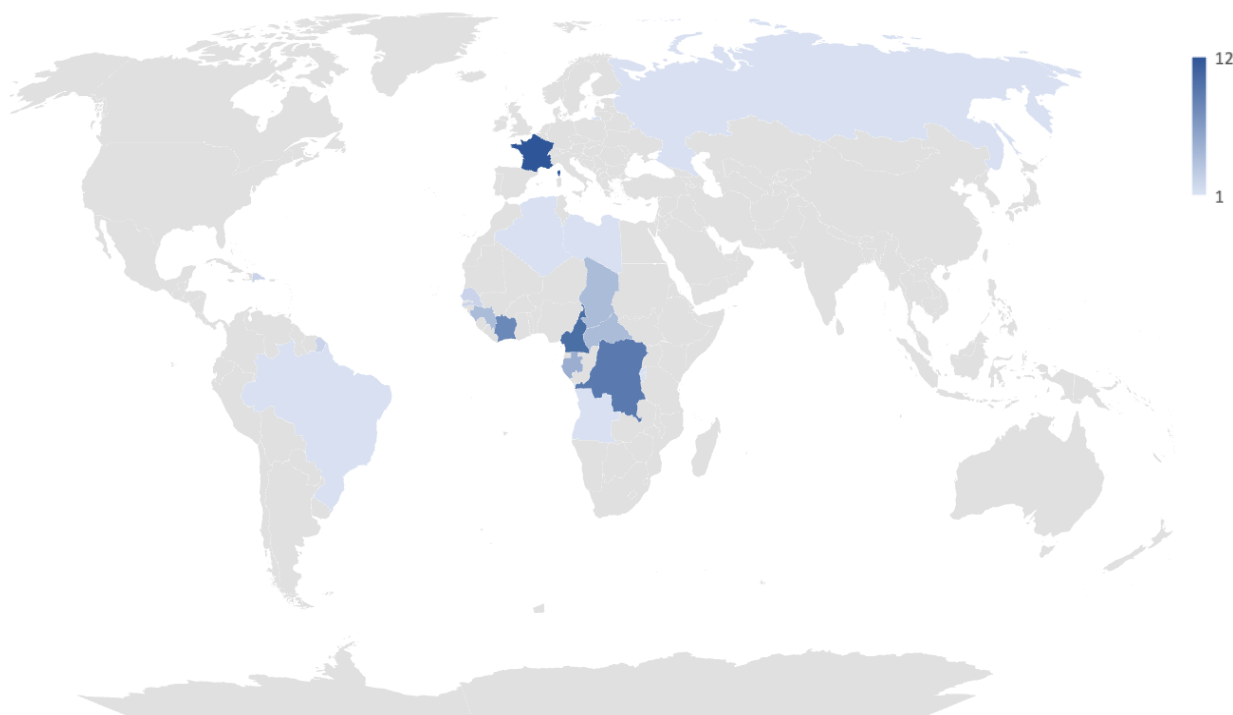
### 5.2.3. Résultats

#### \* Caractéristiques des femmes interrogées

L'âge moyen était de 48 ans (min : 21, max : 75). Au total, 73% des femmes sont originaires d'Afrique dont 96% d'Afrique sub-saharienne. La figure 16 est une représentation de la proportion des femmes ayant répondu aux questionnaires selon leur continent de naissance. La figure 17 montre la répartition par pays.

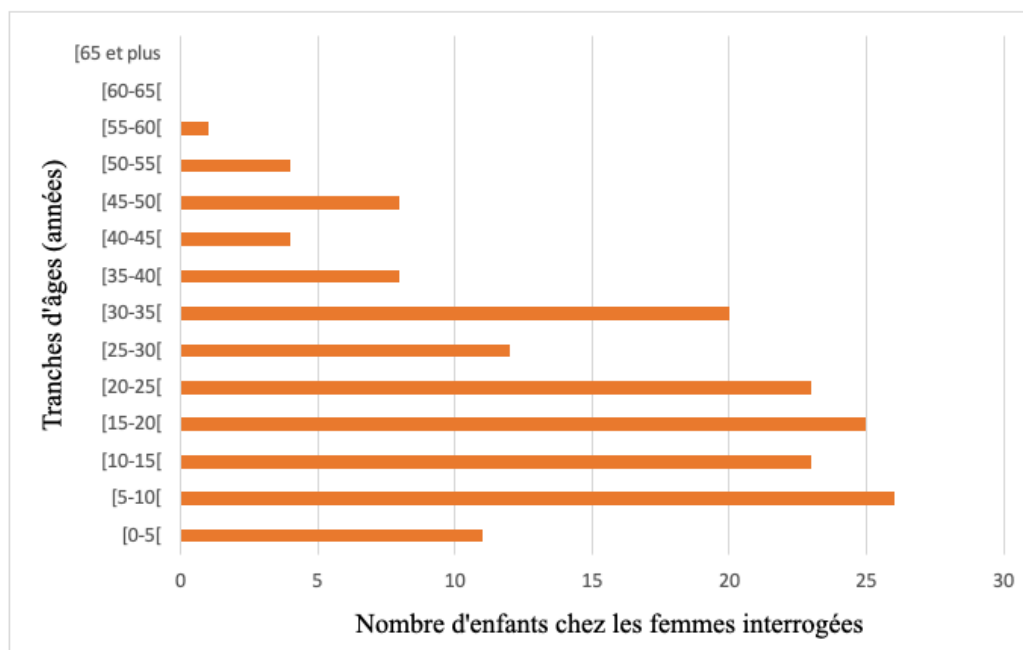


**Figure 16.** Répartition des consultantes interrogées par continent de naissance (en %)



**Figure 17.** Répartition géographique des femmes interrogées par pays de naissance

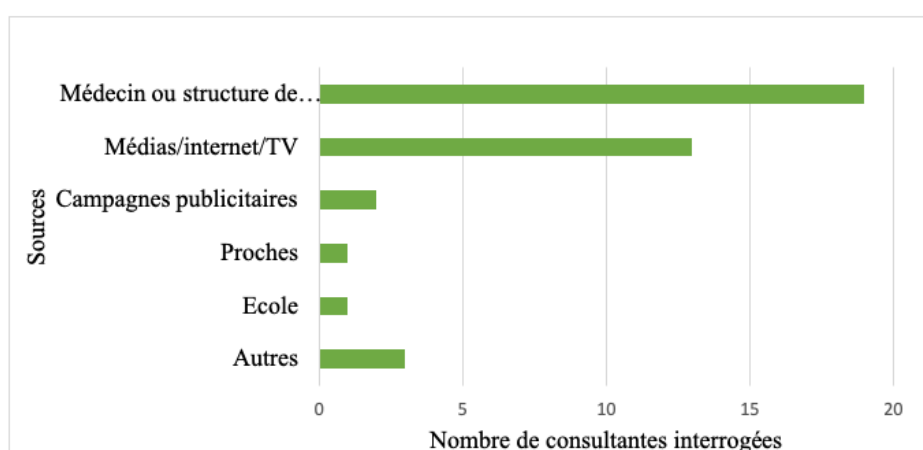
La très grande majorité des femmes ont eu au moins une grossesse (90%). La moyenne est de 2,8 enfants par femmes interrogées. Comme le montre la figure 18, la majorité des enfants des patientes ont entre 5 et 25 ans.



**Figure 18.** Nombre total d'enfants par tranche d'âge chez les femmes interrogées

#### \* Connaissances sur l'HPV et sources d'informations

Au total, 50% des femmes interrogées ont déclaré avoir déjà entendu parler de l'HPV. L'autre moitié a donc répondu directement à la question 4. Les sources d'informations citées sont présentées sur la figure 19. Les médecins ou structures de soins (CHU, Hôpital général) ont été les plus évoqués. Parmi les médecins cités, on recensait : pédiatre de leur enfant, gynécologue, infectiologue et médecin généraliste. La deuxième source d'information des patientes s'est avérée être les médias, la télévision ou encore Internet (pop-up). Trois patientes n'ont pas communiqué leurs sources d'informations (« Autres »).



**Figure 19.** Sources d'informations sur le papillomavirus chez les femmes interrogées

*N.B : 34 femmes n'ont pas répondu à cette question et sont donc passées directement à la question 4*

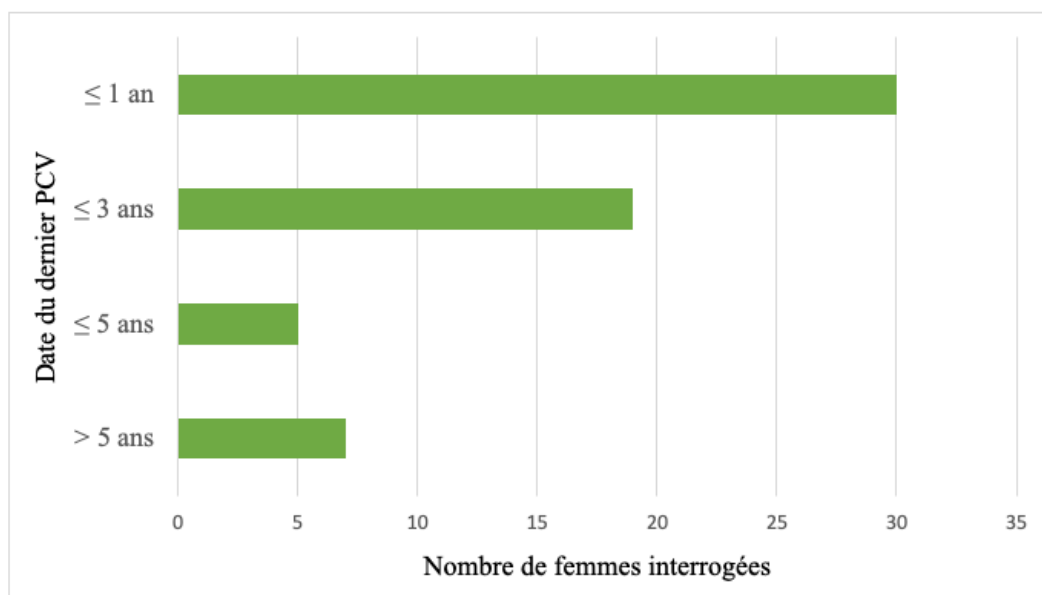
#### \* Connaissances sur la pathogénicité et les modes de transmissions de l'HPV

Au total, 22 femmes sur 70 (31%) ont donné un élément de réponse sur la pathogénicité du virus. Autrement dit, 22 femmes sur 35 (63%) qui ont déjà entendu parler de l'HPV ont donné un élément de réponse : 17/22 ont répondu « *Cancer du col de l'utérus* », 4/22 ont répondu « *Cancer* » et 1 femme a évoqué le terme de « *Stérilité* ».

Concernant le mode de transmission du virus, un élément de réponse est apporté par 34% des patientes soit 69% des femmes qui ont déjà entendu parler de l'HPV. De plus, toutes les réponses fournies correspondaient à celle attendue : « *sexe* », « *sexuellement* », « *voie sexuelle* ».

#### \* A propos du prélèvement cervico-vaginal

On observe que 61 femmes déclarent avoir déjà eu un PCV (87%). Au total, 70% des FVVIH ont eu un PCV dans les 3 dernières années (fig. 20).



**Figure 20.** Date du dernier PCV pour les femmes interrogées ayant déclaré avoir déjà eu un prélèvement

\* A propos de la vaccination contre l'HPV

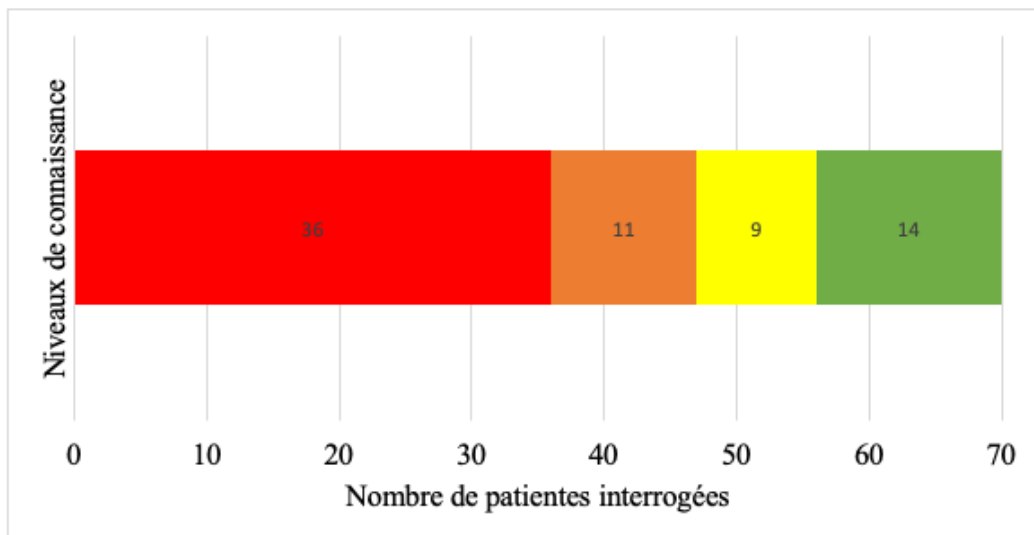
Seul un peu plus d'un tiers des femmes (41%) ont connaissance de l'existence d'un vaccin contre l'HPV, malgré l'âge de leur enfant (majorité entre 5 et 25 ans) (fig. 18).

\* A propos de l'auto-prélèvement vaginal

La dernière question portait sur l'acceptabilité d'un auto-prélèvement vaginal pour la recherche des HPV HR. Au total, 74% sont d'accord sur le principe, 10% ne le sont pas, et 16% ne se prononcent pas ou ne répondent pas.

\* Attribution d'un score global de connaissance

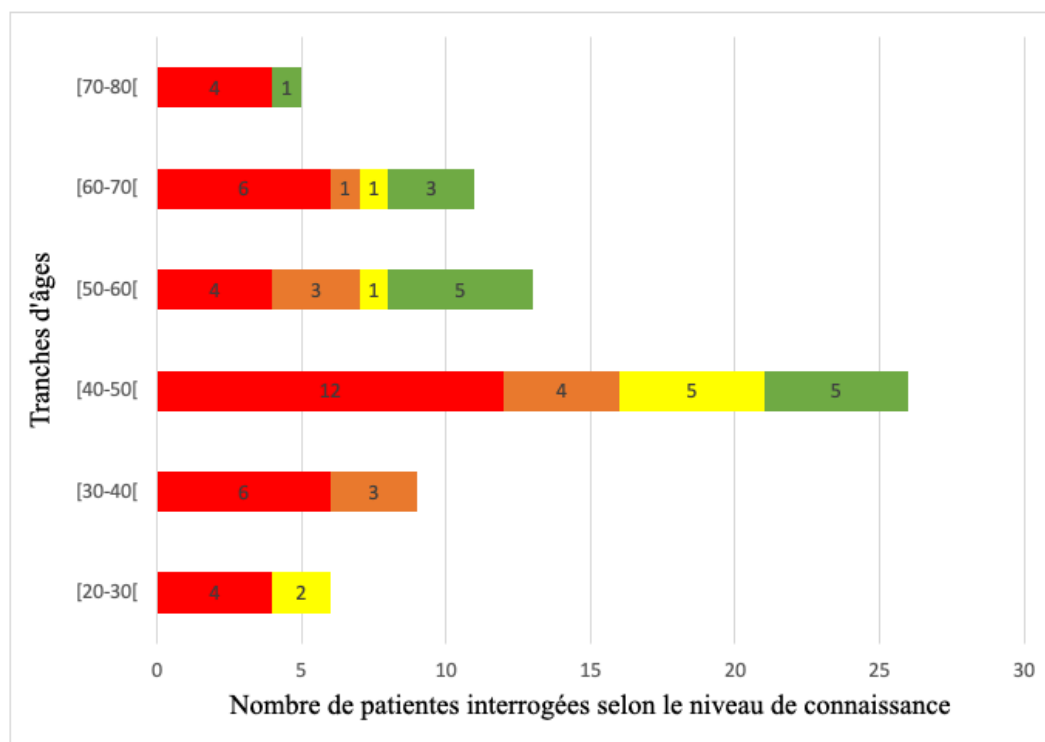
Toutes ces réponses ont permis d'attribuer un nombre total de points pour chaque patiente, les classant ainsi par niveaux de connaissance selon le barème précédemment cité (fig.15). La figure 21 présente les résultats. Un peu plus de la moitié des femmes (51%) ont un niveau de connaissance très faible (voire absent). En revanche, environ un tiers (33%) ont un niveau de connaissance moyen ou fort.



**Figure 21.** Nombre de patientes interrogées par niveaux de connaissance

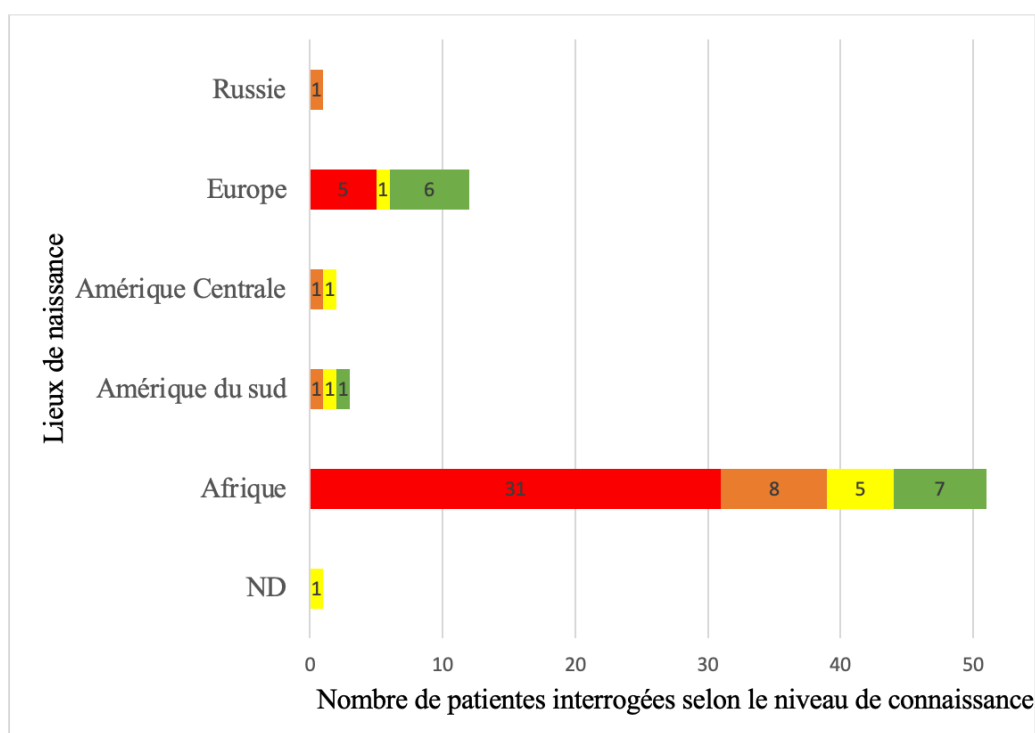


La figure 22 répertorie les patientes selon leur niveau de connaissance et par tranche d'âge.



**Figure 22.** Niveaux de connaissance des patientes interrogées par tranche d'âge

Quand les données sont ensuite analysées selon le lieu de naissance des femmes, 86% des femmes qui ont un niveau de connaissance très faible (voire absent) sont originaires d'Afrique ; le reste de l'effectif étant des patientes originaires d'Europe (fig.23).



**Figure 23.** Niveaux de connaissance des femmes interrogées par lieu de naissance

Bien que les effectifs soient faibles, quelques observations peuvent être faites. Pour les femmes originaires d'Europe, un peu moins de la moitié (5/12) n'ont pas ou très peu de notions, tandis que la moitié restante a un très bon niveau. Trente-et-une femmes d'origine Africaine n'ont pas ou peu de notions et les 20 restantes sont réparties entre les 3 autres niveaux supérieurs. Seules 7 femmes sur 51 originaires d'Afrique ont de très bons acquis sur le sujet.

## **6. Discussion et perspectives**

La pathogénicité du papillomavirus humain et son implication dans le cancer du col de l'utérus expliquent les diverses campagnes de dépistage et de prévention en France. Au travers de discussions avec des infectiologues, nous avons pris conscience de la difficulté de ce dépistage dans la population bien particulière des FVVIH. La surcharge des tâches en consultations dédiées au VIH laisse peu de temps pour aborder le CCU. Cette IST est pourtant majeure dans cette population, puisque presque 1 femme sur 3 est infectée par un HPV HR (32 % d'après les données mondiales issues de notre travail bibliographique). Côté laboratoire, une hétérogénéité des pratiques de dépistage a pu être observée lors de la revue des prescriptions des examens demandés sur PCV : recherche conjointe HPV/analyse cytologique, dépistage HPV seul ou analyse cytologique seule.

Notre étude a porté sur un échantillonnage local de patientes ayant consulté pour leur infection au VIH au CHRU de Tours, 70 pour le questionnaire et 48 pour l'analyse du suivi. Nous avons conscience que ceci n'est qu'une première approche et ce travail pourrait être étendu à l'ensemble des FVVIH de la cohorte du COREVIH (Coordination Régionale de la lutte contre l'infection due au VIH) Centre-Val de Loire. Ce travail présentait un biais de sélection puisque l'analyse du suivi s'est faite sur une population de femmes ayant bénéficié d'au moins un test HPV sur une période donnée. L'interrogation des bases de frottis du cabinet d'anatomopathologie « correspondant » aurait permis d'inclure d'autres femmes afin d'explorer leur suivi. Un autre axe de sélection aurait pu être l'analyse exhaustive de l'ensemble des suivis gynécologiques des femmes suivies au CHRU de Tours (base DOMEVIH (Dossier Médico-Épidémiologique du VIH) ; environ 440 FVVIH). Une des limites aurait été l'absence de données dans la base hospitalière concernant un éventuel suivi en ville (cabinet d'anatomopathologie via des préleveurs libéraux). De la même façon, lors du test du niveau de connaissance, nous avons sélectionné des femmes insérées dans le processus de soin au travers de la prise en charge du VIH, qui sont donc potentiellement plus sensibilisées aux problématiques d'IST, du fait de leur contact fréquent avec le corps médical.

Dans ce travail, l'analyse des suivis longitudinaux a permis de documenter les types d'HPV HR retrouvés chez 20 femmes dépistées positives parmi les 48 suivis. La littérature indique une forte prévalence des HPV HR non 16 non 18 (chez les femmes sans anomalie cytologique ou sans donnée de cytologie) avec un typage inconstamment documenté en lien avec des

techniques de détection hétérogène ne proposant pas systématiquement un typage précis des HPV HR. Le rapport Morlat cite également ce point en précisant que « (...) *dans 7 cas sur 10, ces lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sont dues à des HPV HR autres et moins oncogènes que l'HPV 16 (...)* » (Massad *et al.*, 2016). A l'inverse, des études retrouvent l'implication de l'HPV 16 dans les lésions cytologiques majeures comme en population générale (Melgaço *et al.*, 2011 ; Marchetti *et al.*, 2013). Une étude très récente s'est intéressée à la distribution des génotypes d'HPV sur des biopsies de LIEHG et de cancer du col chez 170 FVVIH en Europe. Parmi ceux les plus retrouvés : HPV16 (30%), HPV35 (16%), HPV58 (14,7%), HPV31 (13,5%), and HPV52 (11,7%) (Gilles *et al.*, 2022). Dans notre étude locale, le nombre d'infection par les HPV HR non 16 non 18 prédomine avec 35% de positifs dont 11 patientes sur 19 aux cytologies normales ou ASC-US. Les 4 patientes ayant eu des infections à HPV 16 ou 18 présentaient, quant à elles, des lésions cytologiques de type LIEBG ou LIEHG. Notons que ces HPV HR autres n'ont pas été typés dans notre étude : il pourrait être intéressant de le faire dans les perspectives de cette étude avec des techniques de génotypages plus pointues, séquençage par exemple ou technique multiplexe. La distribution des types d'HPV de la cohorte de femmes du COREVIH Centre-Val de Loire pourrait être une étude prospective à envisager.

Le niveau d'immunodépression lié au VIH est très largement mis en lien dans la littérature avec le risque de persistance de l'HPV et de progression des lésions. Notre analyse sur une courte période de 4 ans ne permettait pas d'évaluer ce lien car le temps est trop court pour observer l'évolution des lésions. Néanmoins, il a été possible d'observer que l'absence de contrôle par l'infection VIH (charge virale VIH détectable sous traitement) n'était pas en lien avec une anomalie cytologique majeure à un temps donné. En effet, sur 8 patientes avec une charge virale VIH détectable et quantifiable, 5 ont eu des anomalies cytologiques dont la sévérité était difficile à corréliser à la charge virale VIH. Une CV VIH d'environ 4 log cp/ml était associée respectivement chez 3 patientes à une cytologie ASC-US, LIEBG et LIEHG. Inversement une situation d'indétectabilité s'est présentée au moment d'une conisation pour LIEHG. Néanmoins, nous avons pu constater que la quasi-totalité des femmes du groupe ayant eu une colposcopie étaient lymphopéniques. Pour chacune d'entre elle, le dépistage associé du CCU était positif (anomalies à la cytologie ou test HPV positif). Dans les autres groupes, les proportions de patientes lymphopéniques étaient moindre avec des résultats associés de dépistage du CCU plus hétérogènes.

L'application des recommandations du rapport Morlat est inconstante au regard des historiques de suivis répertoriés dans ce travail. Généralement, la prise en charge d'une anomalie cytologique majeure est rapide, par la réalisation d'une colposcopie notamment. Cependant, le suivi post-thérapeutique est inégal, y compris pour des résultats de biologie identiques. Ce fut le cas de 2 patientes donc les colposcopies avec biopsies renseignaient la présence de LIEBG. L'une d'entre elle a bénéficié d'une cytologie et d'une colposcopie à 6 mois comme recommandé (Groupe 1 : P22). Par contre, l'autre patiente a eu un contrôle unique par colposcopie à 6 mois (Groupe 1 : P40).

Concernant la planification de prochains rendez-vous de contrôle après anomalie cytologique ou après une conisation, l'anticipation n'est pas systématique avec parfois absence de trace de rendez-vous : il y a donc à ce niveau un risque que ces femmes soient perdues de vue pour leur suivi gynécologique. Il est probable aussi que si la patiente comprend difficilement le français, elle n'ait pas intégré complètement la temporalité du prochain rendez-vous évoqué à l'oral par le soignant.

En dépistage primaire, le dépistage des HPV HR est fréquemment utilisé, bien que non préconisé (groupe 3, Annexe 5). En effet, la probabilité que le test soit positif est plus forte dans cette population. Occasionnellement, le « co-testing », non recommandé, est pratiqué. Ce fut le cas pour 2 patientes aux résultats normaux et pour 2 patientes en contrôle après conisation. Ce geste thérapeutique non anodin explique probablement, pour ces deux dernières patientes, que les deux analyses en suivi aient pu être faites d'emblée. D'après le rapport Morlat, le dépistage par cytologie reste la méthode de référence pour détecter des lésions précocement dans cette population particulière quel que soit l'âge. Ce type de suivi pourra rester en l'état ou être modifié selon l'actualisation très prochaine du rapport Morlat.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces diversités dans les pratiques de suivi. Les patientes interrogées *via* nos questionnaires étaient principalement originaires d'Afrique subsaharienne. Ceci est représentatif de la composition de la file active locale des FVVIH suivies au CHRU de Tours. Pour nombre d'entre elles, l'arrivée sur le territoire français s'est faite brutalement, et les contraintes de logement, de précarité ou encore la barrière de la langue font que le dépistage de l'infection à HPV n'est pas leur priorité. La même question pourrait se poser pour les autres IST (Chlamydia, Gonocoque etc.). Dans notre travail, la forte proportion de femmes n'ayant pas ou très peu de connaissances à ce sujet lors de la réponse au questionnaire (dont 86 % étaient

originaires d'Afrique) démontre que globalement elles ne sont pas atteintes par les campagnes de prévention. Les contraintes imposées par le rapport Morlat sont de plus très strictes avec des suivis à seulement un an d'intervalle. Ce dernier propose par exemple « *en cas de cytologie normale trois années consécutives (...) chez une patiente sous traitement antirétroviral avec une charge virale contrôlée et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, un suivi semblable à celui de la population générale avec une cytologie tous les trois ans* », ou encore « *Lorsque la cytologie montre la présence d'ASC-US (...) patiente avec plusieurs cytologies antérieures consécutives normales, charge virale VIH contrôlée et taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : une recherche des HPV HR est recommandée* ». Il paraît ainsi compliqué d'appliquer complètement tous ces items chez des patientes ayant déjà un intense suivi et de nombreux bilans en rapport avec leur infection par le VIH. Néanmoins, leur présence constante à ces rendez-vous médicaux pourrait être aussi une opportunité d'organiser un dépistage plus régulier pour le CCU. Les recommandations en population générale étant moins complexes, le clinicien semble parfois faire le choix d'un suivi simplifié dépendant de l'âge (groupe 3, Annexe 5).

Comme déjà évoqué précédemment, les FVVIH sont pour la plupart très assidues vis-à-vis de leur consultation avec leur infectiologue référent. Elles connaissent souvent bien les principes de bases du dépistage et du suivi du VIH. Elles en ont parfois entendu parler dans leur langue maternelle via les médias ou par les campagnes de prévention nationale depuis leur arrivée en France. En fonction de leur situation familiale, ce sujet a pu aussi être abordé avec les proches. Elles savent qu'un bon traitement et suivi est indispensable pour le maintien d'un état de santé correct. Quant au cancer du col, il est exclusivement féminin. Il est possible que le sujet soit moins facilement abordé vis-à-vis des proches, étant parfois peut-être « tabou ». Ce questionnaire était une vraie opportunité pour faire un état des lieux de leurs connaissances pendant la consultation dédiée au traitement et au suivi du VIH.

Ces rendez-vous réguliers pluriannuels pourraient être une véritable occasion pour aborder le cancer du col de l'utérus. Ce point d'échange pourrait être instauré de manière systématique dans les consultations d'éducation thérapeutique avec l'infirmière, par exemple, préalablement formée sur le sujet. L'objectif étant d'augmenter les connaissances pour une meilleure compréhension et adhésion. Dans notre étude nous avons montré que 51% des femmes ont un niveau de connaissance très faible voire absent. Les principales informées l'étaient par les médias mais les sources peuvent être très hétérogènes selon les sites ; il y aurait un intérêt à renforcer l'information par un échange avec un soignant. La distribution d'un flyer de

prévention en plusieurs langues, en lien avec le COREVIH, serait un point d'appui supplémentaire pour accroître leur information. Notons que les patientes ont déjà la possibilité de consulter de nombreuses plateformes d'information très intéressantes. Voici, ci-dessous, une liste non exhaustive de ce qui est déjà disponible :

- **La Plateforme Prévention Sida** avec un onglet dédié à l'HPV et une partie « Testez vos connaissances sur le HPV » : <https://preventionsida.org/fr/ressources/campagne-le-hpv/>



- **La plateforme Sida Info Service** propose une page dédiée aux HPV « Le HPV, c'est quoi ? ». Il s'agit ici d'une page explicative des particularités de l'infection HPV et des notions fondamentales à connaître pour une patiente VIH : <https://www.sida-info-service.org/hpv-papilloma-virus-humain/>



- **La plateforme du COREVIH Arc alpin** avec son onglet dédié aux « Autres IST » dont l'HPV : <https://www.alpesansida.fr/les-autres-ist/#hvpv>



- **La plateforme VIHclic** avec des fiches conseils pour les médecins sur l'HPV mais qui sont aussi accessibles aux patientes.



Favoriser l'information auprès de ces patientes est d'autant plus important que nous avons constaté que même si ces femmes ont pour la plupart des enfants en âge d'être vaccinés contre

l'HPV, un peu moins de 2/3 n'ont pas la notion de l'existence d'une vaccination. Elles n'y sont donc pas été assez sensibilisées par ce biais. Cependant, les connaissances devraient évoluer à ce sujet avec l'instauration d'un schéma vaccinal pour les garçons depuis 2019<sup>6</sup>. La population est ainsi amenée à comprendre que l'infection à papillomavirus n'est pas seulement impliquée chez les femmes.

Au-delà de ces échanges avec l'équipe pluridisciplinaire d'infectiologie, il pourrait être envisagé de proposer un auto-prélèvement pour dépistage HPV à ces patientes. Cet auto-prélèvement pourrait être fait en présence d'un professionnel de santé (guidé) ou au domicile par la patiente elle-même, laquelle renverrait le prélèvement par la poste. Les études APACHE citées précédemment ont œuvré pour prouver les très bons résultats de l'auto-prélèvement. Au total, 74% des patientes interrogées étaient favorables à cette méthode. Bien que nous n'ayons pas questionné les femmes non favorables, plusieurs explications sont retrouvées dans la littérature. Beaucoup expriment leur inquiétude vis-à-vis d'une moindre efficacité de l'auto-prélèvement ou ont peur de mal réaliser le geste et se sentent plus en confiance si le prélèvement est fait par un professionnel de santé avec pose du spéculum (Kohler *et al.*, 2019). Une autre raison mentionnée est la peur de se faire diagnostiquer un nouveau cancer ou une nouvelle maladie. Ce sentiment est assez singulier aux FVVIH car elles se réfèrent à leur expérience lors du diagnostic du VIH. Cependant, des points positifs de cette méthode de diagnostic sont soulignés par les patientes elles-mêmes : la flexibilité et la facilité en termes de temps, de douleurs et la possibilité de le faire en privé (Wong *et al.*, 2018). Une autre étude qualitative publiée en 2022 interrogeant 10 professionnels de santé et 39 FVVIH a constaté que les femmes étaient extrêmement réceptives au concept d'APV car elles connaissaient cette technique pour la prévention d'autres maladies (cancer colorectal, autres IST etc.). D'après les soignants, l'amélioration de la compréhension de ce test et du virus de l'HPV ainsi que la mise à disposition de lieux appropriés pour faire l'auto-prélèvement sont deux points indispensables pour augmenter l'adhésion au dépistage (Le *et al.*, 2022).

Cette étude locale met en lumière le manque de connaissances des femmes vivant avec le VIH vis-à-vis de l'HPV et du cancer du col de l'utérus. Lorsqu'un dépistage est proposé, elles adhèrent alors probablement de manière passive, ce qui peut renforcer quelque peu leur marginalisation et déresponsabilisation. De par les nombreuses pistes proposées dans ce travail,

---

<sup>6</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons)



mais aussi en s'appuyant sur des outils de sensibilisation déjà disponibles, l'objectif est de renforcer leur compréhension sur l'infection génitale par l'HPV pour renforcer leur adhésion au dépistage. Enfin, ce travail montre également la complexité d'application des recommandations de 2017 en tenant compte de paramètres immuno-virologiques strictes. Le prochain rapport Morlat apportera peut-être une simplification. Les axes et objectifs de ce travail très préliminaire pourraient être discutés et proposés pour une étude plus large en Centre-Val de Loire.

## **7. Références bibliographiques**

- Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, et al. Invasive Cervical Cancer Risk Among HIV-Infected Women: A North American Multicohort Collaboration Prospective Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Apr. 2013;62(4):405-13.
- Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, Incidence, and Type-Specific Persistence of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Women. *Journal of Infectious Diseases*. Sept. 2001;184(6):682-90.
- Anisimova E, Bartak P, Vlcek D, Hirsch I, Brichacek B, Vonka V. Presence and type specificity of papillomavirus antibodies demonstrable by immunoelectron microscopy tests in samples from patients with warts. *Journal of General Virology*. Febr 1990;71(2):419-22.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. May 2010;401(1):70-9.
- Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. *Épidémiologie de l'infection à VIH en France*. 2017;26(55).
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human Papillomavirus and Cervical Cancer-Burden and Assessment of Causality. *JNCI Monographs*. Jun. 2003;(31):3-13.
- Boudes M, Venard V, Routiot T, Buzzzi M, Maillot F. Prevalence and Distribution of HPV Genotypes in Immunosuppressed Patients in Lorraine Region. *Viruses*. Dec 2021;13(12):2454.
- Boyard J, Caille A, Brunet-Houdard S, Sengchanh-Vidal S, Giraudeau B, Marret H, et al. A Home-Mailed Versus General Practitioner-Delivered Vaginal Self-Sampling Kit for Cervical Cancer Screening: A Cluster Randomized Controlled Trial with a Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Women's Health*. Oct. 2022;31(10):1472-80.
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *Journal of Infectious Diseases*. Dec 2010;202(12):1789-99.
- Camargo M, Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Sánchez R, Pineda-Peña AC, Sussmann O, et al. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. *Tropical Medicine & International Health*. Nov 2018;23(11):1259-68.
- Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudde VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(6):505-26.

- Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. Nov 2006;20(18):2337-44.
- Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study: Cervical Cancer and Neoplasia in SHCS. *International Journal of Cancer*. Apr. 2016;138(7):1732-40.
- Da Silva BEB, de Lemos LMD, de Aragão Batista MV, Lima CA, Martins-Filho PR, Santos VS. Prevalence of human papillomavirus infection in Brazilian women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. Apr. 2022;20(4):611-20.
- De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*. Aug. 2017;141(4):664-70.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. Jun. 2004;324(1):17-27.
- Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. Fevr 2021;13(2):321.
- Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression: *AIDS*. Aug. 2000;14(12):1775-84.
- Deniset-Besseau A. Imagerie 3D résolue en temps pour l'aide au diagnostic médical : développement d'un système de microscopie de fluorescence multipoints sous excitation à deux photons. Thèse de doctorat. Université Paris Sud-Paris XI. 2008:160.
- Didelot-Rousseau MN, Nagot N, Costes-Martineau V, Vallès X, Ouedraogo A, Konate I, et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-1 infection in Burkina Faso. *British Journal of Cancer*. Aug. 2006;95(3):355-62.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*. Nov 2012;30:F55-70.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, & Wright JTC. Incidence of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women. *Jama*, 2000;283(8), 1031-1037.
- Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. Prevalence and Persistence of Cervical Human Papillomavirus Infection in HIV-Positive Women Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Jul. 2009;51(3):274-82.

- Freire MP, Pires D, Forjaz R, Sato S, Cotrim I, Stiepcich M, et al. Genital prevalence of HPV types and co-infection in men. *International Brazilian Journal of Urology*. Jan. 2014;40(1):67-71.
- Gilles C, Rozenberg S, Buxant F, Manigart Y, de Wind R, Houste KV, et al. HPV genotyping in biopsies of HSIL and invasive cervical cancers in women living with HIV: A cohort- and a nested -case control study. *Vaccine*. Nov 2022;40(50):7230-7.
- Goodsell DS, Burley SK. RCSB Protein Data Bank tools for 3D structure-guided cancer research: human papillomavirus (HPV) case study. *Oncogene*. Oct 2020;39(43):6623-32.
- Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *International Journal of Infectious Diseases*. Jan. 2009;13(1):72-80.
- Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, de Pinieux I, Dubois F, Trignol-Viguier N, et al. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: A cross-sectional study. *Gynecologic Oncology*. Aug. 2014;134(2):302-8.
- Haguenoer K, Boyard J, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Fontenay R, Marret H, ... & Giraudeau B. L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus: un essai randomisé en Indre-et-Loire. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire*. 2017; 2-3.
- Hull R, Mbele M, Makhafa T, Hicks C, Wang S, Reis R, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncology Letters*. Jun 2020;20(3):2058-74.
- IARC, OMS. Cervix uteri. *Global Cancer Observatory*. 2020.
- IARC. Human papillomaviruses: Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2007; 90: 670p.
- INCa. Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. *Cancer info*. Juin 2011.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS Global AIDS Update, 2022.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. End Inequalities. End Aids. *Global Aids Strategy 2021–2026*. 2021.
- Joshi S, Babu JM, Jayalakshmi D, Kulkarni V, Divate U, Muwonge R, et al. Human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-infected women in Maharashtra, India. *Vaccine*. Feb. 2014;32(9):1079-85.
- Keller MJ. Screening for Human Papillomavirus–Associated Cervical Disease in HIV-Infected Women. *Topics in Antiviral Medicine*. Nov 2016;23(4):142-5.
- Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D, Sasieni P, Cubie H, et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: An international cohort

- study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *International Journal of Cancer*. 2007;121(11):2484-91.
- Kohler RE, Elliott T, Monare B, Moshashane N, Ramontshonyana K, Chatterjee P, et al. HPV self-sampling acceptability and preferences among women living with HIV in Botswana. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Dec 2019;147(3):332-8.
- Le D, Coriolan Ciceron A, Jeon MJ, Gonzalez LI, Jordan JA, Bordon J, et al. Cervical Cancer Prevention and High-Risk HPV Self-Sampling Awareness and Acceptability among Women Living with HIV: A Qualitative Investigation from the Patients' and Providers' Perspectives. *Current Oncology*. Jan. 2022;29(2):516-33.
- Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. Mar 2018;32(6):795-808.
- Luque AE, Hitti J, Mwachari C, Lane C, Messing S, Cohn SE, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in HIV-1-infected women in Seattle, USA and Nairobi, Kenya: results from the Women's HIV Interdisciplinary Network (WHIN). *International Journal of Infectious Diseases*. Sept 2010;14(9):e810-4.
- Marchetti G, Comi L, Bini T, Rovati M, Bai F, Cassani B, et al. HPV Infection in a Cohort of HIV-Positive Men and Women: Prevalence of Oncogenic Genotypes and Predictors of Mucosal Damage at Genital and Oral Sites. *Journal of Sexually Transmitted Diseases*. Mar. 2013;2013:e915169.
- Massad LS, Xie X, Burk RD, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Mar. 2016;214(3):354.e1-6.
- Mbulawa ZZA, Marais DJ, Johnson LF, Coetzee D, Williamson AL. Impact of Human Immunodeficiency Virus on the Natural History of Human Papillomavirus Genital Infection in South African Men and Women. *The Journal of Infectious Diseases*. Jul. 2012;206(1):15-27.
- Mchome B, Linde DS, Manongi R, Waldstroem M, Iftner T, Wu C, et al. Incident detection of human papillomavirus – a prospective follow-up study among Tanzanian women with a focus on HIV status. *International Journal of Infectious Diseases*. Sept 2021;110:165-70.
- Melgaço FG, Rosa MLG, Augusto EF, Haimuri JGS, Jacintho C, Santos LS, et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from women living with human immunodeficiency virus. *Archives of Gynecology & Obstetrics*. Apr. 2011;283(4):809-17.
- Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, do Val ICC, Lannoy L, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. *Journal of Medical Virology*. Dec 2017;89(12):2217-23.
- Moodley JR, Constant D, Hoffman M, Salimo A, Allan B, Rybicki E, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and pre-cancerous lesions of the cervix in women

- initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. Dec. 2009;9(1):275.
- Monsonogo J. Prévention du cancer du col utérin (II): vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *La presse médicale*. 2007; 36(4), 640-666.
- Morlat P (Dir.). Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. *Cancers*. 2017: 55p.
- Moscicki A, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Adolescents. *Journal of Infectious Diseases*. Oct. 2004;190(8):1413-21.
- Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de Virologie Médicale*. 2ème Édition. Société Française de Microbiologie. 2019; 793p.
- Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology*. Oct. 2000;19(1-2):1-5.
- Okoye JO, Ofodile CA, Adeleke OK, Obioma O. Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiology & Health*. May 2021;43:e2021039.
- OMS. Profils de pays pour le cancer du col de l'utérus, Fiches par pays. 2021
- Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. Dec 2004;23(5):569-78.
- Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*. Jan. 2020;10:3116.
- Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *Journal of the National Cancer Institute*. Feb. 1999;91(3):226-36.
- Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. Apr. 2022;19:28.
- Parham GP, Sahasrabudhe VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM, et al. Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecologic Oncology*. Dec. 2006;103(3):1017-22.
- Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Flemming P, Stoll M, & Schmidt RE. Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for Cervical Cancer of Human Immunodeficiency Virus-Infected Women, 1990-1998. *Gynecologic oncology*, 1999 ;75(3), 427-431.
- Prendiville W, Davies P. HPV handbook. 1: Human papillomavirus and cervical cancer. 2004; 97p.

Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Fev. 2002;30(2):139-46.

Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nature Reviews Microbiology*. Apr. 2004;2(4):343-7.

Shrestha S, Sudenga SL, Smith JS, Bachmann LH, Wilson CM, Kempf MC. The impact of highly active antiretroviral therapy on prevalence and incidence of cervical human papillomavirus infections in HIV-positive adolescents. *BMC Infectious Diseases*. Dec. 2010;10(1):295.

Singh DK, Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Shi Q, Ngendahayo L, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in HIV-Infected and HIV-Uninfected Rwandan Women. *Journal of Infectious Diseases*. Jun. 2009;199(12):1851.

Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah AS & Dalal S. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2), e161-e169.

Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ & Wright JTC. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(19), 1343-1349.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. May 2021;71(3):209-49.

Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley&Sons. 2000; 145p.

Tagne Simo R, Kiafon FB, Nangue C, Goura AP, Ebune JL, Usani M C & Telefo PB. Influence of HIV infection on the distribution of high-risk HPV types among women with cervical precancerous lesions in Yaounde, Cameroon. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;110: 426-432.

Tartaglia E, Falasca K, Vecchiet J, Sabusco GP, Picciano G, Di Marco R, et al. Prevalence of HPV infection among HIV-positive and HIV-negative women in Central/Eastern Italy: Strategies of prevention. *Oncology Letters*. Dec. 2017;14(6):7629-35.

UNAIDS. HPV, HIV and cervical cancer: leveraging synergies to save women's lives. 2016. 44 p.

Wong JPH, Vahabi M, Miholjic J, Tan V, Owino M, Li ATW, et al. Knowledge of HPV/Cervical Cancer and Acceptability of HPV Self-Sampling among Women Living with HIV: A Scoping Review. *Current Oncology*. Feb. 2018;25(1):73-82.

Zeier MD, Botha MH, van der Merwe FH, Eshun-Wilson I, van Schalkwyk M, la Grange M, et al. Progression and Persistence of Low-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions

in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. Journal of Lower Genital Tract Disease. Jul. 2012;16(3):243-50.

### **Sites Internet:**

Cancer Tomorrow - IARC. [Consulté le 20 dec 2022]. Disponible sur:

[https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?sexes=2&single\\_unit=500000&types=1](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?sexes=2&single_unit=500000&types=1)

Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. [Consulté le 18 oct 2022]. Disponible sur:

<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=2>

Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Haute Autorité de Santé. [Consulté le 7 sept 2022]. Disponible sur:

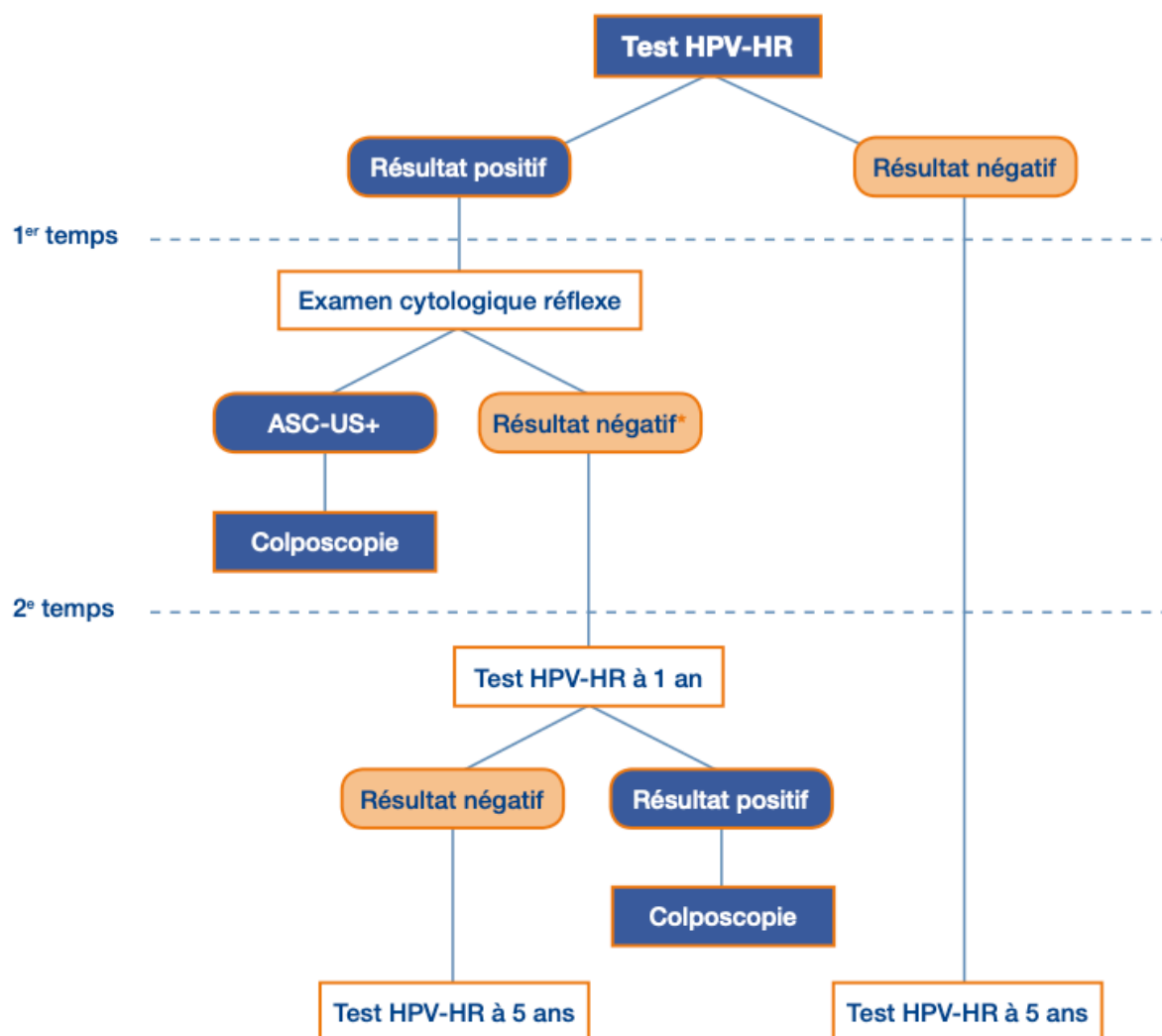
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67)

Consolidated guidelines on HIV: prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (2021) [Consulté le 17 déc 2022]. Disponible sur:

<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>



**Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU**



\* résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne

**Annexe 1.** Recommandations HAS 2019 pour le dépistage du CCU chez les femmes de 30 à 65 ans



Pays	N°	Référence et lieu	Période d'étude	Type d'étude	Age médian/moyen	Taille échantillon (FVVIH)	Prévalence globale infection HPV (tous types)	Prévalence infection HPV HR	Cytologie associée à la prévalence d'HPV-HR	HPV HR les plus prévalents
ETATS-UNIS	1	Sun <i>et al.</i> , 1997 (New York City)	1991-1993	Cohorte	35 (moyen)	220	56%	- HPV associés au 16 (16, 31, 33, 35, 38) : <b>15%</b> - HPV associés au 18 (18, 45) : <b>7%</b>	SA	ND
	2	Palefsky <i>et al.</i> , 1999 (Bronx, Brooklyn, Chicago, Los Angeles, San Francisco, Washington)	1994- 1995	Transversale (au sein de la cohorte WIHS)	ND (Travail par tranche d'âge)	1778	63%	<b>44,5%</b> *	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les types d'HPV sont représentés</li> <li>Pas de différence de génotypes entre les FVVIH et les femmes séronégatives</li> <li>Néanmoins, chez les FVVIH, certains HPV oncogènes du groupe 1 et 2A selon l'iARC étaient significativement plus fréquents quand diminution du taux de lymphocytes CD4 : 18, 45, 51, 56, 59, 68</li> </ul>
	3	Ellerbrock <i>et al.</i> , 2000 (New York City)	1991- 1996	Cohorte prospective	ND	264	54%	<b>31%</b> *	SA	ND
	4	Ahdieh <i>et al.</i> , 2001 (Baltimore, Bronx, Providence, Detroit)	1993-1995	Cohorte prospective	34,6 (médian)	871	73,4%	<b>ND</b>	ND	HPV HR « Autres » > 16 et 18
AFRIQUE	5	Didelot-Rousseau <i>et al.</i> , 2006 (Burkina Faso)	2003- 2004	Étude transversale nichée dans une cohorte	ND	126	87%	<b>71% (au moins 1)</b>	Toutes cytologies confondues	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>HIV + et – confondus</u> : 52 &gt;35 &gt;58 &gt;51 &gt; 16 &gt; 31 &gt; 53 &gt;18.</li> <li>22 % des HIV avaient une infection par HPV 16 et/ou 18.</li> </ul>

	<b>6</b>	Parham <i>et al.</i> , 2006 (Zambie)	2004	Transversale	36 (médian)	150	ND	<b>85,3%</b>	Toutes cytologies confondues	ND
	<b>7</b>	Singh <i>et al.</i> , 2009 (Rwanda)	2005	Cohorte prospective	34 (médian)	647	69%	<b>46 % (au moins 1)</b>	Toutes cytologies confondues	• HPV HR « autres » >16>18
	<b>8</b>	Moodley <i>et al.</i> , 2009 (Cape Town)	2007	Transversale	31 (médian)	109	ND (Focus sur les HR)	<b>79%</b>	Toutes cytologies confondues	HPV HR 66>58>53,45>16>18
	<b>9</b>	Tagne Simo <i>et al.</i> , 2021 (Cameroun)	2015- 2019	Transversale	NA	102	ND (Focus sur les HR : 16,18,33,35)	<b>100%</b>	Critère d'inclusion : Femmes avec anomalies cytologiques	HPV HR 33>45>16>18
	<b>10</b>	Mchome <i>et al.</i> , 2021 (Tanzanie)	2015- 2016	Cohorte Prospective	ND (travail par tranche d'âge)	2767	ND (Focus sur les HR)	<b>75,2 pour 1000 personnes- années</b>	ND	HPV HR 52, 16 > 56 > 45, 58
<b>BRESIL</b>	<b>11</b>	Grinsztejn <i>et al.</i> , 2009 (Rio de Janeiro)	1996- 2006	Cohorte prospective	36,3 (moyen)	634	48%	<b>40%</b>	ND	HPV HR 68> 58 > 39 >16> 18
	<b>12</b>	Melgaço <i>et al.</i> , 2011 (Rio de Janeiro)	2003-2005	Transversale	32,2 (moyen)	140	60%	<b>40,9%</b>	SA ou inflammatoire	HPV HR 16 >53>58
	<b>13</b>	Miranda <i>et al.</i> , 2017 (9 états)	2015	Transversale	39 (médian)	802	NA (Focus sur les HR)	<b>24,9%</b>	SA	HPV HR « autres » >16>18
<b>EUROPE</b>	<b>14</b>	Petry <i>et al.</i> , 1999 <b>ALLEMAGNE</b>	1990-1998	Cohorte	32,5 (moyen)	138	ND	<b>29%</b>	Toutes cytologies confondues	ND
	<b>15</b>	Delmas <i>et al.</i> , 2000 <b>(12 villes)</b>	1993- 1998	Cohorte prospective	31 (médian)	467	56,2%	<b>ND</b>	Toutes cytologies confondues	ND
	<b>16</b>	Marchetti, <i>et al.</i> , 2013 <b>MILAN</b>	2009- 2011	Cohorte	NA (42 ans mais hommes et	97	58%	<b>37%</b>	Toutes cytologies confondues	HPV HR 16> 52,31> 53,58> 33,35> 18

	17	Tartaglia <i>et al.</i> , 2017 <b>ITALIE</b>	2015	Transversale	femmes confondus) 42,8 (moyen)	50	48%	<b>40%</b>	ND	HPV HR 16>31>18> « autres »
	18	Boudes <i>et al.</i> , 2021 <b>FRANCE</b>	2014-2020	Cohorte	NA (44,2 ans mais HIV + et HIV- confondus)	29	86,2%	<b>51,7%</b>	Toutes cytologies confondues	HPV HR 61>52,16> « autres »
<b>INDE</b>	19	Joshi <i>et al.</i> , 2014 (Pune)	2010- 2011	Transversale	34,9 (moyen)	1109	44,8%	<b>37,6%</b>	SA	HPV HR 31>16>18>33>56>68a>5 1>58>59>52>35>39
<b>INTER-PAYS/ VILLES</b>	20	Kitchener, <i>et al.</i> , 2007 <b>DUBLIN EDINBURG LONDRES MILAN PARIS WARSAW CAPE TOWN</b>	Avr. 2000- Avr.2003	Cohortes prospectives internationales multicentres	33 (médian)	1537	ND  (Focus sur les HR)	<b>35%</b>	SA	ND
	21	Luque <i>et al.</i> , 2010 <b>SEATTLE NAIROBI</b>	ND	Transversale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seattle : 38,3 (moyen)</li> <li>Nairobi : 32,7 (moyen)</li> </ul>	84	26% à Seattle 22% à Nairobi	<b>Seattle : 17% Nairobi : 18%</b>	Toutes cytologies confondues	Pour les 2 : HPV HR « autres » > 16,18

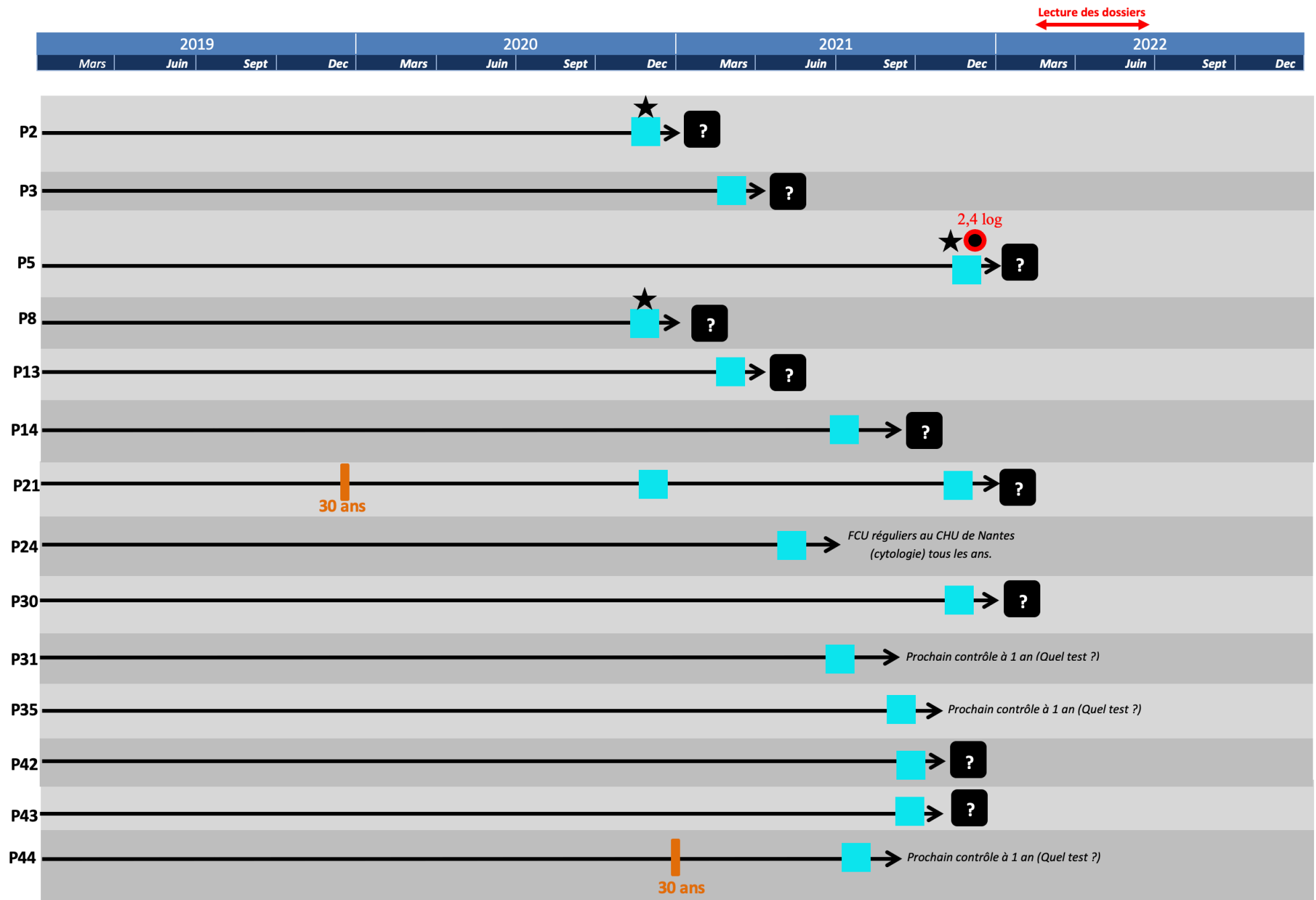
**Annexe 3.** Tableau de synthèse bibliographique des données de prévalence mondiale de l'infection génitale à HPV chez les FVVIH (études transversales et de cohortes)

Pays	N°	Référence et lieu	Période d'étude	Type d'étude	Age médian/moyen	Taille de l'échantillon (FVVIH)	Prévalence globale de l'infection à HPV (tous types)	Prévalence de l'infection à HPV HR	Cytologie associée à la prévalence d'HPV-HR	HPV HR les plus prévalent
AFRIQUE	22	Okoye <i>et al.</i> , 2021 (Afrique Subsaharienne)	1999-2018	Revue de littérature : 11 études transversales et 6 cohortes	36,2 (moyen)	5341	53,6	-Études transversales (HIV+/HIV-) : <b>30,2%</b> -Cohortes (HIV+): <b>65,5%</b>	ND	• HPV HR 16>52>53>35>66>18..
BRESIL	23	Da Silva <i>et al.</i> , 2022	Articles antérieurs à déc. 2020	Méta analyse (37 études incluses)	ND	8436	62%	<b>44%</b>	SA	• Grande variété des HPV HR mais HPV 16 et 58 ont été les plus retrouvés
MULTI-CENTRIQUE	24	Clifford <i>et al.</i> , 2006 <b>AMERIQUE</b> <b>AFRIQUE</b> <b>ASIE</b> <b>EUROPE</b>	Janv.1989-Juin 2005	Méta analyse	ND	5578	36,3% (Cytologie normale)	<b>ND</b>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Femmes sans anomalie cytologique</b> : 16&gt;58&gt;18&gt;52&gt;31, 33.</li> <li>• L'HPV 16 <b>ne prédomine pas</b> chez les FVVIH dans la même mesure que pour la population générale.</li> <li>• Les FVVIH avec des LIEHG étaient significativement moins infectées par l'HPV16 et de manière concomitante plus infectées par des HPV HR autres que le 16 (comparativement à la population générale). Par exemple par l'HPV 18,51,52.</li> </ul>

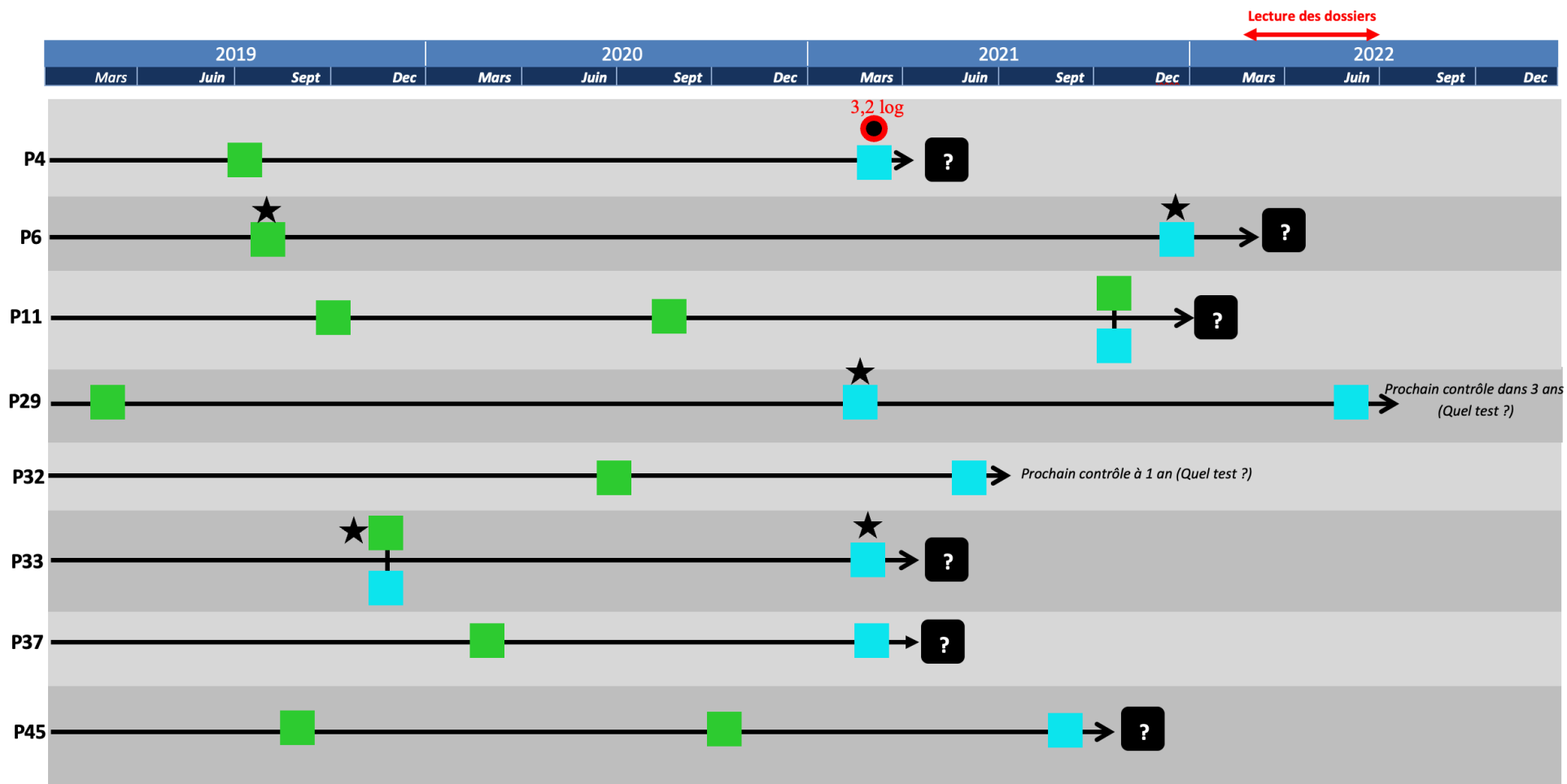
**Annexe 4.** Tableau de synthèse bibliographique des données de prévalence mondiale de l'infection génitale à HPV chez les FVVIH (méta-analyses et revues de littératures)

Notes pour les annexes 3 et 4 :

- ND = Non disponible
- SA = Sans anomalie cytologique
- \* : Prévalence de l'HPV HR calculée à partir des données de l'article car non disponible immédiatement
- Les HPV-HR recherchés correspondent aux groupes 1 et 2A selon l'IARC dans la plupart des articles
- WIHS = Women's interagency HIV Study = cohorte prospective de 2056 FVVIH et 569 femmes séronégatives au sein de 6 sites aux US.

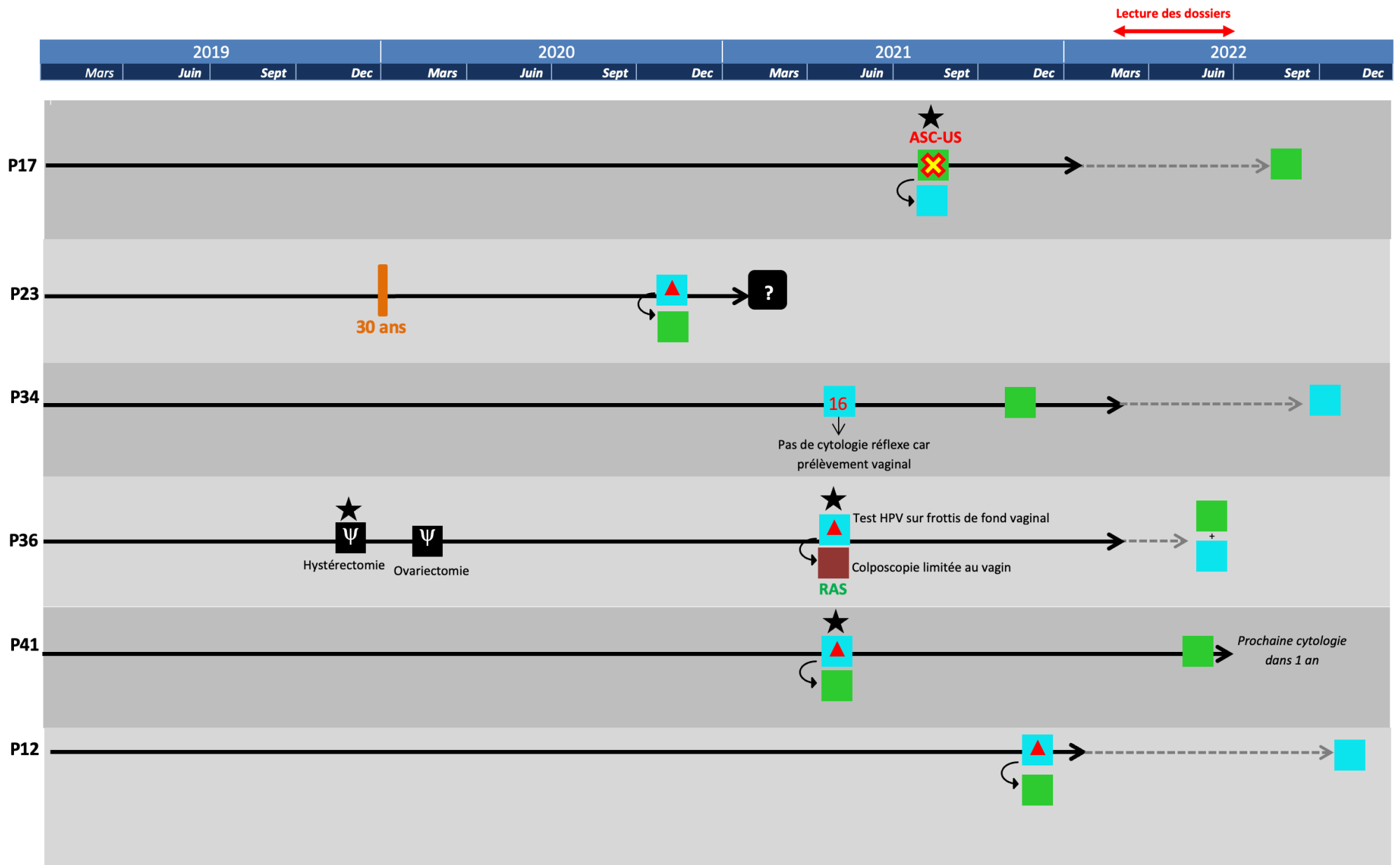


Annexe 5. Femmes suivies par dépistage HPV uniquement (groupe 3)

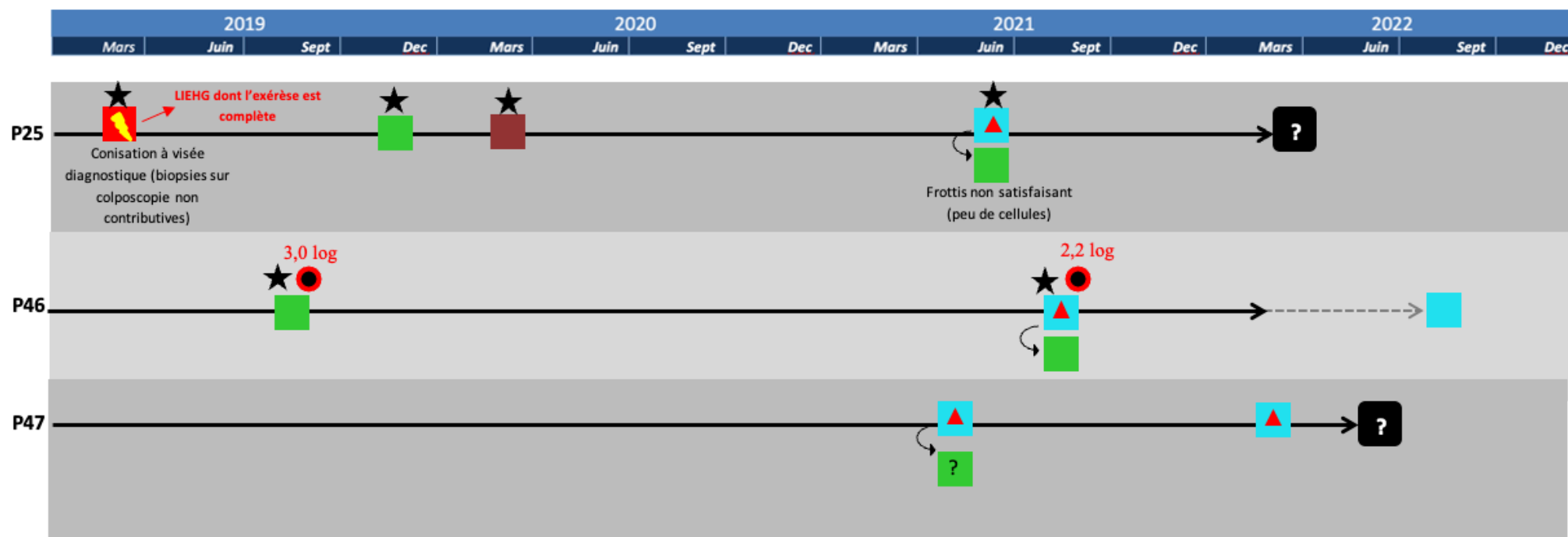


**Annexe 6.** Femmes suivies par dépistage HPV et/ou cytologie (groupe 4)





Annexe 7. Cas particuliers, hors classement (groupe 5)






















## Annexe 7. Suite

La prise en charge des patientes restantes du groupe 5 (non citées précédemment) est analysée au cas par cas :

- **P17** : la patiente n'avait aucun suivi gynécologique. Le dépistage par cytologie initiale était adapté, néanmoins du fait de la lymphopénie associée il aurait été recommandé de réaliser une colposcopie et non un test HPV réflexe.
- **P34** : Un prélèvement vaginal a été effectué retrouvant un HPV 16. La patiente a alors été re-convoquée pour un examen cytologique. Cette pratique se rapproche de ce qui est préconisé dans la HAS 2019 en population générale chez les femmes sous dépistées ou à risques. Néanmoins, le test HPV programmé un an après n'est pas adéquat, une cytologie aurait été indiquée.
- **P36** : Cette femme a subi une hystérectomie et ovariectomie. Dans ce type de situation, le rapport Morlat conseille un suivi par cytologie vaginale au même rythme que les cytologies cervicales du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau. C'est pourtant un test HPV qui a été fait en première instance un an après l'opération.
- **P25** : La patiente a eu en 2018 une analyse cytologique sur PCV retrouvant des LIEBG. Il s'en est suivi une colposcopie avec biopsies mais les anatomopathologistes ont constaté un matériel peu contributif. Une conisation à visée diagnostique a donc été envisagée qui a révélée des lésions de CIN 3 dont l'exérèse était complète. Un an après la patiente a eu uniquement un PCV pour analyse cytologique (contre une cytologie plus colposcopie avec biopsies normalement recommandés à 6 mois)

## Légende des Annexes 5 à 7

	Test HPV normal
	Test HPV positif avec présence d'HPV HR non 16 non 18
	Présence d'un HPV HR 16
	Cytologie normale sur PCV
	Anomalie de la cytologie sur PCV
	Colposcopie SANS biopsie
	Colposcopie AVEC biopsies
	Pas de prochain suivi programmé
	Prochaine cytologie à réaliser
	Prochain test HPV à réaliser
<b>RAS</b>	Biopsies normales (faites pendant la colposcopie)
	Conisation
	Antécédent de conisation
	Frottis perdu
	Hystérectomie et/ou ovariectomie
	Charge virale VIH détectable quantifiable ( $\geq 1,6$ log copies/ml)
<b>P.</b>	Numéro administré à chaque patiente pour garantir l'anonymat
	Résultat de la cytologie non présent dans le DPP
	La patiente ne s'est pas présentée au rdv programmé pour réalisation d'un test HPV
	Taux de lymphocytes CD4 $< 500/\text{mm}^3$ (seuil de 500 fixé par le rapport Morlat)
	Dépistage combiné par analyse cytologique et dépistage HPV d'emblée (ou « co-testing »)
	

Remarque : Il n'a pas été possible d'établir une ligne de temps pour la patiente P10, car suite à une colpohystérectomie et une annexectomie, la patiente est suivie au CHU d'Angers.

sante/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvellerecommandation-importante-pour-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-avant-l-initiation-du-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante). Quant au **lenalinomide**, les résultats de l'essai ANRS145 LENA-KAP réalisés chez 12 patients en échec de chimiothérapie confirment l'insuffisance de cette molécule dans cette indication (151).

### 5. Les thérapies ciblées

Le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, a été évalué à la dose de 15 mg/kg dans le cadre d'un essai de phase II portant sur 17 patients dont 13 avaient une MK étendue (152). Sur les 16 patients analysables, le taux de réponse (réponse complète + partielle) était de 31 % (IC95 % CI : 11 % à 58,7 %). Les résultats d'essais avec d'autres molécules de cette classe restent à ce jour décevants tant en terme d'efficacité que de tolérance (sorafenib, antiangiogénique inhibiteur de la tyrosine kinase) (153).

### 6. Les traitements locaux

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un onco-dermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intra-lésionnelle (0,1 ml/0,5 cm<sup>2</sup> d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine ou bléomycine après anesthésie locale, administrée toutes les 4 à 5 semaines) ou acide rétinoïque en gel topique ou radiothérapie.

## Le cancer du col utérin

### Histoire naturelle de l'infection à HPV et des lésions cervicales malpighiennes intraépithéliales de haut grade

L'infection par les papillomavirus humains (HPV), et en particulier par des HPV à haut risque (HPV HR) responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus, est fréquente chez les FVVIH (154). De façon significative, en comparaison avec la population générale, le taux de clairance est plus bas et la persistance au-delà de 30 ans est plus élevée (155). L'infection par les HPV HR est fréquente chez les adolescentes infectées par le VIH et le risque de progression des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade est plus élevé chez elles que dans la population générale (156, 157).

Les caractéristiques de cette infection expliquent la fréquence des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (regroupant les lésions précancéreuses anciennement dénommées CIN2 et CIN3), chez ces femmes (158), lésions dont l'incidence est fortement corrélée au déficit immunitaire (158, 159), ainsi qu'à la présence de certains génotypes d'HPV HR dans le col (154, 160, 161). Cependant, dans 7 cas sur 10, ces lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sont dues à des HPV HR autres et moins oncogènes que l'HPV 16, alors que celui-ci est majoritaire en population générale (161). Cette prédominance de HPV HR moins oncogènes que HPV16 dans les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade pourrait expliquer en partie le risque moins élevé qu'attendu de transformation de ces lésions en cancer du col. La ménopause pourrait être un facteur de survenue d'anomalies de la cytologie cervico-utérine (162).

(Note : le frottis désigne l'acte de prélèvement à partir duquel différents examens peuvent être pratiqués, notamment l'examen cytologique. Conformément à la nouvelle terminologie appliquée en France (Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations professionnelles INCA 2016), le terme « frottis » sera remplacé par « cytologie cervico-utérine ».

Les données récentes de la littérature montrent que chez les FVVIH,

- **En l'absence d'antécédent de cytologie cervico-utérine anormale,**
  - **Le risque de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade est semblable à celui de la population générale après 3 cytologies cervico-utérine normales à un an d'écart** (163), **ou en cas de cytologie cervico-utérine normale et d'absence d'infection par les HPV HR** (160). Ceci suggère la possibilité d'alléger le dépistage du cancer du col, qui recommandait une cytologie cervico-utérine annuelle chez ces femmes.
  - **L'infection par HPV 16**, alors que la cytologie cervico-utérine est normale, multiplie par quatre le risque de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade à cinq ans par rapport à une infection par un autre HPV HR chez des femmes à cytologie cervico-utérine normale (154).
- **En cas d'antécédent de lésion malpighienne intra-épithéliale du col,**
  - l'incidence des cancers du col est 10 fois plus élevée que chez des femmes n'ayant jamais eu de cytologie cervico-utérine anormale, et ceci indépendamment du statut VIH (164).

### Dépistage du cancer du col

En France, dans la population générale, le dépistage du cancer du col est préconisé tous les trois ans de 25 à 65 ans et réalisé par cytologie cervico-utérine. Le test HPV n'est recommandé ni seul ni en association avec la cytologie pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus (165).

Chez les FVVIH, le dépistage du cancer du col sera effectué lors de la découverte de la séropositivité, indépendamment de l'âge de la patiente et de la date de la dernière cytologie cervico-utérine. Pour les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col sera initié dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle. L'augmentation de la durée de vie des FVVIH et la persistance de l'infection HPV justifient que ce dépistage soit poursuivi au-delà de 65 ans. La cytologie cervico-utérine est un bon outil de dépistage, et **il n'y a pas lieu d'y associer une colposcopie systématique sauf en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 <200/mm<sup>3</sup>)**. La persistance de l'infection HPV très fréquente chez les FVVIH rend la recherche systématique d'une infection HPV comme outil de dépistage peu discriminante dans cette population.

Alors que les recommandations antérieures préconisaient la réalisation annuelle d'une cytologie, les données récentes de la littérature permettent d'envisager un allègement de la surveillance **en cas de cytologie normale trois années consécutives** et de proposer, **chez une patiente sous traitement antirétroviral avec une charge virale VIH contrôlée et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>**, un suivi semblable à celui de la population générale avec une **cytologie tous les trois ans** (Cf. figure 2 : Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial).

Les femmes ayant reçu un vaccin HPV (Gardasil®, Cervarix®) devront faire des cytologies de dépistage au même rythme que les femmes non vaccinées car, comme en population générale, la vaccination HPV ne dispense pas du dépistage du cancer du col.

#### **Recommandations pour le dépistage du cancer du col**

Il est recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :

- un **dépistage par cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité**
- Le rythme de dépistage sera établi au cas par cas comme suit :
  - ✓ **Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale**
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ **Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.**
- Chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col doit débuter dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle
- Le dépistage du cancer du col doit être poursuivi au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH
- les **recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes**:
  - ✓ une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPV HR et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit d'emblée conduire à la réalisation d'une colposcopie (Cf. figure 2);
  - ✓ une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie.

### Conduite diagnostique en cas de cytologie cervico-utérine anormale

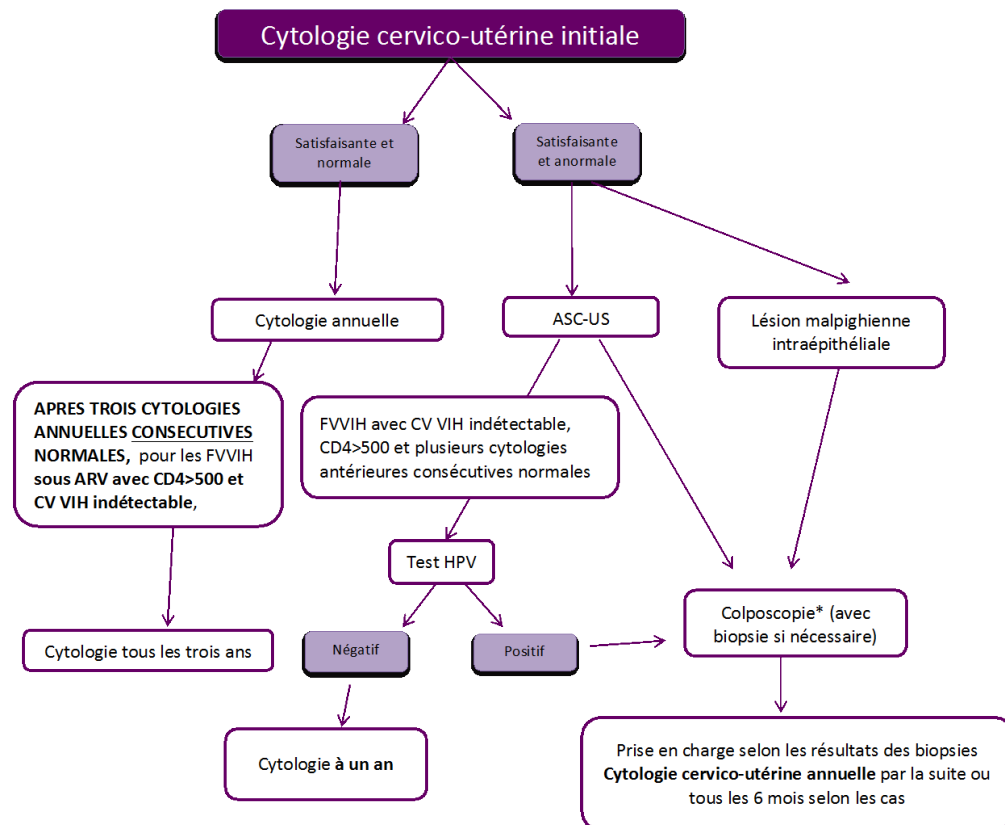
- **Lorsque la cytologie montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US)** (Cf. figure 2),
  - Patiente avec plusieurs cytologies antérieures consécutives normales, charge virale VIH contrôlée et taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : une recherche des HPV HR est recommandée. Si la recherche d'HPV est négative, la cytologie cervico utérine sera contrôlée à 12 mois. Si la recherche d'HPV est positive, une colposcopie est recommandée compte tenu du risque plus élevé de développement d'une lésion (166).
  - Dans les autres situations, une colposcopie d'emblée est recommandée.
- **En cas de cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), ou de haut grade (HSIL)**, une colposcopie doit être systématiquement réalisée (Cf. figure 2). La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit

comprendre un examen minutieux de la vulve, du vagin et de la marge anale à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

- **Devant une lésion du col utérin confirmée histologiquement, le grade de la lésion définit l'attitude thérapeutique :**
  - lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (anciennement CIN 1) : surveillance à type de cytologie et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la colposcopie qui impose une biopsie immédiate)
  - lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (anciennement CIN 2 et 3) : prise en charge thérapeutique. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri), permettant la confirmation de la lésion sur la pièce de conisation seront préférées aux méthodes de destruction.

***L'existence d'une lésion du col étant un facteur de risque de lésion anale (Cf. infra), on proposera un examen du canal anal (77).***

**Figure 2 :** Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial



\*Colposcopie systématique chez les FVVIH avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

**Modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade**

Les modalités de surveillance post-thérapeutique doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (> 50 %). Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle à 6 mois (cytologie plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 à 12 mois en fonction des résultats. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récurrence après conisation.

**Après hystérectomie, la surveillance comporte des cytologies vaginales** effectués au même rythme que les cytologies cervicales du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

**Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin**

En cas de carcinome malpighien micro-invasif du col, dont l'invasion est < 3 mm et sans embol lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est suffisante. En présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes (167).

**Vaccination anti-HPV et cancer du col**

La place de la vaccination HPV dans la prévention du cancer du col chez les FVVIH n'est pas clairement définie car il n'existe pas à ce jour de données d'efficacité clinique. Cependant de nombreuses études ont évalué l'immunogénicité des vaccins bi- et quadrivalents, CERVARIX® et GARDASIL® ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)). Chez les adolescentes vivant avec le VIH, cette vaccination peut être proposée dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans). L'absence de données d'immunogénicité avec seulement deux injections fera préférer le schéma vaccinal à trois doses. Aucune étude d'efficacité ou d'immunogénicité n'a été réalisée avec le vaccin 9-valent, prochainement distribué en France, GARDASIL 9®. Une étude de la distribution des génotypes d'HPV détectés chez des FVVIH en Europe montre que les génotypes inclus dans le GARDASIL® et dans le GARDASIL 9® sont détectés chez respectivement 27 % et 79 % de celles qui ont des anomalies au frottis, quel que soit leur grade. La protection offerte par le GARDASIL 9® serait donc d'environ 80 % contre seulement 30 % par le GARDASIL® (168). Le bénéfice attendu vis-à-vis de la vaccination par GARDASIL 9® paraît supérieur à celui du vaccin GARDASIL®, c'est pourquoi le HCSP recommande la vaccination par le GARDASIL 9® des personnes immunodéprimées (169).

**Vaccination HPV**

• **Chez les jeunes filles :**

- la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 2, 6 mois) en fonction de l'AMM des vaccins GARDASIL®, GARDASIL 9®.

- Dans la mesure où le vaccin CERVARIX® ne permet pas une prévention des lésions condylomateuses, le groupe d'experts recommande de préférer les autres vaccins.

- Le dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine doit être maintenue selon les modalités définies pour les FVVIH.

• **Chez les garçons infectés par le VIH,** le groupe d'experts recommande la vaccination à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® avec un schéma à trois doses en fonction de l'AMM du vaccin (0, 2, 6 mois). Le rattrapage pourra être étendu jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH.

• **Le groupe recommande que les conditions d'accès à la vaccination anti-HPV soient relayées plus fortement par les CEGGID.**

• **Le groupe rappelle que le dépistage des lésions anogénitales doit être maintenu chez les sujets qui ont bénéficié d'une vaccination HPV.**

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) CHAUMONT Romane

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21910742

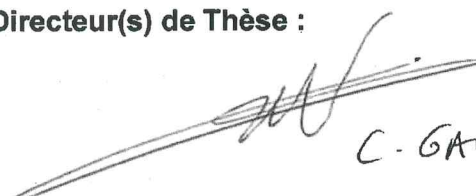
N° Thèse : 16

Nom et Prénom : CHAUMONT Romane

Sujet : Etat des lieux de la prévention du cancer du col de l'utérus et niveaux de  
connaissance chez des femmes vivant avec le VIH suivies au CHRU de Tours

Tours, le : 25/04/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

  
C. GAUDY GRAFFIN

**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant CHAUMONT Romane

N° 16

#### TITRE DE LA THÈSE

**État des lieux de la prévention du cancer du col de l'utérus et niveaux de connaissance chez des femmes vivant avec le VIH suivies au CHRU de Tours**

#### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les femmes vivant avec le VIH (FVVIH) ont 4 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du col de l'utérus (CCU) qu'une femme en population générale. L'immunodépression induite par le VIH est à l'origine d'une augmentation de la persistance des Papillomavirus (HPV) à Haut risque oncogène (HR). Le dépistage de cette infection est d'autant plus indispensable que la majorité des FVVIH viennent d'Afrique subsaharienne, vivent isolées, dans des conditions précaires. Dans ce contexte, le dépistage de cette Infection Sexuellement Transmissible (IST) n'est pas la priorité et elles sont donc à risque de formes graves. Une étude bibliographique de la prévalence à l'échelon mondial des HPV-HR chez les FVVIH et une revue de la littérature sur le sujet fait l'objet de la première partie de ce travail. Puis, un état des lieux concernant les modalités de prévention et de suivi du cancer du col de l'utérus a été réalisé localement, au CHRU de Tours. Une analyse des connaissances de consultantes (FVVIH) sur l'infection génitale par l'HPV a également été pratiquée. L'adéquation aux recommandations nationales en vigueur a pu être étudiée chez 48 femmes recrutées de septembre 2019 à février 2022. Lorsqu'il y a une anomalie cytologique justifiant la réalisation d'une colposcopie, la prise en charge est rapide et efficace. Cependant, les contrôles post-conisation sont pratiqués de manière moins systématiques. Pour les autres patientes, le test HPV est fréquemment utilisé en diagnostic primaire bien que non préconisé. Les pratiques se rapprochent dans la majorité des cas du dépistage en population en générale. Des interrogatoires ont été menés chez 70 femmes lors des consultations d'éducation thérapeutique. Le questionnaire portait notamment sur l'HPV et sa pathogénicité, leurs habitudes de dépistage du CCU et leur acceptation de l'auto-prélèvement vaginal. Au total, 73% étaient originaires d'Afrique dont 96 % d'Afrique subsaharienne. Parmi elles, 61% n'avaient pas ou très peu de notions au sujet du papillomavirus. L'envoi d'un kit d'auto-prélèvement à domicile ou l'intégration systématique d'un dialogue autour du dépistage du cancer du col en consultation de suivi de l'infection par le VIH, semblent être des axes intéressants de travail pour augmenter le dépistage du cancer du col dans ces populations particulières et pour amplifier notablement le niveau de connaissance sur cette IST.

**MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY**

Papillomavirus, Cancer du col de l'utérus, VIH, dépistage, suivi, connaissances

#### JURY

Président : Pr Lanotte Philippe, PU-PH, Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène hospitalière, CHRU Tours, Pharmacien

Directrice : Pr Gaudy-Graffin, PU-PH, Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène hospitalière, CHRU Tours, Pharmacien

Examineur : Dr Maakaroun-Vermeesse Zoha, PH, Service de médecine interne et maladies infectieuses, CHRU Tours, Médecin

Examineur : Dr Trignol-Viguière Nathalie, PH, Service de Gynécologie, CHRU Tours, Médecin

Examineur : Dr Sengchanh-Vidal Somany, Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers, Centre-Val de Loire, Médecin

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE** 31 Mars 2023 – Faculté de Médecine Tours