



**HAL**  
open science

**Papillomavirus humains et anomalies des frottis cervico-utérins en Martinique : intérêt dans le cadre du dépistage des lésions du col utérin et de la vaccination, en pratique de médecine de ville (HPVMEDVILVAC)**

Maeva Marie-Magdeleine

► **To cite this version:**

Maeva Marie-Magdeleine. Papillomavirus humains et anomalies des frottis cervico-utérins en Martinique : intérêt dans le cadre du dépistage des lésions du col utérin et de la vaccination, en pratique de médecine de ville (HPVMEDVILVAC). Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01759777

**HAL Id: dumas-01759777**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01759777>**

Submitted on 5 Apr 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
2017

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N°2017ANTI0234

**PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ET ANOMALIES DES  
FROTTIS CERVICO-UTERINS EN MARTINIQUE :  
Intérêt dans le cadre du dépistage des lésions du col utérin  
et de la vaccination, en pratique de médecine de ville  
(HPVMEDVILVAC)**

---

---

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
Des Antilles

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 6 Novembre 2017

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**MARIE-MAGDELEINE Maeva**

Examineurs de la thèse : M le Professeur André CABIE (Président)  
M le Professeur Patrick BOURGUET (Membre du jury)  
M le Professeur Vincent MOLINIE (Directeur)  
Mme le Docteur Fatiha NAJIOULLAH (Membre du jury)  
M le Docteur Christian DERANCOURT (Membre du jury)  
M le Docteur Alain LEOTURE (Membre du jury, MSU)  
M le Docteur Thierry DEBLAY (Membre du jury, ex-MSU)



Président de l'université des Antilles : Eustase JANKY  
 Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE  
 Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Bruno HOEN</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie et Cytologie Pathologiques</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b> (Suite)	
<b>Philippe DABADIE</b>	<b>Anesthésiologie/Réanimation</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Régis DUVAUFERRIER</b>	<b>Radiologie et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE
<b>Guillaume THIERY</b>	<b>Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Christian SAINTE-ROSE</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

<b>Professeurs Associés de Médecine Générale</b>	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes

<b>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

<b>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b>	
<b>Paul BANCEL</b>	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Daphné BORJA DE MOZOTA</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Louis DARCHE</b>	<b>Chirurgie Digestive et Viscérale</b> CHU de Martinique
<b>Benoit DE RIVOYRE</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Hassan DEBBAGH</b>	<b>Chirurgie thoracique</b> CHU de Martinique
<b>Nathalie DOURNON</b>	<b>Maladies infectieuses</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Paola GALLI-DARCHE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Martinique

<b>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux (Suite)</b>	
<b>Ali GHASSANI</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Natacha JACQUES-ROUSSEAU</b>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Julia MARY</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique
<b>Florence MOINET</b>	<b>Rhumatologie-médecine interne</b> CHU de Martinique
<b>Astrid MONFORT</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique
<b>Clément MOUREAUX</b>	<b>Urologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Cécile NABET</b>	<b>Parasitologie et Mycologie</b> CH « Andrée ROSEMON » de Cayenne
<b>Eric PARIS</b>	<b>Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Aurélie PIERRE-JUSTIN</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>Ana Maria SAJIN</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique
<b>Mathieu SEVERYNS</b>	<b>Chirurgie orthopédique</b> CHU de Martinique

<b>Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale</b>	
<b>Philippe CARRERE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet
<b>Axiane PLACIDE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Martinique / Cabinet
<b>Florence NIEMETZKI</b>	<b>Médecine Générale</b> CH « Andrée ROSEMON » de Cayenne/Cabinet

<b>Professeurs EMERITES</b>	
<b>Aimé CHARLES-NICOLAS</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b>
<b>Georges JEAN-BAPTISTE</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique
<b>Serge ARFI</b>	<b>Médecine interne</b> CHU de Martinique
<b>Josué MOUNSAMY</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet
<b>Bernard CARME</b>	<b>Parasitologie</b>

## **REMERCIEMENTS**

### ***A notre président de thèse :***

Monsieur le Professeur André CABIE, Chef du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de la Martinique (CHUM).

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de l'attention et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

### ***A notre directeur de thèse :***

Monsieur le Professeur Vincent MOLINIE, Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de la Martinique.

Merci d'avoir accepté de me confier cette étude, de l'avoir dirigée rigoureusement et vigoureusement, et pour vos précieux conseils, commentaires et encouragements.

### ***A notre jury de thèse :***

Monsieur le Professeur Patrick BOURGUET, Spécialiste en Médecine nucléaire au CHUM.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et pour votre présence.

Madame le Docteur Fatiha NAJIOULLAH, Spécialiste en Virologie au CHUM.

Merci pour l'intérêt que vous avez accordé à cette recherche, votre contribution, et pour votre présence.

Monsieur le Docteur Christian DERANCOURT, Spécialiste en Dermatologie et Méthodologiste Coordonnateur de l'Unité de Soutien Méthodologique à la DRCl (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) du CHUM.

Merci pour votre implication tout au long de la progression de ce travail, pour votre grande disponibilité, et pour vos conseils.

Monsieur le Docteur Alain LEOTURE, Spécialiste en Médecine générale, maître de stage universitaire.

Merci d'avoir partagé votre pédagogie avec moi lors d'un stage effectué au sein de votre cabinet. Merci aussi d'avoir accepté de juger ce travail, et pour votre présence.

Monsieur le Docteur Thierry DEBLAY, Spécialiste en Médecine générale, ancien maître de stage universitaire, médecin agréé.

Merci de m'avoir aiguillé avant le commencement de ce travail. Merci aussi pour votre soutien et tous vos conseils.

***A tout le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, particulièrement Madame Dominique CATHERINE :***

Merci pour votre accueil, votre enthousiasme, votre aide, et vos encouragements.

## **DEDICACES PERSONNELLES**

**A mon père et à ma mère**, deux modèles en ce qui concerne l'ascension et l'aboutissement professionnel, vous m'avez accompagné sans relâche sur tous les plans pendant ces longues années, empêchant le doute de s'installer les rares fois où j'ai eu envie d'abandonner. Je veux vous dire un grand « MERCI » de m'avoir permis de concrétiser mon propre projet professionnel. Je sais aujourd'hui qu'aucune autre profession que celle de médecin n'aurait pu me combler.

**A Patrice**, mon fiancé, mon compagnon en toute épreuve, je te remercie de m'avoir soutenu et supporté pendant ces neuf mois de travail intense. Je salue ta patience et ta tolérance, deux de tes qualités qui font que tu es une personne vraiment formidable.

**A ma petite princesse Tess**, le moteur incontestable de l'avancée de ce travail, « Maman t'aime aussi de tous les cœurs de l'univers ».....

**A ma tatie Suzette et ma petite cousine Jessy**, pour votre disponibilité et tous ces tiers temps que vous m'avez accordés, je vous suis très reconnaissante.

**A ma tendre cousine Sandrine**, une consœur, mais aussi la sœur que je n'ai pas eue, je te remercie pour ton soutien et ton réconfort.

**A ma tatie Marido**, partie bien trop précocement... Je garde de toi l'image et l'exemple d'une personne battante qui me répétait avec ardeur malgré les souffrances endurées « fok kimbé, fok kimbé cheri a ! » (« il faut tenir bon, il faut tenir bon ma chérie ! »). Je peux dire aujourd'hui que j'ai tenu bon aussi grâce à toi.

**A Emilie MONTROP**, jeune consœur également partie beaucoup trop tôt... C'est avec beaucoup d'émotions que j'ai continué à rédiger ce manuscrit en pensant à toi, à nos combats communs menés à Bordeaux durant toutes ces années.... Je me rappelle encore de ces fois où l'on se croisait la veille des périodes d'examens, et où j'avais pour ne rien changer ce fameux fraisier de 10 parts à la main, et tu étais toujours autant amusée de cela....

**A Marc-Emmanuel PAQUET plus familièrement appelé « Ti Frer »**, pour ta relecture attentive et ta réactivité, je te remercie pour les solutions instantanées apportées pour la finalisation de ce travail.

**A mes consœurs**, avec qui je partage déjà plus de 10 ans d'amitié depuis le début de notre cursus médical, merci pour vos conseils, astuces et encouragements.

## **SOURCES DE REFLEXION et D'INSPIRATION**

***Fòk ou mantjé néyé pou aprann najé*** ; proverbe créole de la Martinique.

Traduction : « Il faut que tu sois en train de te noyer pour que tu apprennes à nager ».

Moralité : c'est en faisant des erreurs que l'on apprend.

***Bon bonjou montré chimen*** ; proverbe créole d'Haïti.

Traduction : « Un bonjour vous ouvre le chemin ».

Moralité : On gagne toujours à être aimable.

***Fanm tonbé pa janmen dézespéré*** ; proverbe créole de la Martinique.

Traduction : « Femme tombée ne désespère jamais ».

Moralité : La femme ne se décourage jamais.

***Bal fini, violon dan sak*** ; proverbe créole de la Martinique.

Traduction : « Le bal est fini, les violons sont rangés dans leurs étuis ».

Moralité : Il y a un temps pour chaque chose.

***Sé grenn diri ka plen sak diri*** ; proverbe créole de la Martinique.

Traduction : « Ce sont les grains de riz qui font les sacs de riz ».

Moralité : Les petits ruisseaux font les grandes rivières.

***Kabrit kaka pilil, i konprann i sé dòktè*** ; proverbe créole de la Martinique.

Traduction : « Le cabri a rejeté une pilule, il s'est cru docteur ».

Moralité : Être docteur ne s'improvise pas.

## TABLE DES MATIERES

Abréviations	<b>11</b>
Résumé	<b>12</b>
Introduction	<b>14</b>
Méthode	<b>16</b>
◦ Population	<b>16</b>
◦ Collecte des données	<b>16</b>
◦ Analyse statistique	<b>17</b>
◦ Aspects réglementaires et financement	<b>17</b>
Résultats	<b>18</b>
Discussion	<b>23</b>
◦ Papillomavirus humain : description et pathogénicité	<b>23</b>
◦ Papillomavirus humain dans les territoires français d'Amérique	<b>26</b>
◦ Vaccination anti-papillomavirus : population cible et actualités	<b>29</b>
◦ Retombées de notre étude sur la pratique vaccinale en ville	<b>31</b>
◦ Limites et points forts de notre étude	<b>33</b>
Conclusion	<b>35</b>
Annexes	<b>37</b>
◦ Annexe 1 : Réalisation et analyse cytologique des frottis cervico-utérins	<b>37</b>
◦ Annexe 2 : Classification de Bethesda 2014	<b>38</b>
◦ Annexe 3 : Procédure du test Papillocheck®	<b>40</b>
◦ Annexe 4 : Photos de lésions intra-épithéliales (en vue microscopique)	<b>41</b>
◦ Annexe 5 : Récépissé de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	<b>45</b>
Références bibliographiques	<b>46</b>
Serment d'HIPPOCRATE	<b>49</b>

## **Abréviations**

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMREC : Association Martiniquaise pour la Recherche Epidémiologique en Cancérologie

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

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EUROGIN : European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia

FCU : Frottis Cervico-utérins

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPV : Papillomavirus Humain

HPV-BR : HPV à Bas Risque

HPV-HR : HPV à Haut Risque

IC : Intervalle de Confiance

INCa : Institut National du Cancer

PCR : Polymerase Chain Reaction

POL : Phase Ouverte de Lecture

## Résumé

**Objectif** : Analyser la répartition des différents génotypes de Papillomavirus Humain (HPV) à partir de frottis présentant des anomalies cytologiques, diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2016, au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM), et étudier l'adéquation entre les types d'HPV observés et ceux pris en compte par les différents vaccins disponibles.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique qui s'est déroulée sur trois ans au sein des services d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) et de Virologie du CHUM. Elle a concerné 208 femmes âgées de 17 à 84 ans, résidant en Martinique, et qui avait un frottis cervico-utérin (FCU) qui présentait des lésions intra-épithéliales avec possibilité de génotypage HPV sur le reliquat du milieu liquide. Les données ont été recueillies à partir des logiciels DIAMIC pour la cytologie et CYBERLAB pour la virologie. L'analyse cytologique a été décrite selon la classification Bethesda 2014, et le génotypage d'HPV a été effectué en utilisant les kits Papillocheck® de Greiner Bio-One®.

**Résultats** : 195 patientes ont été incluses dans l'analyse des résultats. Les lésions de haut grade (20% des cas) sont majoritairement imputables aux HPV à haut risque (HPV-HR) de génotypes 16, 35, 53, 58 (par ordre décroissant de prévalence), puis de manière égale aux HPV 31, 51, 52, 68, 70, et enfin aux HPV 18, 33, 39, 56, 59. Les résultats montrent que concernant la couverture totale d'HPV-HR, le vaccin GARDASIL 9® a un taux de protection globale estimé à 30,3%, qui est supérieur de manière significative aux vaccins CERVARIX® et GARDASIL®.

**Conclusion** : Le nouveau vaccin GARDASIL 9®, qui contient neuf génotypes d'HPV dont sept à haut risque (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), a un taux de protection deux fois plus élevé que les vaccins CERVARIX® et GARDASIL® que ce soit en terme de protection totale [IC 95 (1,47;3,84)] ( $p < 0,05$ ) ou vis à vis d'au moins un HPV à haut risque [IC 95 (1,58;2,80)] ( $p < 0,05$ ). Ce vaccin semble plus adapté à l'écologie virale retrouvée dans la population concernée par notre étude en Martinique, et pourrait être le vaccin de choix que les médecins généralistes devraient proposer dans le cadre de la prévention primaire dans notre département, en complément du dépistage du cancer du col par la réalisation de FCU.

**Mots-clés** : Papillomavirus, génotypes, lésions du col utérin, dépistage, vaccination.

## Abstract

**Objective:** To analyze the distribution of the various genotypes of human papillomavirus (HPV) starting from smears presenting cytological abnormalities, diagnosed between January 2014 and December 2016, at the University Hospital of Martinique (UHM), and to study the adequacy between the types of HPV observed and those taken into account by the various available vaccines.

**Method :** It all is about a monocentric descriptive and retrospective study which proceeded over a three year period within the departments of Pathological Anatomy and Cytology (PAC), and of Virology of the University Hospital of Martinique. It involved 208 women between the ages of 17 and 84 living in Martinique, and who had a cervico-uterine smear (Pap test) which presented intraepithelial lesions with the possibility of HPV genotyping on the remainder of liquid medium. The data were collected from the DIAMIC software for cytology and CYBERLAB for virology. The cytological analysis was described according to the Bethesda 2014 classification, and the HPV genotyping was carried out by using the Greiner Bio-One® Papillocheck® kits.

**Results :** 195 patients were included in the analysis of the results. The high-grade lesions (20% of the cases) are mainly ascribable to a high-risk HPV (HR HPV) of genotypes 16, 35, 53, 58 (by decreasing order of prevalence), then in a way equal to the HPV 31, 51, 52, 68, 70, and finally to the HPV 18, 33, 39, 56, 59. The results show that concerning the total covering of HR HPV, the GARDASIL 9® vaccine has an estimated overall protection rate of 30.3%, which is significantly higher than the CERVARIX® and GARDASIL® vaccines.

**Conclusion:** The New GARDASIL 9® vaccine, containing nine genotypes of HPV including seven high-risk (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), has a protection rate twice higher than the CERVARIX® and GARDASIL® vaccines, either in terms of total coverage [95% confidence interval (CI) 1.47–3.84] ( $p < 0.05$ ) or at least one HPV at high risk [95% CI 1.58–2.80] ( $p < 0.05$ ). This vaccine seems more adapted to the viral ecology found in the population concerned by our study in Martinique, and could be the vaccine of choice which the general practitioners should propose within the framework of the primary prevention in our country, in addition to screening for cervical cancer by achieving Pap test.

**Keywords:** Human Papillomavirus, genotypes, lesions of the cervix, screening, vaccination.

## Introduction

Le cancer du col de l'utérus demeure un véritable problème de santé publique à travers le monde entier. En termes de fréquence et de mortalité, il occupe le quatrième rang au niveau mondial chez la femme et le premier dans les pays en développement (1). En France, il occupe la onzième position parmi les cancers féminins pour le nombre de cas incidents, avec 2 797 nouveaux cas et près de 1 092 décès annuels projetés pour 2015 (2). En Martinique, entre 2006 et 2010, 147 nouveaux cas ont été recensés, et cela représente avec 5,8% de l'ensemble des tumeurs solides, le quatrième cancer chez la femme (3).

Ce cancer est causé par une infection persistante à Papillomavirus humains dont nous utiliserons le terme générique international de Human Papillomavirus (HPV) (4). Les HPV infectent les cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses, et sont répartis en 3 classes principales selon leur tropisme (cutané, muqueux, ou mixte) (5). Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue les HPV à bas risque entraînant des lésions bénignes, des HPV à haut risque qui sont responsables de cancers (5). Plus d'une centaine de génotypes a été identifiée dont une vingtaine comme étant oncogène (5-6). Les HPV 16 et 18 sont responsables d'un peu plus de 70% des cancers du col et des lésions précancéreuses, et les HPV 31, 33, 45, 52, 58 de 15 à 20% de ces cancers (4).

Les HPV affectant les muqueuses génitales sont transmis par voie sexuelle et sont fréquents dès le début de la vie sexuelle, puisqu'ils sont détectés chez un tiers des femmes entre l'adolescence et le début de la vingtaine (7). Les infections qu'ils génèrent disparaissent souvent spontanément et sans signe clinique (7). Cependant, l'infection persiste chez 10% des femmes parmi lesquelles certaines développeront une lésion précancéreuse appelée néoplasie cervicale intra-épithéliale, qui est un précurseur du cancer du col de l'utérus (8). L'intervalle entre la première transformation cellulaire liée à un HPV oncogène et l'apparition d'un tel cancer est en moyenne de 13 ans (9).

La prévention du cancer du col de l'utérus repose actuellement sur la détection des lésions pré-néoplasiques du col utérin par la réalisation de frottis cervico-utérins (FCU) (prévention

secondaire) (10-11). En France il existe un dépistage individuel du cancer du col de l'utérus, et depuis 2014 l'Institut National du Cancer (INCa) a recommandé la mise en place d'un programme national de dépistage organisé avec une généralisation prévue en 2018 (12). La Martinique, en tant que département pilote depuis 1991, participe activement à ce dépistage organisé, via l'Association Martiniquaise pour la Recherche Epidémiologique en Cancérologie (AMREC), ce qui a contribué à une baisse de l'incidence du cancer du col de l'utérus qui reste cependant plus élevée qu'en France métropolitaine (12). L'AMREC participe aux campagnes de dépistage des lésions du col utérin mises en place par l'INCa (12).

La recherche d'HPV en cas de lésion du col a permis de mieux connaître l'écologie virale et d'appréhender la possibilité et l'efficacité attendue de la vaccination. En Europe et en Amérique du Nord, l'accès à une vaccination est proposée en prévention primaire par les vaccins CERVARIX® contenant les génotypes à haut risque 16 et 18, et GARDASIL® contenant les génotypes à haut risque 16 et 18 et bas risque 6 et 11 (1). Le nouveau vaccin GARDASIL 9®, contenant cinq génotypes d'HPV additionnels (31, 33, 45, 52, 58) par rapport au GARDASIL®, est disponible dans certains pays mais n'est pas encore commercialisé en France (13).

La disparité géographique des HPV montre que cette politique de vaccination se heurte à des limitations, notamment dans les territoires français d'Amérique où les HPV 16 et 18 ne sont pas les principaux génotypes oncogènes circulants (14-15). En effet plusieurs études concernant ces territoires ont montré que les principaux HPV 16 et 18 étaient retrouvés dans moins d'un quart des cas.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser la répartition des différents génotypes d'HPV à partir de frottis présentant des anomalies cytologiques, diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2016, au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM). L'objectif secondaire est de vérifier si les génotypes oncogènes retrouvés, correspondent à ceux pris en compte par les différents vaccins disponibles.

## Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique qui s'est déroulée durant 3 ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2016 au sein du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) du CHUM, un des deux centres de pathologie de l'île ; et dans le service de Virologie du CHUM, seul service pratiquant l'analyse génotypique des HPV en Martinique.

### Population

Elle a concerné 208 femmes âgées de 17 à 84 ans, résidant en Martinique, et qui avait un FCU qui présentait des lésions intra-épithéliales avec possibilité de génotypage HPV sur le reliquat du milieu liquide.

Les patientes qui avaient un frottis normal (réalisé pour contrôle dans le cadre d'antécédents de lésion intra-épithéliale, ou de dysplasie du col traité, ou d'HPV récidivant ; ou à titre systématique pour immunodépression), et celles dont le prélèvement n'était pas conforme à la réalisation d'un génotypage HPV, tel que l'insuffisance de reliquat du milieu liquide, ont été exclues de l'analyse de l'étude.

Les FCU étaient issus à la fois du dépistage individuel dans la majorité des cas, et du dépistage organisé par l'AMREC.

### Collecte des données

Les données ont été recueillies du 8 février 2017 au 15 mai 2017, sur les ordinateurs sécurisés du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHUM, à partir des logiciels DIAMIC pour la cytologie, et CYBERLAB pour la virologie. Ces données ont été répertoriées sur un tableur Excel, et ont été anonymisées en utilisant le numéro d'ACP comme identifiant.

Pour chaque patiente, l'analyse cytologique des FCU (Annexe 1) a été décrite selon la classification Bethesda 2014 (Annexe 2), et le génotypage d'HPV a été effectué en utilisant les kits Papillocheck® de Greiner Bio-One®. Cette technique de génotypage combine une amplification par PCR de l'ADN du virus HPV avec une hybridation inverse sur des puces à ADN, et la révélation se fait par fluorescence avec interprétation sur un logiciel spécifique

(Annexe 3) (5). Les résultats obtenus sont qualitatifs et permettent l'identification de 18 HPV à haut risque (HPV-HR) et 6 HPV à bas risque (HPV-BR) (5).

Les résultats des FCU ont permis de distinguer deux groupes de patientes : celles présentant des lésions de haut grade, et celles présentant des lésions de bas grade (Annexe 4).

Secondairement, l'analyse des divers génotypes d'HPV a donné lieu à deux autres groupes dissociant les HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 et 82) d'une part, et les HPV à bas risque (6, 11, 40, 42, 43, 44/55) d'autre part. L'ensemble de ces données a abouti à l'étude de la répartition des HPV, chez les patientes ayant des lésions de haut grade.

### **Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été présentées en valeurs moyennes et déviations standards, et les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et pourcentages. Les distributions des variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Chi-2, et le seuil de significativité statistique retenu a été de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Aspects réglementaires et financement**

L'étude HPV MEDVILVAC est une étude rétrospective, sans recherche interventionnelle, sur des données collectées à partir des prélèvements de soins courant, sans interaction directe avec les participantes n'occasionnant aucune modification de leur prise en charge habituelle, ne relevant pas de la loi Jardé (16). Elle a fait l'objet d'une autorisation d'utilisation des données personnelles auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (Annexe 5).

Conformément aux recommandations de 2002 de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), l'Assurance Maladie a pris en charge la recherche du génotype des HPV oncogènes en cas de FCU classé ASC-US (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée) (17-18). Pour les autres types de FCU, le génotypage d'HPV était soit pris en charge par la mutuelle, soit à la charge des patientes.

## **Résultats**

Les résultats ont intéressé 195 patientes. Sept patientes qui avaient un frottis normal (réalisé pour contrôle), et six autres dont le prélèvement n'était pas conforme à la réalisation d'un génotypage HPV, ont été exclues de l'analyse de l'étude.

Parmi les 195 femmes incluses dans l'analyse de notre étude, 37 prenaient une contraception oestro-progestative, 26 étaient porteuses d'un dispositif intra-utérin, 30 étaient en per ou post-partum, 18 étaient ménopausées, 33 étaient immunodéprimées, 141 avaient un col d'aspect normal ou inflammatoire, 23 avaient un ectropion et/ou des lésions évocatrices d'une lésion HPV induite, 54 avaient un antécédent de lésions intra-épithéliales et 35 un antécédent d'HPV.

### Résultats de l'analyse des FCU

L'analyse des FCU retrouve des lésions intra épithéliales dans 187 cas, avec des lésions de bas grade (LSIL et ASCUS) dans 148 cas (76%) et des lésions de haut grade (HSIL et ASC-H) dans 39 cas (20%). Dans 8 cas les FCU retrouvaient des lésions dystrophiques (Tableau 1).

FROTTIS ANORMAUX							
Lésions de Haut grade			Lésions de Bas grade			Dystrophie	TOTAL
ASC-H	HSIL	Total	ASCUS/AGUS	LSIL	Total		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
25 (12,8)	14 (7,2)	39 (20)	77 (39,5)	71 (36,4)	148 (76)	8 (4)	195 (100)

*Tableau 1 : Répartition des anomalies cytologiques dans l'étude.*

### Répartition des lésions des FCU selon l'âge

L'âge moyen chez les 195 patientes incluses dans l'analyse des résultats était de 37,3 ans (+/- 10,7). Les lésions de haut grade (20% des cas) touchaient majoritairement les patientes âgées de 30 à 39 ans avec un taux de 7,2%. Les patientes des autres classes d'âge avaient un taux identique de 5,6% pour les moins de 30 ans et les 40 à 49 ans, et une proportion de 1,5% pour les plus de 49 ans. Il n'existe pas de différence significative entre les différentes classes d'âge ( $p > 0,05$ ) (Tableau 2).

	Lésions de Haut grade			Lésions de Bas grade			Dystrophie	TOTAL
	ASC-H	HSIL	Total	ASCUS/AGUS	LSIL	Total		
AGE (ANS)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
< 30	9 (4,6)	2 (1,0)	11 (5,6)	20 (10,2)	23 (11,8)	43 (22,0)	0 (0)	54 (27,7)
30-39	6 (3,0)	8 (4,1)	14 (7,2)	21 (10,8)	30 (15,4)	51 (26,1)	1 (0,5)	66 (33,8)
40-49	7 (3,6)	4 (2,0)	11 (5,6)	25 (12,8)	6 (3,1)	31 (15,9)	4 (2,0)	46 (23,6)
> 49	3 (1,5)	0 (0)	3 (1,5)	11 (5,6)	12 (6,1)	23 (11,8)	3 (1,5)	29 (14,9)
<b>TOTAL</b>	25 (12,8)	14 (7,2)	39 (20)	77(39,5)	71 (36,4)	148 (76)	8 (4)	195 (100)

*Tableau 2 : Distribution des différentes anomalies cytologiques des FCU par classe d'âge.*

### Répartition de la positivité à HPV selon le type de lésion cytologique

La répartition des HPV en fonction des anomalies cytologiques retrouvées montre qu'il existe plus de tests HPV négatifs dans les lésions de bas grade que dans les lésions de haut grade ( $p = 0,009$ ) (Tableau 3).

	FROTTIS ANORMAUX							
	Lésions Haut grade			Lésions Bas grade			Dystrophie	TOTAL
	ASC-H	HSIL	Total	ASCUS/AGUS	LSIL	TOTAL		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
HPV -	2 (8)	0 (0)	2 (5,1)	27 (35,1)	8 (11,3)	35 (23,6)	6 (75)	43 (22)
HPV +	23 (92)	14 (100)	37 (94,9)	50 (64,9)	63 (88,7)	113 (76,4)	2 (25)	152 (78)
<b>TOTAL</b>	25 (100)	14 (100)	39 (100)	77 (100)	71 (100)	148 (100)	8 (100)	195 (100)

*Tableau 3 : Répartition de la positivité à HPV selon le type de lésion sur les FCU.*

### Répartition des HPV de haut risque (HPV-HR) selon l'âge

L'analyse des résultats de la recherche d'HPV montre que les deux tiers des femmes positives pour HPV ont moins de 40 ans, sans qu'il ne soit possible de mettre en évidence de différence significative ( $p > 0,05$ ) concernant la distribution des HPV-HR et des HPV-BR par classe d'âge (Tableau 4).

< 30 Ans	30-39 Ans	40-49 Ans	> 49 Ans
----------	-----------	-----------	----------

	n	n	n	n
HPV HR +	45	46	27	18
HPV BR +	20	16	10	5

*Tableau 4 : Distribution des femmes positives à HPV de haut risque par classe d'âge.*

### **Répartition des différents génotypes d'HPV selon l'âge**

Parmi les HPV-HR, l'HPV 16 est le plus souvent retrouvé avec un taux de prévalence de 19,1%, et dans la moitié des cas chez des patientes âgées de moins de 30 ans. Les deux autres HPV les plus fréquents sont l'HPV 35 et l'HPV 53 avec des taux de prévalence de 13,2% et 12,5%. Les HPV 31, 52, 56, et 58 ont tous des taux de 10,5%. L'HPV 68 est retrouvé dans 9,2%, et les HPV 39, 51, 66 dans 8,6%. L'HPV 18 n'est retrouvé que dans 7,9% des cas. Parmi les HPV-BR, l'HPV 42 est de loin le plus fréquent avec une prévalence de 19,7%, atteignant dans la majorité des cas les femmes de moins de 40 ans. Les HPV 44/55 sont retrouvés dans 8,6% des cas. Les HPV 6 et 11 sont minoritaires avec des prévalences de 3,9% et 2% (Tableau 5).

### **Répartition des différents génotypes d'HPV en fonction des anomalies cytologiques**

L'analyse de la répartition des HPV en fonction des anomalies cytologiques montre que les lésions de haut grade sont majoritairement imputables aux HPV-HR de génotypes 16, 35, 53, 58 par ordre décroissant de prévalence, puis secondairement et de manière égale aux HPV 31, 51, 52, 68, 70, et enfin aux HPV 18, 33, 39, 56, 59 avec une prévalence moindre et similaire. Concernant les lésions de bas grade, de nombreux HPV-HR sont aussi retrouvés avec notamment les HPV 16, 53, 31, 35, 52, 56, 58, 66, 39, 68, 51, 18, 33, et 45. L'HPV-BR le plus impliqué au niveau de ces lésions est l'HPV 42, suivi des HPV 44/55 (Tableau 6).

### **Répartition des Co-infections à HPV en fonction des anomalies cytologiques**

La prévalence des co-infections d'HPV-HR dans l'étude est très importante avec un taux de 30,8% dont les deux tiers concernent les lésions de bas grade. Par contre, les co-infections d'HPV-BR sont rares, particulièrement pour les lésions de haut grade (Tableau 7).

	< 30 Ans (n =50)	30-39 Ans (n=53)	40-49 Ans (n=29)	> 49 Ans (n=20)	TOTAL (N = 152)
HPV-HR	N	N	N	N	N (%)
16	14	7	7	1	29 (19,1)
35	6	8	4	2	20 (13,2)
53	5	6	1	7	19 (12,5)
31	8	5	2	1	16 (10,5)
52	6	5	3	2	16 (10,5)
56	4	5	4	3	16 (10,5)
58	6	7	3	0	16 (10,5)
68	6	2	6	0	14 (9,2)
39	6	6	1	0	13 (8,6)
51	5	6	2	0	13 (8,6)
66	5	2	3	3	13 (8,6)
18	4	3	4	1	12 (7,9)
33	5	4	1	1	11 (7,2)
45	3	4	3	0	10 (6,6)
59	4	2	1	1	8 (5,3)
70	3	4	0	1	8 (5,3)
82	0	2	2	3	7 (4,6)
73	1	0	1	0	2 (1,3)
28	1	0	0	0	1 (0,7)
<b>HPV-BR</b>					
42	11	12	2	5	30 (19,7)
44/55*	7	2	4	0	13 (8,6)
40	4	2	1	1	8 (5,3)
6	2	2	2	0	6 (3,9)
43	0	1	3	0	4 (2,6)
11	0	0	2	1	3 (2)

Tableau

5 :

Distribution des effectifs des différents génotypes d'HPV par classe d'âge, chez les femmes positives à HPV.

\* Le test de génotypage utilisé ne permet pas de différencier les génotypes 44 et 55.

	Frottis anormaux					
	Lésions Haut grade		Lésions Bas grade		Dystrophie	TOTAL (N = 195)
	ASC-H	HSIL	ASCUS/AGUS	LSIL		
HPV-HR	N	N	N	N	N	N (%)
16	7	6	8	8	0	29 (14,9)
35	5	2	3	10	0	20 (10,3)
53	5	0	4	10	0	19 (9,7)
31	2	1	5	8	0	16 (8,2)
52	2	1	10	3	0	16 (8,2)
56	1	1	2	11	1	16 (8,2)
58	4	0	6	6	0	16 (8,2)
68	2	1	8	2	1	14 (7,2)
39	1	1	4	7	0	13 (6,7)
51	2	1	2	8	0	13 (6,7)
66	1	0	2	10	0	13 (6,7)
18	0	2	7	3	0	12 (6,2)
33	0	2	4	5	0	11 (5,6)
45	1	0	5	4	0	10 (5,1)
59	2	0	1	4	1	8 (4,1)
70	2	1	2	3	0	8 (4,1)
82	0	0	2	5	0	7 (3,6)
73	1	0	1	0	0	2 (1,0)
28	0	0	0	1	0	1 (0,5)
<b>HPV-BR</b>						
42	5	0	8	16	1	30 (15,4)
44/55	1	2	6	3	1	13 (6,7)
40	1	0	3	3	1	8 (4,1)
6	0	1	2	3	0	6 (3,1)
43	0	0	0	3	1	4 (2,1)
11	0	0	2	1	0	3 (1,5)

Tableau 6 : Prévalence de chaque génotype d'HPV, selon les anomalies cytologiques.

	Frottis anormaux					
	Lésions Haut grade		Lésions Bas grade		Dystrophie	TOTAL (N = 195)
	ASC-H	HSIL	ASCUS/AGUS	LSIL		
	n	n	n	n	n	N (%)
Co-infections HR	10	3	17	29	1	60 (30,8)
Co-infections BR	2	0	4	4	1	11 (5,6)
Co-infections HR-BR	5	3	9	17	1	35 (17,9)

*Tableau 7 : Prévalence des co-infections à HPV, selon les anomalies cytologiques.*

## Discussion

### Papillomavirus humain : description et pathogénicité

Le papillomavirus humain appartient à la famille des *Papillomaviridae*, et est à l'origine de nombreuses pathologies cutané-muqueuses bénignes (verrues vulgaires) et malignes (néoplasies intra-épithéliales et cancers) (19). Sa résistance dans le milieu extérieur (froid et chaleur) et son tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens, en font le responsable de la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (entre 70 et 80% de la population ayant déjà été en contact avec au moins un HPV) ; l'atteinte pouvant être anogénitale ou orale (4-5-19).

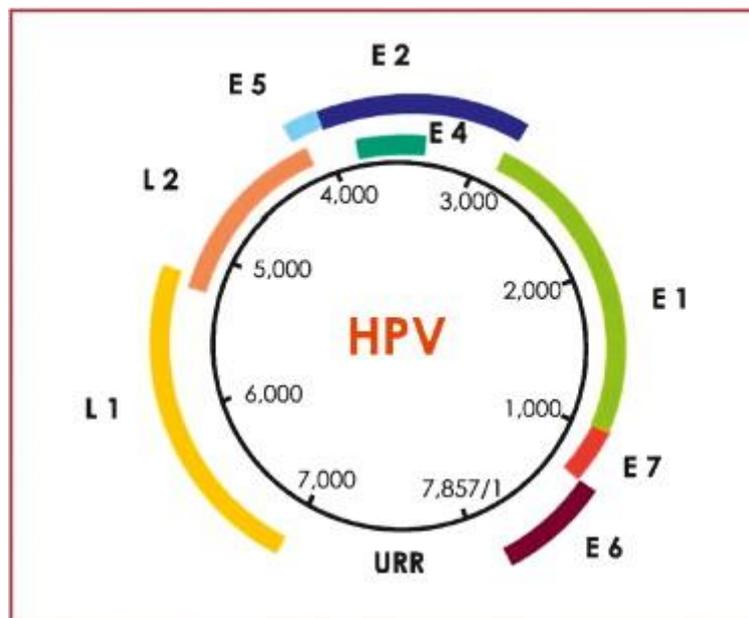
Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue les HPV à haut risque et les HPV à bas risque de cancer. Les HPV à haut risque sont en cause dans la majorité des cancers du col de l'utérus. Ils sont également impliqués dans la survenue d'autres cancers : 88% des cancers de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis, 43% des cancers de la vulve et selon les régions géographiques entre 13% et 56% des cancers de l'oropharynx (13).

Les HPV sont des petits virus nus dont la capsid, constituée de 72 capsomères à symétrie icosaédrique, abrite un ADN double brin circulaire d'environ 8 000 paires de bases (4). L'organisation de l'information génétique est compacte et un seul des brins est codant (5).

Le génome est divisé en trois régions principales de lecture (4-5) :

- une **région codante E** (*Early*) comportant 6 phases ouvertes de lecture (POL) qui codent huit protéines non structurales dont les protéines précoces de fonction :
  - E1 : protéine responsable de la réplication de l'ADN viral,
  - E2 : localisation nucléaire ; protéine responsable de l'activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1, et de la répression de la transcription de E6 et E7. Localisation cytoplasmique : protéine responsable d'une induction d'apoptose et d'instabilités génomiques,
  - E3 : cette protéine n'a pas de fonction connue,
  - E4 : protéine responsable de la maturation des virions et du cytosquelette en facilitant l'encapsidation du génome,
  - E5 : protéine responsable de la stimulation de la prolifération cellulaire (protéine anti-apoptose),

- E6 : protéine oncogène favorisant la dégradation de la protéine p53 (apoptose cellulaire) par le protéasome,
  - E7 : protéine oncogène favorisant la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome (pRb),
  - E8 : cette protéine n'a pas de fonction connue
- une **région codante L** (*Late*) comportant 2 POL qui codent les protéines tardives de capsid L1 (protéine majeure) et L2 (protéine mineure),
- une **région non codante URR** (*Upstream Regulatory Region*) contenant des éléments nécessaires au contrôle de la réplication de l'ADN viral et de la transcription des gènes précoces, et impliquée dans l'empaquetage du génome viral dans les capsides (figure 1) (5).

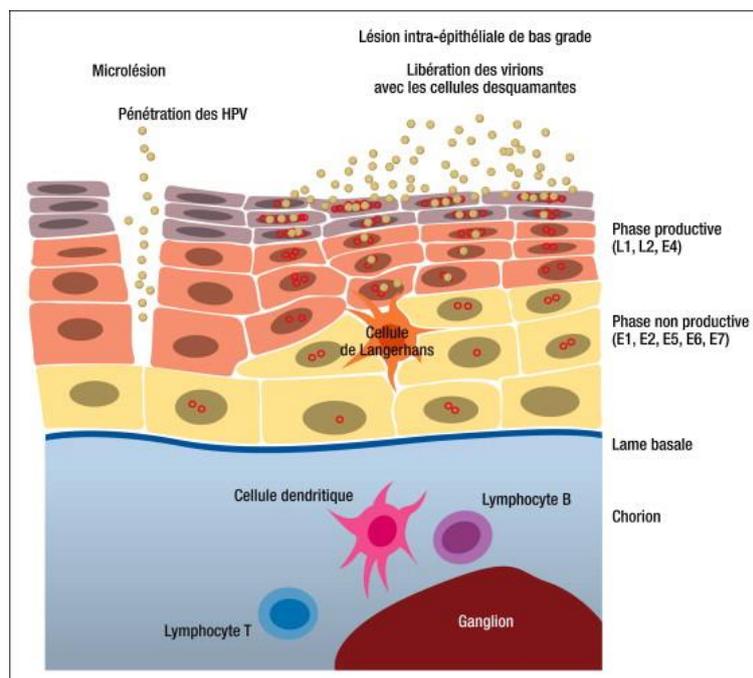


*Figure 1* : Représentation schématique du génome des papillomavirus humains (HPV) (sous forme d'un cercle noir) montrant la disposition de la région E codant les protéines non structurales (E1, E2, E4-E7), les gènes codant les protéines de capsid (L1 et L2), et la région régulatrice en amont (URR).

Le cycle réplcatif complet des papillomavirus se déroule sur toute la hauteur de l'épithélium malpighien du col utérin (figure 2). L'épithélium métaplasique de la zone de transformation du col utérin, de par sa complexité, sa fragilité mécanique et ses micro-érosions dues aux relations sexuelles, est particulièrement sensible aux infections à HPV. Ce sont d'ailleurs les microlésions présentes sur ce site qui permettent aux virus d'accéder aux cellules cibles qui sont les cellules souches des couches basales. Après pénétration dans ces cellules, les virus

sont transportés à proximité du noyau et l'ADN alors décapsidé est transloqué dans le noyau. La réplication virale peut débuter (4). Le cycle viral, étroitement lié à la différenciation des cellules, peut être schématiquement divisé en 2 phases distinctes (4) :

- une **phase non productive** dans les cellules basales et parabasales, avec réplication de l'ADN viral au rythme des divisions cellulaires ; au cours de cette phase, seules les protéines précoces sont exprimées. Les protéines E1 et E2 agissent en synergie pour activer la réplication. Par ailleurs, la protéine E2 par son action transinhibitrice limite l'expression des protéines E6 et E7 qui sont nécessaires pour maintenir les cellules en cycle ;
- une **phase productive** dans les cellules superficielles différenciées, avec amplification de l'ADN viral ; au cours de cette phase, les protéines tardives L1 et L2 sont exprimées et permettent la formation de virions complets qui sont libérés lors de la desquamation cellulaire. L'infection est alors très contagieuse et peut se propager à un (des) partenaire(s).



*Figure 2 : Représentation schématique de la répllication complète des HPV et de la réponse immunitaire. Les cellules immunitaires présentes dans le chorion et qui ne sont donc pas en contact avec les virus, ne peuvent pas protéger d'une infection naturelle. Les cellules de Langerhans présentes dans l'épithélium malpighien, ne sont pas activées par l'antigène de capsid L1, ce qui pourrait expliquer la tolérance immunitaire qui semble exister vis-à-vis de ces pathogènes chez certains sujets.*

Dans certaines cellules le processus de réplication virale s'arrête et l'ADN viral peut s'intégrer au génome de l'hôte. La cancérogénèse débute, avec une expression constitutive d'E6 et E7. Cette intégration, qui concerne exclusivement les HPV à haut risque, est une étape importante dans la progression lésionnelle vers le cancer et peut être un phénomène précoce survenant dès les stades précancéreux. Il s'agit d'un événement terminal dans le cycle de vie du virus car la multiplication virale complète n'est plus possible. L'intégration fait suite à une coupure au niveau de la POL codant la protéine E2. Cette protéine, dont l'expression est modifiée voire abolie, n'exerce plus son effet transinhibiteur sur l'expression des oncoprotéines E6 et E7. L'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte se fait en général au hasard et préférentiellement au niveau de sites fragiles (4). Le pouvoir oncogénique des HPV est lié à ces protéines mais aussi à des facteurs endogènes, comme le contrôle d'une réponse immunitaire adaptée et le déterminisme génétique, et à des facteurs exogènes comme l'association d'autres facteurs de risque tel que le tabac (19).

### **Papillomavirus humain dans les territoires français d'Amérique**

Les résultats de notre étude confirment les données de la littérature qui indiquent que la distribution génotypique des HPV oncogènes est différente dans les territoires français d'Amérique par rapport à celle retrouvée en Europe et aux États-Unis d'Amérique (20-21).

L'étude prospective récente réalisée en Guyane lors d'un dépistage systématique, et concernant la prévalence globale d'HPV et des différents génotypes d'HPV, parmi les femmes vivant dans des communes isolées des fleuves Maroni et Oyapock, a montré une prévalence d'HPV également très élevée (33,3%), notamment pour les HPV à haut risque oncogène (23,3%) (14). Les principaux HPV retrouvés dans le cadre de ce dépistage étaient les HPV 52, 16, 68, 53, 31, 58, 18, 56, 51 pour les HPV-HR, et les HPV 44/55 et 42 pour les HPV-BR (14).

Les HPV à haut risque impliqués dans le cancer du col de l'utérus étaient majoritairement l'HPV 52 et secondairement les HPV 16 et 68 à des taux similaires. Les génotypes à haut risque oncogène les plus fréquemment retrouvés parmi les femmes ayant au moins une anomalie cytologique étaient HPV52 (23%), HPV58 (18%) et HPV16 (14,8%) (Tableau 8). La prévalence d'une infection à HPV 16 et 18 ne représentant qu'au maximum 5,6% des infections à HPV du col (Tableau 8).

Une autre étude, rétrospective, publiée fin 2015, et conduite en Guadeloupe, a évalué la prévalence des infections cervicales à HPV-HR et la distribution des types d'HPV-HR chez les femmes (15). Elle a montré que la prévalence globale de l'infection cervicale à HPV-HR était de 36,1%, et la distribution des types d'HPV-HR était la suivante: 7,3% pour les HPV 16 ou 18 indépendamment des autres types d'HPV; 28,8% pour les HPV-HR autres que les HPV 16 et 18. Fait intéressant, le taux global de prévalence de l'infection cervicale à HPV avait augmenté de manière significative ( $p < 0,001$ ) avec la sévérité de l'atteinte cytologique de la normale à LSIL, de même que le taux de prévalence de l'infection par les HPV autres que les génotypes 16 ou 18. Ces taux variaient respectivement de 25,1% et 19,7% pour la cytologie normale, à 65,1% et 53,8% dans ASC-US, et à 77,4% et 67,7% dans LSIL.

Le taux de prévalence de l'infection par l'HPV au niveau du col de l'utérus, ainsi que le taux de prévalence de l'infection à HPV-HR autres que 16 ou 18, était significativement plus élevé en Guadeloupe qu'en France métropolitaine et dans les régions développées ( $p < 0,001$ ). À l'inverse, la prévalence brute de l'infection cervicale aux HPV 16 et/ou 18 n'était pas significativement différente entre la Guadeloupe et d'autres pays (15).

Quel que soit le groupe d'âge, le taux d'infection cervicale des HPV-HR autres que 16 ou 18 était toujours plus élevé que le taux d'infection correspondant des HPV 16 et/ou 18 pour chaque classe de cytologie de normale à LSIL (15).

Dans cette publication il aurait été intéressant d'approfondir la répartition individuelle des différents génotypes d'HPV-HR afin d'évaluer précisément les HPV oncogènes circulants prédominant en Guadeloupe, et de pouvoir estimer la couverture vaccinale du nouveau vaccin Gardasil 9®.

L'étude de 2015 menée en Martinique évaluant la distribution des génotypes d'HPV dans les cancers du col de l'utérus provenant des deux centres d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'île, a montré une prévalence de 80% d'HPV (22). Parmi les 131 tissus analysés, la répartition des types d'HPV a été la suivante : HPV 16 (47%), HPV 35 (14%), HPV 18 (10%), HPV 33 (8%), HPV 45 (6%) et HPV 51 (6%) (Tableau 8). Les HPV 16 et 18 étaient associés à près des deux tiers des cas. Ce taux est plus bas qu'en Europe, mais similaire à plusieurs études sur les populations d'ascendance africaine (22).

En Martinique, l'étude DEPIPAPUFR (2009 - 2014) a évalué l'apport de la recherche d'HPV en première intention pour le dépistage du cancer du col de l'utérus par rapport au frottis seul du dépistage organisé (23). Parmi les 1064 patientes incluses, 3% avaient une cytologie positive dont 2% correspondant à des lésions de bas grade. Le portage d'HPV-HR était de 22,56% ; et les co-infections à HPV-HR étaient à 30,42% au sein des patientes infestées. Cette étude a montré une prédominance d'HPV 82, 16, 66, 39, 53, 58, 35, 52, 59, 68, 56, 33, 51 en proportion décroissante en cas de cytologie anormale. Dans les frottis normaux, l'HPV 51 était le plus représenté suivi par les HPV 68 et 53 ; l'HPV 16 était le dixième type le plus détecté, et l'HPV 18 le quatorzième (23). Les HPV 16 et 18, principaux constituants des vaccins actuellement disponibles, n'ont été retrouvés respectivement que dans 4,81% et 3,97% des cas de cette étude (23). Le faible nombre d'anomalies détectées notamment pour les lésions de Haut grade, n'était pas suffisamment puissant pour démontrer un lien entre les résultats cytologiques positifs et la présence d'HPV-HR. La supériorité du dépistage combiné n'a pu être confirmée dans cette étude.

L'ensemble de ces résultats a semblé confirmer que les HPV ciblés par les vaccins commercialisés en France, sont moins retrouvés dans les territoires français d'Amérique.

HPV	Notre étude	DEPIPAPUFR	Martinique 2015	Guyane		Guadeloupe
	%	%	%	%		%
	Ano. Cyto. *	Pop. Gé. **	Cancers	Pop. Gé. **	Ano. Cyto. *	Pop. Gé. **
16	14,9	4,81	47	3,3	14,8	7,3
18	6,2	3,97	10	2,3	8,2	
31	8,2	4,53	-	3	9,8	-
33	5,6	6,23	8	0,5	4,9	-
45	5,1	3,97	6	1,4	4,9	-
52	8,2	7,08	-	4,5	23	-
58	8,2	6,23	-	2,6	18	-
6	3,1	1,09	-	1,1	0	-
11	1,5	0,16	-	0,2	0	-

*Tableau 8 : Prévalence des HPV présents dans les vaccins anti-HPV (études Antilles).*

\* Anomalies cytologiques

\*\* Population générale

### **Vaccination anti-papillomavirus : population cible et actualités**

Le développement de vaccins prophylactiques anti-HPV est basé sur l'utilisation de pseudo particules virales recréant une structure tridimensionnelle analogue à celle de la capsid virale. Ces vaccins sont constitués de la protéine majeure de capsid des papillomavirus (L1) (4). Les protéines L1 s'assemblent spontanément en pseudo particules virales, structures antigéniques qui portent les épitopes conformationnels responsables de la production d'anticorps neutralisants protecteurs (4).

La vaccination anti-papillomavirus, qui limite la survenue des infections, constitue la première méthode efficace de prévention primaire.

Elle a été mise en place en 2007 chez les jeunes filles et les jeunes femmes, avec comme objectif principal de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus par l'utilisation du vaccin GARDASIL<sup>®</sup>, et en 2010 par l'utilisation des vaccins GARDASIL<sup>®</sup> ou CERVARIX<sup>®</sup> (13). En 2016, la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) a été recommandée dans le but de réduire l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers anaux ainsi que des condylomes par l'utilisation du vaccin GARDASIL<sup>®</sup>. Le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu le 10 juin 2015 une autorisation européenne de mise sur le marché selon un schéma à 3 doses chez les filles et les garçons à partir de l'âge de 9 ans, puis le 4 avril 2016, selon un schéma à 2 doses chez les filles et les garçons âgés de 9 ans à 14 ans.

Le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> contient cinq génotypes d'HPV à haut risque (31, 33, 45, 52, 58) additionnels par rapport au vaccin GARDASIL<sup>®</sup> (6, 11, 16, 18), CERVARIX<sup>®</sup> contenant les génotypes à haut risque 16 et 18 (13). Selon les estimations, les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, génotypes additionnels compris dans le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup>, sont responsables au niveau du col de l'utérus, d'environ 30% à 40% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et 15% à 20% des cancers du col.

Des études réalisées avec les vaccins CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup> ont mis en évidence que ces vaccins pouvaient avoir une efficacité dite « croisée » pour la prévention des lésions dues à certains génotypes additionnels contenus dans le nouveau vaccin nonavalent, tels que l'HPV 31 (pour les 2 vaccins) et les HPV 33 et 45 (uniquement pour CERVARIX<sup>®</sup>). Il n'a pas été montré d'efficacité croisée vis-à-vis des autres HPV 52 et 58 que ce soit avec CERVARIX<sup>®</sup> ou GARDASIL<sup>®</sup>.

Des freins à la vaccination sont observés à tous les niveaux du processus de vaccination (professionnels, parents, institutions) qui contribuent au faible taux de couverture vaccinale HPV. En France, cette dernière est en constante baisse depuis 2010, et était inférieure à 14% en 2015 pour un schéma complet. La faible couverture vaccinale est liée à une hésitation vaccinale incluant une défiance à l'égard de cette vaccination de la part des parents et à une trop faible proposition par les professionnels de santé (13).

La compréhension de ces freins est l'une des clés pour développer des approches ciblées pour améliorer la couverture vaccinale.

Les médecins généralistes sont la principale source d'information pour les jeunes filles et leurs parents. Ils sont des acteurs actifs en termes de santé publique donc de prévention, et sont généralement en première ligne en ce qui concerne la vaccination (13).

Une enquête observationnelle conduite en 2014 auprès de 1 712 médecins généralistes français indique que 72% d'entre eux recommandent « toujours » ou « souvent » la vaccination HPV aux jeunes filles âgées de 11 ans à 14 ans alors que 28% le recommandent « parfois » ou « jamais ». Ils sont toutefois influencés défavorablement par le manque d'information et la crainte d'événements indésirables (59% des médecins), des doutes sur l'efficacité de cette vaccination (24% des médecins), le manque d'information sur les conséquences de l'infection à HPV, le coût de la vaccination et les réticences des parents (13).

Chez les jeunes filles, en France, les facteurs d'adhésion fréquemment associés au fait d'être vaccinées contre les HPV sont les suivants :

- Le fait d'être issue d'un milieu social favorisé, d'être bien informée et d'avoir un médecin traitant favorable à la vaccination.
- Le fait d'avoir une mère réalisant régulièrement le dépistage du cancer du col de l'utérus et d'être vaccinée contre le virus de l'hépatite B.

Pour les parents, les freins à la vaccination HPV de leurs filles les plus fréquemment retrouvés sont (24):

- Un bas niveau socio-économique, le fait de ne pas avoir été vacciné contre le virus de l'hépatite B ou d'être un parent d'un âge plus avancé.
- Le manque de connaissance et d'information sur les maladies liées à l'HPV et les vaccins HPV, l'incompréhension des parents sur l'indication à vacciner des jeunes filles

prépubertaires avant le début de l'activité sexuelle ; freins retrouvés dans plusieurs pays développés (États-Unis d'Amérique, pays européens hors France, Australie).

En revanche, un antécédent personnel d'anomalie lors d'un frottis cervico-utérin est un critère favorablement associé à la vaccination de son enfant.

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande la vaccination contre les papillomavirus humains pour les filles immunocompétentes âgées de 11 ans à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus comme un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus en complément du dépistage par cytologie cervico-utérine, recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans (13). Chez les jeunes filles et les jeunes femmes non vaccinées antérieurement, le HCSP recommande d'initier la vaccination par GARDASIL 9<sup>®</sup> lorsqu'il sera disponible en France, et selon le schéma suivant (13) :

- A deux doses chez celles âgées de 11 ans à 14 ans révolus.
- A trois doses chez celles âgées de 15 ans à 19 ans révolus.
- Chez celles ayant déjà initié un schéma vaccinal par GARDASIL<sup>®</sup> ou CERVARIX<sup>®</sup> (1 dose ou 2 doses), la vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.
- Chez celles ayant préalablement reçu un schéma complet (deux doses ou trois doses) avec GARDASIL<sup>®</sup> ou CERVARIX<sup>®</sup>, le HCSP ne recommande pas de vaccination avec GARDASIL 9<sup>®</sup>.

Vendu depuis 2014 aux Etats-Unis et déjà commercialisé dans 45 pays, GARDASIL 9<sup>®</sup> n'est pas encore mis sur le marché en France, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé devant se prononcer auparavant sur son éventuel remboursement.

### **Retombées de notre étude sur la pratique vaccinale en ville**

#### **✓ La vaccination contre les HPV : pour ou contre ?**

La prévalence des HPV dans les territoires français d'Amérique n'est pas la même que celle observée à travers le monde. Au vu de nos résultats on peut se demander si les vaccins actuels sont adaptés à l'épidémiologie des HPV en Martinique.

La prévalence des HPV dans les cancers du col utérin est de 80% en Martinique (Etude HPV et cancer du col en 2015) avec une prédominance d'HPV 16, 18, 33, 35, 45 et 51. Les résultats de notre étude montrent également une prévalence de près de 80% d'HPV chez les femmes présentant des lésions intra-épithéliales diagnostiquées sur les FCU. Pour les lésions

intra-épithéliales de haut grade la prévalence des HPV est de 95% (vs 77% pour les lésions de bas grade). Les lésions de haut grade étaient majoritairement imputables aux HPV-HR de génotypes 16, 35, 53, 58 par ordre décroissant de fréquence, puis de manière égale aux HPV 31, 51, 52, 68, 70, et enfin aux HPV 18, 33, 39, 56, 59 avec une prévalence moindre et identique.

L'importante prévalence du taux d'HPV dans les atteintes cancéreuses et pré-cancéreuses du col de l'utérus, est en faveur de la vaccination contre les HPV dans notre département.

### ✓ Quel vaccin choisir ?

Le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> contient neuf génotypes d'HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) dont cinq HPV à haut risque additionnels (31, 33, 45, 52, 58) par rapport au vaccin GARDASIL<sup>®</sup> quadrivalent (6, 11, 16, 18), CERVARIX<sup>®</sup> contenant les génotypes à haut risque 16 et 18.

Nos résultats montrent que le nouveau vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> a un taux de protection totale estimé à 30,3% comparé aux 9,9% des vaccins CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup> (Tableau 9). De même pour la couverture d'au moins un HPV-HR, le taux de protection est estimé à 59,2% pour le GARDASIL 9<sup>®</sup>, versus 26,3% pour les vaccins CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup> (Tableau 9). Au total, GARDASIL 9<sup>®</sup> est 2,29 fois supérieur à CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup> [IC 95 (1,47;3,84)] ( $p < 0,05$ ) pour la couverture totale, et 2,09 fois supérieur [IC 95 (1,58;2,80)] ( $p < 0,05$ ) pour la couverture d'au moins un HPV-HR.

L'apport du nouveau vaccin nonavalent apparaît évident par rapport au GARDASIL<sup>®</sup> et au CERVARIX<sup>®</sup>. La couverture totale d'HPV-HR par ce vaccin semble plutôt basse à 30%, tandis que la couverture d'au moins un HPV-HR avoisine les 60%. Cependant, du fait de l'existence de protections croisées déjà connues, et que le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> contient déjà les HPV reconnus les plus oncogènes (16 et 18), ainsi que plusieurs HPV-HR fréquemment retrouvés dans notre étude, laissent présager une efficacité améliorée de ce vaccin.

Au vu de l'hétérogénéité de la distribution des génotypes HPV dans notre étude, le vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> semble plus adapté à l'écologie virale retrouvée dans la population étudiée au sein de notre travail en Martinique. Il serait le vaccin de choix à proposer en prévention primaire dans notre département.

CERVARIX <sup>®</sup>	GARDASIL <sup>®</sup>	GARDASIL 9 <sup>®</sup>
-----------------------	-----------------------	-------------------------

<b>Couverture totale d'HPV-HR N (%)</b>	15 (9,9)	15 (9,9)	46 (30,3)
<b>Couverture d'au moins 1 HPV-HR N (%)</b>	40 (26,3)	40 (26,3)	90 (59,2)

*Tableau 9 : Estimation de la couverture vaccinale chez les femmes positives à HPV, selon les 3 vaccins anti-HPV en Martinique.*

### ✓ **Conduite à tenir dans les autres territoires français d'Amérique**

Dans l'étude publiée par nos collègues de Guyane, le taux de couverture vaccinale contre l'HPV était inconnu, mais il était probablement proche de zéro. Aucune des femmes interrogées ne déclarait avoir été vaccinée. L'importante prévalence d'HPV ainsi que la diversité des génotypes circulants, laissent suggérer qu'une vaccination semblait nécessaire et que le vaccin nonavalent serait sans doute plus adapté à la Guyane par rapport aux traditionnels vaccins bi- et quadrivalent.

De même, dans l'étude réalisée en Guadeloupe, la plus forte prévalence des HPV-HR autres que les génotypes 16 et 18 est en faveur d'une vaccination par le GARDASIL 9®.

La réalisation d'autres travaux similaires à notre étude pourrait renforcer nos résultats en montrant l'impact positif du nouveau vaccin nonavalent dans les Antilles, et mettre en évidence un jour la nécessité d'élaborer un vaccin anti-HPV spécifique de ces régions insulaires.

### **Limites et points forts de notre étude**

L'étude n'a été effectuée que sur un laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, parmi les deux existants en Martinique, ce qui a pu générer un biais sociologique de recrutement des patientes, sans que l'on ne puisse exclure l'existence d'un biais sur les résultats relatifs à la distribution des génotypes d'HPV.

De plus, l'exhaustivité des antécédents n'était pas connue, et il n'y avait pas non plus de renseignement sur le statut vaccinal de la population incluse dans l'analyse de notre étude. Il semblerait intéressant de réviser la fiche de renseignements jointe au prélèvement cytologique, en la complétant d'un item sur l'état vaccinal de la patiente lors de la réalisation de son frottis. Cela permettrait d'approfondir notre travail, et de réaliser des études similaires ultérieurement, qui compareraient la fréquence des anomalies

cytologiques des FCU chez les patientes vaccinées et chez les non vaccinées d'une part ; et la répartition des différents génotypes d'HPV dans ces mêmes populations d'autre part.

Toutefois, le sujet traité au sein de l'étude reste pertinent car il touche à une préoccupation de santé publique encore d'actualité chez une population active sexuellement, et avec un échantillon de volume satisfaisant lié à la durée de cette étude. Il est également original de par son caractère géographique insulaire, et innovant lié au manque d'études le concernant. Notre travail est la première étude en Martinique qui compare la couverture potentielle du nouveau vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup> par rapport aux deux autres vaccins habituels CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup>, avant sa mise sur le marché dans notre région et dans les territoires français d'Amérique voisins. Cela pourra constituer un argument supplémentaire de poids auprès des parents afin qu'ils acceptent de vacciner leurs jeunes adolescent(e)s, et aider les autorités à accélérer la mise sur le marché de ce vaccin nonavalent dans nos territoires antillo-guyanais.

## Conclusion

Le cancer du col de l'utérus est lié à la persistance d'une infection par un HPV oncogène, et constitue un problème important de santé publique en Martinique et aux Antilles. L'objectif principal de cette étude était d'analyser la répartition des différents génotypes d'HPV à partir de frottis présentant des anomalies cytologiques, diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2016, au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM). L'objectif secondaire était de vérifier si les génotypes oncogènes retrouvés, correspondent à ceux pris en compte par les différents vaccins disponibles.

Par rapport aux études précédemment publiées et menées dans les territoires français d'Amérique (DEPIPAPUFR et HP2 V Guyane) qui se sont intéressées à la prévalence des HPV dans la population globale (ayant ou non une lésion intra-épithéliale), notre étude a traité exclusivement des patientes présentant des lésions intra-épithéliales sur leur FCU, et a eu l'avantage de comparer la couverture vaccinale potentielle des HPV à haut risque. Les lésions de haut grade (20% des cas) étaient majoritairement imputables aux HPV à haut risque de génotypes 16, 35, 53, 58 (par ordre décroissant de prévalence), puis de manière égale aux HPV 31, 51, 52, 68, 70, et enfin aux HPV 18, 33, 39, 56, 59.

Les résultats ont montré que le nouveau vaccin GARDASIL 9<sup>®</sup>, qui contient neuf génotypes d'HPV dont sept à haut risque (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), a un taux de protection 2 fois plus élevé que les vaccins CERVARIX<sup>®</sup> et GARDASIL<sup>®</sup> que ce soit en terme de protection globale [IC 95 (1,47;3,84)] ( $p < 0,05$ ) ou vis à vis d'au moins un HPV à haut risque [IC 95 (1,58;2,80)] ( $p < 0,05$ ).

Le vaccin GARDASIL 9® semble plus adapté à l'écologie virale retrouvée dans la population concernée par notre étude en Martinique, et pourrait être le vaccin de choix à proposer par les médecins généralistes dans le cadre de la prévention primaire dans notre département.

Bien que la vaccination anti-HPV occupe une place importante dans la prévention du cancer du col de l'utérus, le dépistage de ce cancer par la réalisation de frottis cervico-utérins reste complémentaire et indispensable.

Les médecins généralistes jouant un rôle central vis-à-vis de l'offre de soins de premier recours, doivent promouvoir l'utilisation combinée de ces deux moyens de prévention afin de contribuer fortement à la diminution de l'incidence des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus dans notre région.

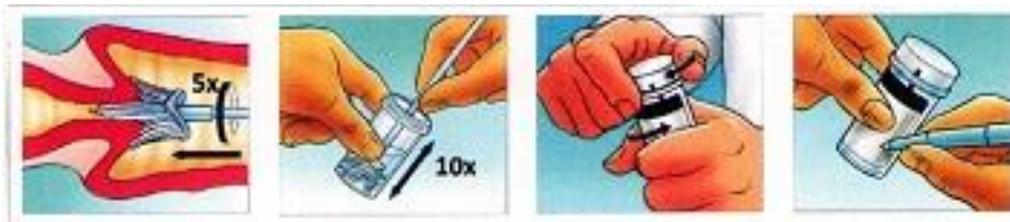
## Annexes

### Annexe 1 : Réalisation et analyse cytologique des FCU

#### ➤ Matériel de prélèvement pour FCU en milieu liquide



#### ➤ Réalisation du FCU



#### ➤ Automate ThinPrep 2000.



➤ **Analyse microscopique**



Annexe 2 : Classification de Bethesda 2014

## Classification de Bethesda 2014 pour les lésions du col utérin.

Références: IARC.  
Ritu Nayar et David Wilbur, "The Pap Test and Bethesda 2014" in Cancer cytopathology, may 2015

### TYPE DE PRELEVEMENT

- frottis conventionnel (FC) ou
- préparation en milieu liquide (FML?) ou
- autre méthode

### QUALITE DU PRELEVEMENT

#### Satisfaisant

(décrire la présence ou l'absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux et de tout autre indicateur de qualité, tels que la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules, etc.)

#### Non satisfaisant (préciser la raison)

Echantillon rejeté, non technique (préciser la raison)

Echantillon technique et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales, à cause de (préciser la raison)

### CLASSIFICATION GENERALE (optionnel)

#### Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité

##### Autres

voir Interprétation/Résultats (par exemple: présence de cellules endométriales chez une femme de 40 ans ou plus)

#### Présence d'anomalies des cellules épithéliales

voir Interprétation/Résultats

préciser malpighien ou glandulaire

### INTERPRETATION/RESULTATS

#### Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité

la présence de micro-organismes :

la présence d'autres modifications non néoplasiques :

#### Autres (liste non limitative)

Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

#### Anomalies des cellules épithéliales

cellules malpighiennes

cellules glandulaires

#### Autres lésions malignes : (préciser)

### INTERPRETATION/RESULTATS (2)

#### Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité

En l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité il convient de le rapporter dans la section "classification générale" ci-dessous et/ou dans la présente section "Interprétation/Résultats".

#### S'il y a lieu, préciser

la présence de micro-organismes

*Trichomonas vaginalis*;

éléments mycéliens, par exemple évoquant le *Candida*;

anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne;

bactéries de type Actinomyces;

modifications cellulaires évoquant un *Herpès simplex*;

la présence d'autres modifications non néoplasiques

modifications réactionnelles :

inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin;

présence de cellules glandulaires bénignes post hystérectomie;

atrophie.

#### Autres (liste non limitative)

Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus (préciser l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité)

**INTERPRETATION/RESULTATS (3)****Anomalies des cellules malpighiennes**

- **Atypies des cellules malpighiennes (ASC)**
  - De signification indéterminée (ASC-US)
  - Ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ASC-H)
- **Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL – LMIEBG)**
  - (regroupant les lésions autrefois dénommées : lésions à HPV/condylome, dysplasie légère, CIN1)
- **Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL – LMIEHG)**
  - (regroupant les lésions autrefois dénommées : dysplasies modérées et sévères, CIN2, CIN3 et CIS)
  - le cas échéant, présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision)
- **Le carcinome malpighien**

**INTERPRETATION/RESULTATS (4)****Anomalies des cellules glandulaires**

- **Atypies des cellules glandulaires(AGC) :**
  - endocervicales (sans autre indication (SAI) ou commenter),
  - endométriales (SAI ou commenter) ou
  - sans autre indication
- **Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie :**
  - endocervicales ou
  - sans autre indication
- **Adénocarcinome endocervical in situ (AIS).**
- **Adénocarcinome**
  - endocervical
  - endométrial
  - extra-utérin
  - SAI

**INTERPRETATION/RESULTATS (5)****Autres lésions malignes : (préciser)****TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES**

Préciser si la recherche des HPV a été réalisée.

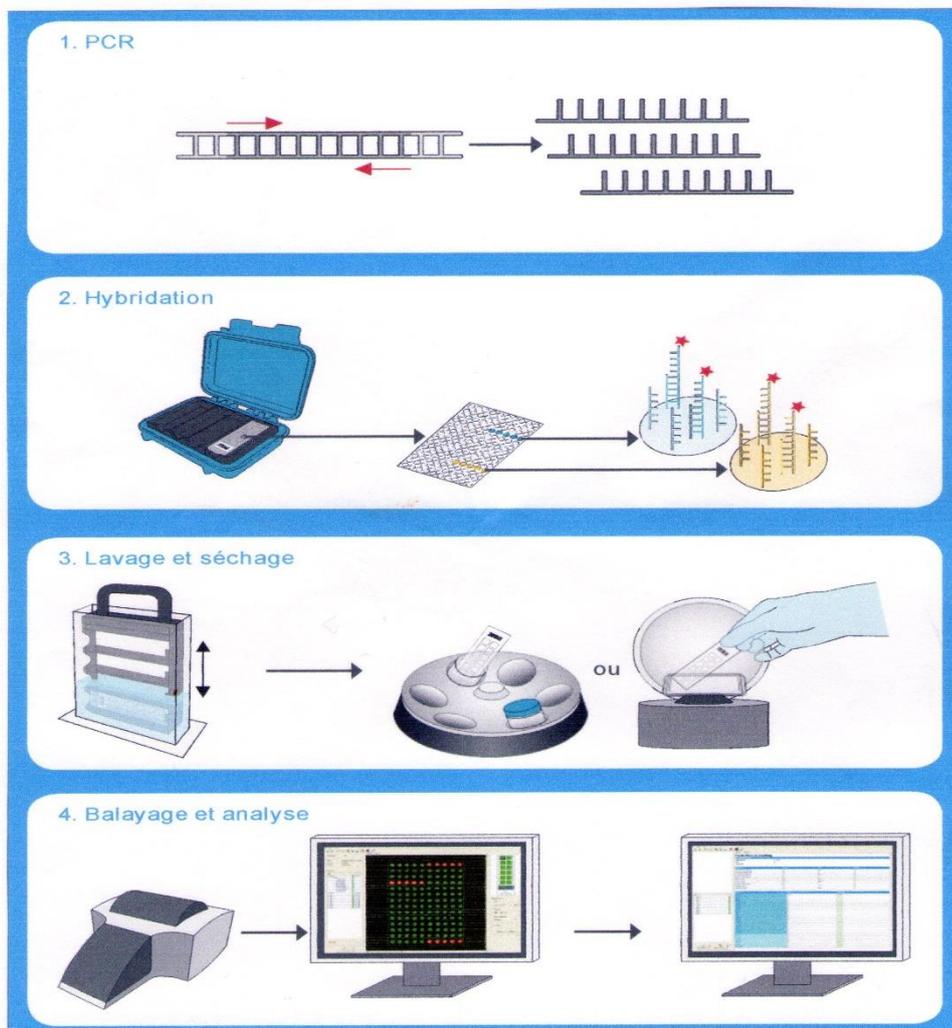
**EXAMEN AUTOMATISE,**

Préciser si l'examen est automatisé, avec quel système et donner les résultats.

**NOTES ET RECOMMANDATIONS (optionnel)**

Concises, formulées en terme de suggestions et si possible accompagnées de références.

### Annexe 3 : Procédure du test Papillocheck®



1. PCR : Après l'extraction d'ADN, un fragment de 350 pb (paires de bases) du gène E1 viral et des fragments de deux cibles de contrôle sont amplifiés par PCR. Les produits d'amplification sont ensuite hybridés avec des sondes d'ADN complémentaires sur la puce.

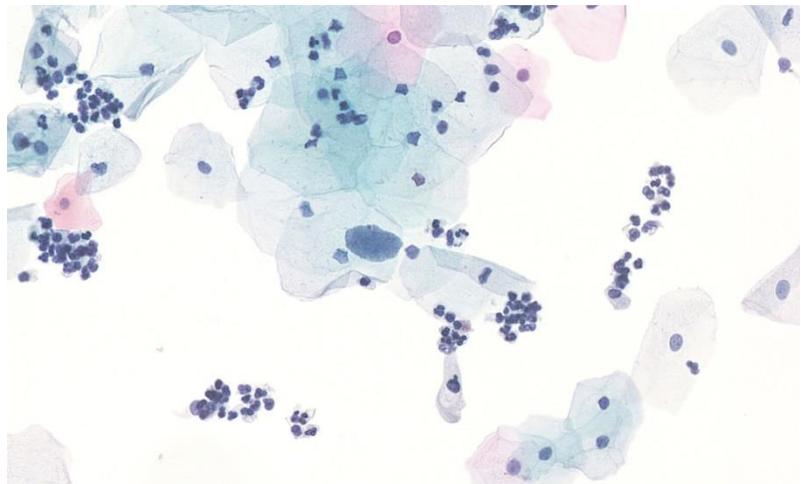
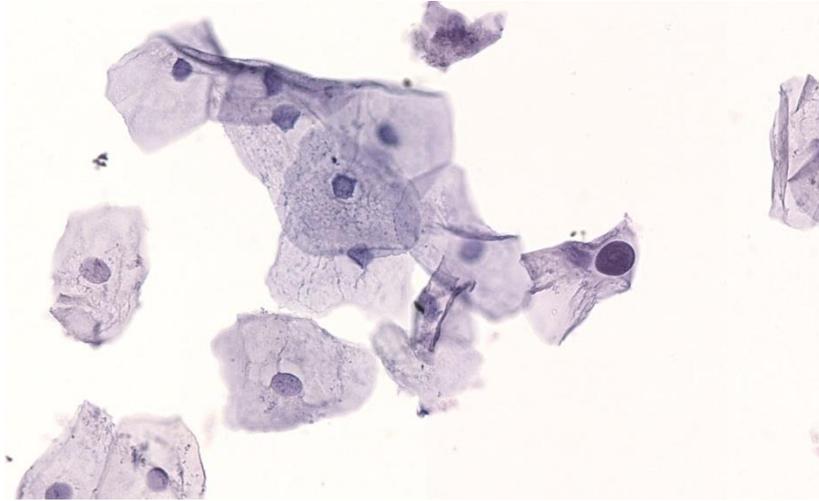
2. Hybridation : Chaque type HPV est détecté par une sonde d'ADN présente en cinq exemplaires. Le marquage fluorescent est introduit au cours de l'hybridation.

3. Lavage et séchage : L'ADN non lié est éliminé aux étapes de lavage suivantes.

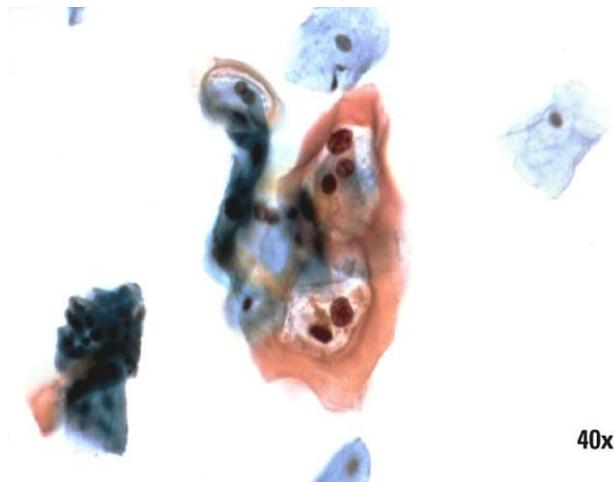
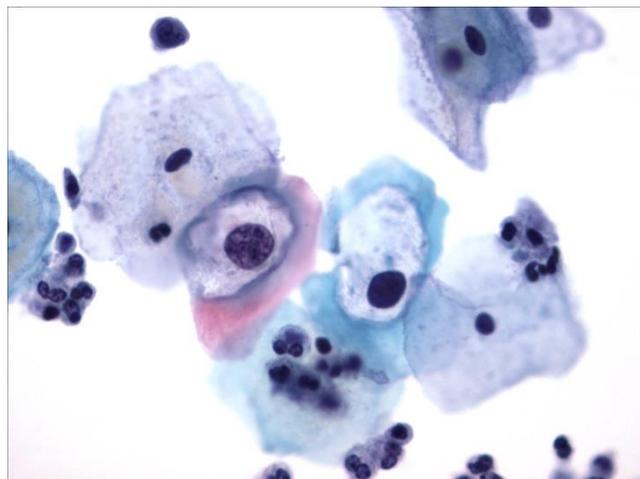
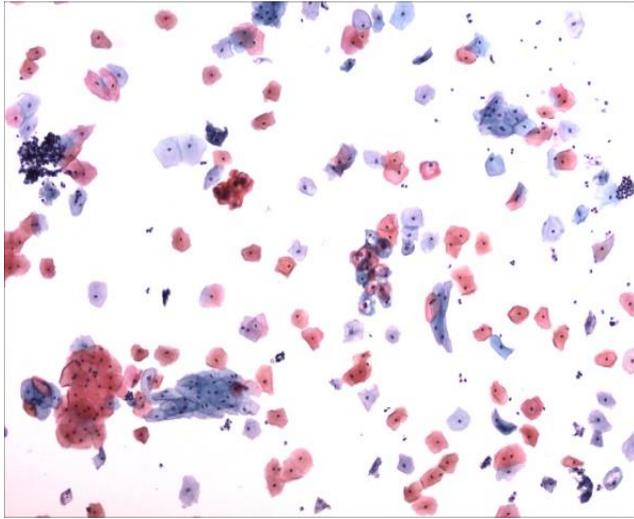
4. Balayage et analyse : La puce Papillocheck® est balayée, analysée et évaluée à l'aide du scanner CheckScanner™ et du logiciel CheckReport™ Software. Un rapport indiquant clairement la présence ou l'absence d'un ou plusieurs des 24 types HPV détectables est généré.

Annexe 4 : Photos de lésions intra-épithéliales (en vue microscopique)

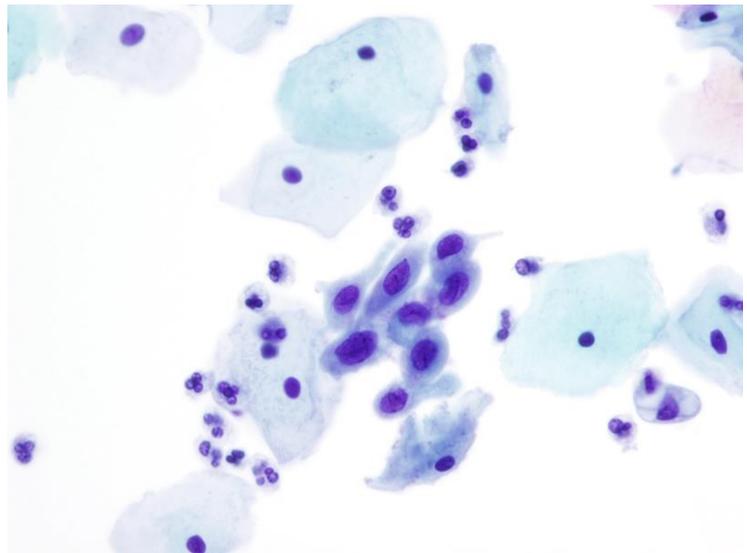
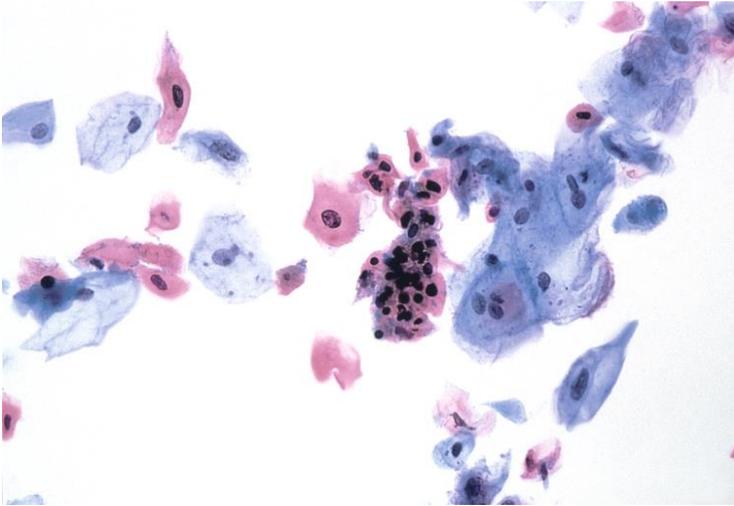
➤ **ASC-US**



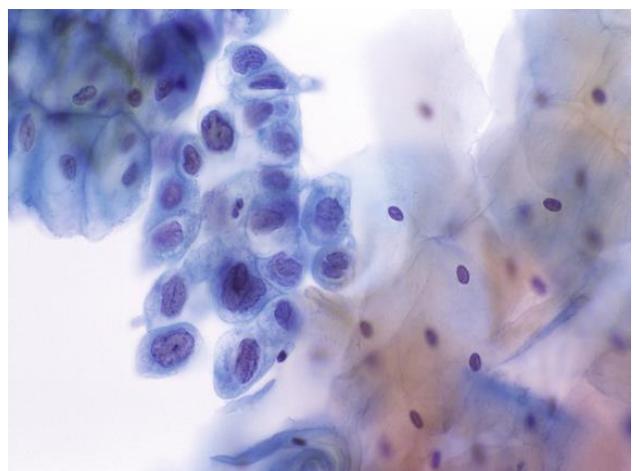
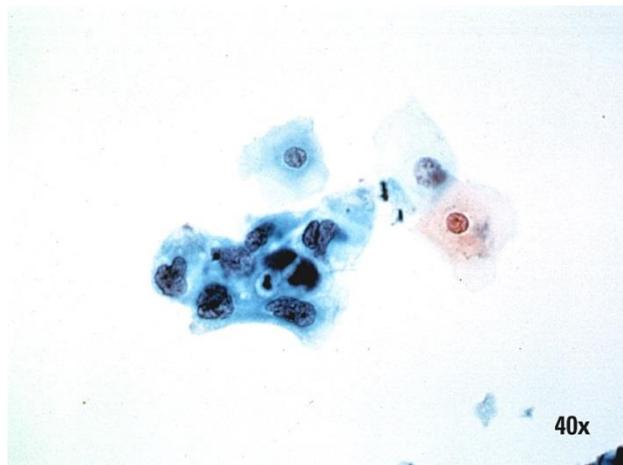
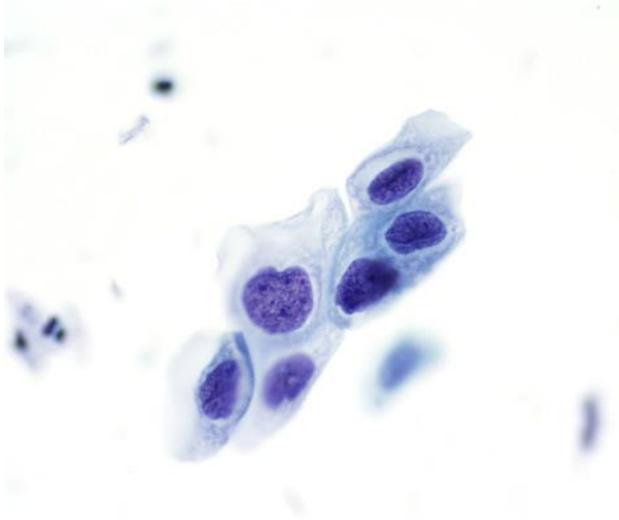
➤ LSIL



➤ ASC-H



➤ HSIL



## Annexe 5 : Récépissé de déclaration à la CNIL

**CNIL.**3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr

## RÉCÉPISSÉ

## DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

**2091396 v 0**

du 25 août 2017

Madame ROMAND Guetty  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE  
MARTINIQUE  
DIRECTION DU SYSTÈME D'INFORMATION ET DE  
L'ORGANISATION (DSIO)  
HOPITAL PIERRE ZOBDA QUITMAN  
CS 90632 - LA MEYNARD  
97261 FORT DE FRANCE CEDEX**A LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

## Organisme déclarant

**Nom :** CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE**Service :** DÉLÉGATION À LA RECHERCHE CLINIQUE ET À  
L'INNOVATION (DRCI)**Adresse :** HOPITAL PIERRE ZOBDA QUITMAN CS 90632 - LA  
MEYNARD**Code postal :** 97261**Ville :** FORT DE FRANCE CEDEX**N° SIREN ou SIRET :**

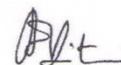
200034528 00014

**Code NAF ou APE :**

8610Z

**Tél. :** 05 96 59 26 36**Fax. :** 05 96 75 76 52

## Traitement déclaré

**Finalité :** PAPILOMAVIRUS HUMAINS ET ANOMALIES DES FROTTIS CERVICO-UTÉRINS EN MARTINIQUE :  
INTÉRÊT DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE DES LÉSIONS DU COL UTÉRIN ET DE LA VACCINATION, EN  
PRATIQUE DE MÉDECINE DE VILLE. HPV MEDVILVAC DR MAEVA MARIE MAGDELEINEFait à Paris, le 25 août 2017  
Par délégation de la commissionIsabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

## Références bibliographiques

1. OMS: Organisation Mondiale de la Santé. Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus. Mars 2015. [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/fr/>. Consulté le 6 février 2017.
2. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remonet L, Bossard N, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de Veille Sanitaire, 2015. 62 p.
3. Dieye M, Véronique-Baudin J, Macni J, Pomier A, Malsa S, Piccotti C, Michel S, Molinié V, Dorival MJ, Bera O, Azaloux H, Smith-Ravin J, Salamon R, Joachim C, Escarmant P. L'incidence et la mortalité par cancer en Martinique entre 2006 et 2010. Données du Registre général des cancers de la Martinique. Fort-de-France: AMREC; 2013.
4. Mougin C,ourgault-Villada I, Coursaget P. Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus. La Presse Médicale. Décembre 2009; 38(12):1750-1768.
5. Eide ML, Debaque H. Méthodes de détection des HPV et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. Annales de Pathologie. Décembre 2012; 32(6):401-409.
6. Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):220-1.
7. Institut Pasteur. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Janvier 2013. [Internet]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>. Consulté le 25 septembre 2017.
8. INCa: Institut National du Cancer. HPV et cancer du col de l'utérus. [Internet]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>. Consulté le 25 septembre 2017.
9. CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item147: Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Tumeurs malignes du col utérin. [Internet]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147\\_2/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147_2/site/html/cours.pdf). Consulté le 17 septembre 2017.
10. Rousselin A, Dion L, Racin A, Lavoué V, Levêque J, Nyangoh Timoh K. La pratique du frottis cervico-vaginal avant 25 ans. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. Mai 2017; 45(5):309-315.

11. HAS: Haute Autorité de Santé. Cancer invasif du col utérin. Janvier 2010. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf). Consulté le 24 septembre 2017.
12. Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2- 3):26-31.
13. HCSP: Haut Conseil de la Santé publique. AVIS relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. 10 février 2017. [Internet]. Disponible sur : [https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20170210\\_previnfecthpvplacegardasil9.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20170210_previnfecthpvplacegardasil9.pdf). Consulté le 1<sup>er</sup> octobre 2017.
14. Dufit V, Adenis A, Douine M, Najioullah F, Kilie O, Molinié V, et al. Épidémiologie de l'infection à papillomavirus humains chez les femmes âgées de 20 à 65 ans résidant dans des communes isolées de Guyane française : adapter l'action au territoire. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(34):588-97.
15. Cordel N, Ragin C, Trival M, Tressières B, Janky E. High-risk human papillomavirus cervical infections among healthy women in Guadeloupe. International Journal of Infectious Diseases 2015; 41:13-16.
16. Évolutions réglementaires en Recherche Clinique et Épidémiologique Loi Jardé - CNIL MR – SNDS. 17 février 2017. [Internet]. Disponible sur : [http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/urcpo/wp-content/uploads/2017/02/URCPO\\_Jarde-CNIL-SNDS\\_20170217\\_PAR.pdf](http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/urcpo/wp-content/uploads/2017/02/URCPO_Jarde-CNIL-SNDS_20170217_PAR.pdf). Consulté le 23 août 2017.
17. HAS : Haute Autorité de Santé. Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins. Octobre 2013. [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/texte\\_court\\_hpv\\_2013-10-16\\_15-29-26\\_79.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/texte_court_hpv_2013-10-16_15-29-26_79.pdf). Consulté le 5 octobre 2017.
18. ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2002. [Internet]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis\\_final\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf). Consulté le 5 octobre 2017.
19. Collège National des Enseignants de Dermatologie. Item 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV) [Internet]. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_25/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_25/site/html/cours.pdf). Consulté le 11 octobre 2017.

20. Maleki Z. Human papilloma virus vaccination: Review article and an update. *World J Obstet Gynecol* 2016; 5(1): 16-27. [Internet]. Disponible sur : <https://www.wjnet.com/2218-6220/full/v5/i1/16.htm>. Consulté le 20 septembre 2017.
21. Ragin CC, Watt A, Markovic N, et al. Comparisons of high-risk cervical HPV infections in Caribbean and US populations. *Infectious Agents and Cancer*. 2009;4(Suppl 1):S9.
22. Dos Santos G, Michel M, Ekindi M, Jouanelle-Sulpicy C, Dorival MJ, Warter A, Cesaire R. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in Martinique (French West Indies). Eurogin Congress, Seville, Spain (February 2015).
23. PRE M. Apport de l'étude DEPIPAPUFR dans le dépistage du cancer du col de l'utérus en Martinique. Thèse de médecine. Université des Antilles et de la Guyane ; année 2016, 103 p.
24. SAINT-ANGE A. Analyse des freins à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus en Martinique. Enquête auprès des médecins généralistes et des parents. Thèse de médecine. Université des Antilles et de la Guyane ; année 2014, 99 p.

# UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(Spécialité : Médecine générale)

Présentée par : Marie-Magdeleine Maeva

Et intitulée : PAPILOMAVIRUS HUMAINS ET ANOMALIES DES FROTTIS CERVICO-UTERINS EN  
MARTINIQUE : Intérêt dans le cadre du dépistage des lésions du col utérin et de la  
vaccination, en pratique de médecine de ville (HPVMEDVILVAC)

Jury proposé

Président : M le Professeur André CABIÉ

Juges :

M le Professeur Patrick BOURGUET

M le Professeur Vincent MOLINIE (Directeur)

Mme le Docteur Fatiha NAJIOULLAH

M le Docteur Christian DERANCOURT

M le Docteur Alain LEOTURE

M le Docteur Thierry DEBLAY

<p>Vu Fort-de-France le 4 octobre 2017 Le Président de Thèse</p>  <p>Pr André CABIÉ</p>	<p>Pour accord Pointe-à-Pitre, le Le Doyen de la Faculté de Médecine</p> <p>Pr Raymond CÉSAIRE</p>
<p>AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p>Pointe-À-Pitre, le</p> <p>Le Président de l'Université des Antilles</p> <p>Pr Eustase JANKY</p>	

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

**NOM ET PRENOM : MARIE-MAGDELEINE Maeva**

**SUJET DE LA THESE :**

**PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ET ANOMALIES DES FROTTIS CERVICO-UTERINS EN MARTINIQUE : intérêt dans le cadre du dépistage des lésions du col utérin et de la vaccination, en pratique de médecine de ville (HPVMEDVILVAC)**

**THESE : MEDECINE - Université des Antilles - Année 2017**

**Qualification : Médecine Générale**                      **X**  
**Médecine Spécialisée**                                     

**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0234**

**MOTS CLEFS : Papillomavirus - génotypes - lésions du col utérin – dépistage - vaccination**

-----  
Objectif : Analyser la répartition des différents génotypes de Papillomavirus Humain (HPV) à partir de frottis présentant des anomalies cytologiques, diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2016, au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM), et étudier l'adéquation entre les types d'HPV observés et ceux pris en compte par les différents vaccins disponibles.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique qui s'est déroulée sur trois ans au sein des services d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) et de Virologie du CHUM. Elle a concerné 208 femmes âgées de 17 à 84 ans, résidant en Martinique, et qui avait un frottis cervico-utérin (FCU) qui présentait des lésions intra-épithéliales avec possibilité de génotypage HPV sur le reliquat du milieu liquide. Les données ont été recueillies à partir des logiciels DIAMIC pour la cytologie et CYBERLAB pour la virologie. L'analyse cytologique a été décrite selon la classification Bethesda 2014, et le génotypage d'HPV a été effectué en utilisant les kits Papillocheck® de Greiner Bio-One®.

Résultats : 195 patientes ont été incluses dans l'analyse des résultats. Les lésions de haut grade (20% des cas) sont majoritairement imputables aux HPV à haut risque (HPV-HR) de génotypes 16, 35, 53, 58 (par ordre décroissant de prévalence), puis de manière égale aux HPV 31, 51, 52, 68, 70, et enfin aux HPV 18, 33, 39, 56, 59. Les résultats montrent que concernant la couverture totale d'HPV-HR, le vaccin GARDASIL 9® a un taux de protection globale estimé à 30,3%, qui est supérieur de manière significative aux vaccins CERVARIX® et GARDASIL®.

Conclusion : Le nouveau vaccin GARDASIL 9®, qui contient neuf génotypes d'HPV dont sept à haut risque (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), a un taux de protection deux fois plus élevé que les vaccins CERVARIX® et GARDASIL® que ce soit en terme de protection totale [IC 95 (1,47;3,84)] ( $p < 0,05$ ) ou vis à vis d'au moins un HPV à haut risque [IC 95 (1,58;2,80)] ( $p < 0,05$ ). Ce vaccin semble plus adapté à l'écologie virale retrouvée dans la population concernée par notre étude en Martinique, et pourrait être le vaccin de choix que les médecins généralistes devraient proposer dans le cadre de la prévention primaire dans notre département, en complément du dépistage du cancer du col par la réalisation de FCU.

-----  
**JURY : Président : Pr André CABIE**

**Juges : Pr Patrick BOURGUET (Membre du jury)**

**Pr Vincent MOLINIE (Directeur)**

**Dr Fatiha NAJIOULLAH (Membre du jury)**

**Dr Christian DERANCOURT (Membre du jury)**

**Dr Alain LEOTURE (Membre du jury, MSU)**

**Dr Thierry DEBLAY (Membre du jury, ex-MSU)**

-----