



HAL
open science

Les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales pendant la grossesse et en période préconceptionnelle de l'HPV

Ana Lourenco

► **To cite this version:**

Ana Lourenco. Les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales pendant la grossesse et en période préconceptionnelle de l'HPV. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02381454

HAL Id: dumas-02381454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02381454>

Submitted on 26 Nov 2019

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.



Ecole de Maïeutique

Les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales pendant la grossesse et en période préconceptionnelle de l'HPV

Revue de la littérature

Présenté et soutenu publiquement le

26 avril 2019

Par

LOURENCO Ana

Née le 28 octobre 1995

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme Année universitaire 2018/2019

Membres du jury :

- Madame BOISSIER Estelle, sage-femme enseignante (directeur de mémoire)
- Madame BORDONI Céline, sage-femme libérale
- Madame COMPTE Florence, sage-femme enseignante

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole de Maïeutique

Les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales pendant la grossesse et en période préconceptionnelle de l'HPV

Revue de la littérature

LOURENCO Ana

Née le 28 octobre 1995

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme Année universitaire
2018-2019

Validation 1^{ère} session 2019 : oui non

Mention :

Félicitations du Jury	<input type="checkbox"/>
Très bien	<input type="checkbox"/>
Bien	<input type="checkbox"/>
Assez bien	<input type="checkbox"/>
Passable	<input type="checkbox"/>

Validation 2^{ème} session 2019 : oui non

Mention :

Visa et tampon de l'école

Remerciements :

A Estelle Boissier ma directrice de mémoire de m'avoir encadré tout au long de la réalisation de ce travail, d'avoir été disponible et de m'avoir apporté tous ses conseils,

Aux sages-femmes sur les différents terrains de m'avoir prodigué tout ce savoir précieux dans la pratique de notre métier,

A Estelle, Marine, Pauline et Laury pour leur rire dans les moments un peu difficile,

A toute ma famille et belle-famille de m'avoir soutenu tout au long de cette année,

A Mathieu de m'avoir accompagné tout au long de ces deux dernières années.

Sommaire :

Introduction :	2
Méthodologie :	6
Résultats :	9
Analyse et discussion :	16
Conclusion :	26
Bibliographie :	28

Introduction :

L'Human Papilloma Virus (HPV) ou Papilloma Virus Humain est un virus à ADN appartenant à la famille des *Papillomavirida*.

Les infections à HPV sont une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes chez les jeunes femmes sexuellement actives. De plus, le pic de prévalence de cette infection se situe entre 20 et 25 ans. Ainsi 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie [1, 2].

Les HPV sont des virus de petite taille et de grande diversité génomique : on compte plus de 120 génotypes différents. Ces différents HPV se différencient par leur tropisme, leur propriété biologique et leur potentiel oncogénique : sur ces 120 génotypes, une quarantaine a un tropisme génital préférentiel dont 20 sont à haut risque oncogène responsable de cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve ou encore de l'anus [1, 3].

Le risque principal du portage de l'HPV est la survenue de cancers, dont celui du col de l'utérus. En France, ce cancer est le 12^{ème} le plus fréquent chez la femme. En 2018, le nombre de nouveaux cas estimé s'élève à 2900 cas ayant entraîné près de 1100 décès. La survie tend à diminuer depuis les 20 dernières années [4].

L'infection à Papilloma virus est découverte à l'occasion du développement de condylomes exophytiques ou lors d'une anomalie du frottis cervico-utérin : les dysplasies cervicales (CIN) sont directement corrélées à la persistance du virus au sein de l'épithélium et notamment les HPV 16 et 18 responsables de 70% des cancers du col utérin [1].

La plupart du temps, ce virus est naturellement éliminé par l'organisme, mais lorsque qu'il y persiste, il peut entraîner la formation de lésions précancéreuses pouvant aboutir à un cancer. Celui-ci peut se développer 10 à 15 ans en moyenne suite à une infection à HPV persistante.

Le lien entre la présence de certains génotypes d'HPV et de cancer du col est aujourd'hui bien établi.

Depuis 2007, la prévention primaire de l'HPV passe par la vaccination. La HCSP recommande un schéma de prévention chez les filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. Trois vaccins sont aujourd'hui commercialisés dans le cadre de la vaccination : le Cervarix®, vaccin bivalent qui couvre les HPV 16 et 18, le Gardasil®, vaccin quadrivalent qui couvre les HPV 6, 11, 16 et 18. Depuis 2017, un nouveau vaccin Gardasil® nonavalent qui couvre 9 types de HPV s'ajoute aux deux déjà existants [5, 6].

Dans le cadre de ses compétences, la sage-femme est habilitée à prescrire et pratiquer l'injection de ces différents vaccins.

L'impact de la vaccination contre le HPV est d'autant plus important que le taux de couverture national est élevé. L'efficacité du vaccin est prouvée : en Suède par exemple, où le schéma de vaccination a permis un taux de couverture de 80%, une réduction de 75% des lésions précancéreuses chez les jeunes filles vaccinées avant l'âge de 17 ans a pu être constatée [7].

Selon la HAS, en France, le taux de couverture vaccinale est insuffisant au regard de l'objectif fixé à 60% par le Plan Cancer 2014-2019 : moins de 20% de la population cible est vaccinée [8].

La prévention secondaire passe par le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin qui repose sur un examen cytologique : le Frottis Cervico-Utérin (FCU). La réalisation d'une cytologie cervico-utérine est recommandée chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les 3 ans, après deux cytologies normales réalisées à un an d'intervalle. La couverture vaccinale n'exclut pas ce dépistage [9, 10].

Le dépistage par FCU permet ainsi de dépister près de 35 000 lésions précancéreuses chaque année.

Depuis près de 20 ans, ce dépistage a permis de réduire de moitié le nombre des nouveaux cas de cancer du col, ainsi que le nombre des décès sous-jacents [1].

Le dépistage réduit le risque de cancer cervical mais il n'empêche pas le développement des lésions précancéreuses d'autant plus que le taux de couverture des frottis dans nos populations n'est pas total. En France depuis 2006, le taux des femmes se faisant dépister reste constant à 57 % de 25 à 65 ans, alors que l'objectif fixé par la loi de santé publique est de 80 %. Une partie des femmes ne se fait donc pas dépister régulièrement [10].

Comme dit précédemment le pic d'incidence du portage de l'HPV se situe entre 20 et 25 ans, période propice pour de nombreuses femmes à une éventuelle grossesse. On peut constater une concordance entre l'âge du pic et le moment de procréer.

Pendant la grossesse, l'incidence des dysplasies s'élève à 1% et celle du cancer du col utérin à 1/10 000. Mais en dehors du risque de développement de cancer du col de l'utérus, l'HPV pourrait avoir des conséquences sur la grossesse. Pour les patientes peu suivies, la grossesse est un moment clé pour le dépistage par FCU et pour la prévention notamment par la surveillance gynécologique en dehors de la période de la grossesse. L'importance d'inciter les femmes à se dépister régulièrement est capitale [11].

« Dans l'exercice de l'ensemble de son activité professionnelle, la sage-femme, tient un rôle primordial de proximité dans la prévention et l'information auprès des femmes ». La loi HPST de juillet 2009 a entraîné une évolution majeure dans le champ de compétence de notre profession : la sage-femme est habilitée à assurer le suivi gynécologique de prévention des femmes en bonne santé et à pratiquer ainsi les examens gynécologiques nécessaires dont le FCU [12].

Au cours de la grossesse, l'entretien prénatal précoce du quatrième mois est un moment clé pour l'information sur le papillomavirus permettant d'aborder de nombreux thèmes dont la sensibilisation à ce sujet.

Le rôle du professionnel est essentiel dans le dépistage des facteurs de risques vis-à-vis de l'HPV et dans la sensibilisation des femmes et des couples sur ses conséquences.

Dans ce contexte actuel, du fait de son incidence importante dans la population il paraît important de s'interroger sur les éventuelles conséquences et complications liées au portage de l'HPV pendant la période pré-conceptionnelle, notamment sur la fertilité, et pendant la grossesse.

L'objectif principal de cette étude reposant sur une revue de la littérature sera d'analyser les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales éventuelles du portage de l'HPV en période pré-conceptionnelle et pendant la grossesse.

Méthodologie :

Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude, une revue de la bibliographie a été menée de mai à décembre 2018.

Deux bases de données ont été utilisées : *Google Scholar* et *PubMed*.

Le thésaurus était composé de huit Medical Subject Headings (MeSH) : « *Human Papilloma Virus* », « *Pregnancy* », « *Preterm delivery* », « *Infertility* », « *Miscarriage* », « *Perinatal transmission* », « *Premature rupture of membrane* », « *Pre-eclampsia* ».

Au total, 7 équations ont été utilisées dans le protocole de recherche :

- « *Human Papilloma Virus* » and « *Pregnancy* »
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Preterm delivery* »,
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Infertility* »
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Miscarriage* »
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Perinatal transmission* »
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Premature rupture of membrane* »
- « *Human Papilloma Virus* » and « *Pre-eclampsia* »

Critères d'inclusions des articles :

- Articles traitant de l'HPV en période conceptionnelle et pendant la grossesse chez les humains
- Répondant au thésaurus
- De 2000 à 2018
- En français ou anglo-saxons

Critères de non inclusions :

- Articles traitant de l'HPV en dehors de la période conceptionnelle et de la grossesse
- Articles en une autre langue que le français ou anglo-saxon
- Ne répondant pas au thésaurus

Critères d'exclusion : Articles traitant d'une autre pathologie que l'HPV

A partir des différentes équations utilisées, les différents articles de la recherche initiale ont été soumis à une grille d'analyse rapide décrite par l'ANAES (annexe I). Cette première étape de sélection a permis de retenir 76 articles.

La deuxième étape a consisté en une lecture critique de ces articles à partir de grilles de lecture standardisées (annexe II et III) dans le but de ne sélectionner que les articles valides et utilisables pour répondre à l'objectif de l'étude.

Cette deuxième étape a permis la sélection de 16 articles. La recherche de proche en proche a permis la sélection de 3 articles.

Au total, 19 articles ont été sélectionnés pour l'étude finale.

Les différentes démarches effectuées ont été représentées sous forme de diagramme de flux pour plus de visibilité (*Figure 1*).

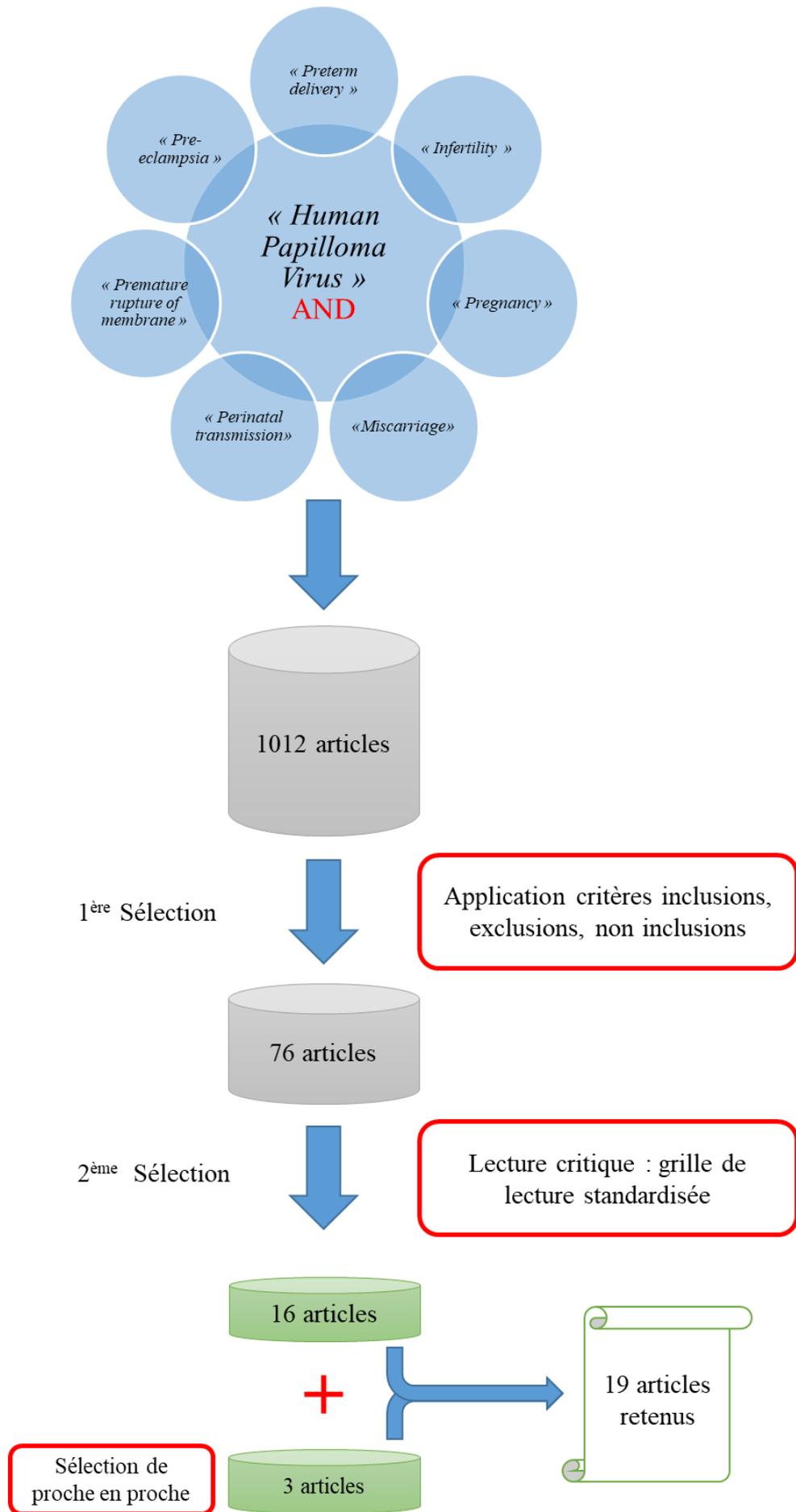


Figure 1 - Diagramme de flux de la sélection des articles

Résultats :

L'étude a porté sur 19 articles, certains traitants de différentes complications.

Sept études transversales :

- “*A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications*” Modern Pathology, 2015 de TL. Slatter and al [13]
- “*Prevalence of HPV in spontaneously aborted products of conception*” Acta Obstetricia and Gynecologica, 2011 de M. Skocznski and al [14]
- “*High risk HPV infection is associated with premature rupture of membranes (PROM)*” BMC Pregnancy and Child birth, 2013 de GJ. Cho and al [15]
- “*Transplacental transmission of HPV*” Virology Journal, 2008 de R. Rambaldi and al [16]
- “*Evidence for Vertical transmission of HPV from Mother to Infants*” IDOG, 2010 M. Smith and al [17]
- “*Rate of vertical transmission of HPV from mother to infants : relationship between infection rate and mode of delivery*” Virology journal, 2012 de H. Park and al [18]

Huit études de cohorte :

- “*Maternal HPV and preterm premature rupture of membrane : a retrospective cohort study*” Journal of Women’s Health, 2018 de A. Caballero and al [19]
- “*Evaluation of HPV as a risk factor for preterm birth or pregnancy related hypertension*” Obstetrics and Gynecology, 2016 de A. Subramaniam and al [20]
- “*Association of cervical Cytology and HPV DNA Status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth*” Anatomic Pathology, 2011 de Z. Zuo and al [21]
- “*The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and averse pregnancy outcome in low risk population*” European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018 de M. Nimrodi and al [22]

- *“HPV perinatal transmission and risk of HPV persistence among children : design, methods and preliminary results of HERITAGE study”* Papillomavirus research, 2016 de H.Trottier and al [23]
- *“HPV infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes : a prospective study in Spain”* BMC Infectious Diseases, 2009 de X. Castellsagué and al [24]
- *“High risk HPV at entry to prenatal care and risk of preeclampsia”* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014 de M. Mc Donnold and al [25]
- *“Risk of vertical transmission of HPV throughout pregnancy : a prospective study”* PLOS one, 2013 de S. Mi Lee and al [26]

Deux études cas/témoins :

- *“Human Papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor”* Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2017 de LM. Ambühl and al [27]
- *“Placental Infection with Human Papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery”* Human Reproduction, 2008 de L.M Gomez and al [28]

Trois revues de la littérature :

- *“Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection : update on molecular mechanism and clinical impact - Systematic review”* Biomed Research International, 2014 de S. Gizzo and al [29]
- *“HPV infection and fertility alteration : a systematic review”* PLOS one, 2015 de T. Souho and al [30]
- *“HPV as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery”* Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2016 de LM. Ambühl and al [31]

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux pour plus de lisibilité (Annexe IV).

Human papilloma virus et accouchement prématuré :

Concernant l'implication de l'HPV dans la survenue d'accouchements prématurés, tous les auteurs ne sont pas unanimes.

Parmi les auteurs retrouvant une différence significative en présence du virus HPV :

- TL. Slatter and al dans leur étude transversale prospective de 2015 [13].
- Z. Zuo and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2011 retrouvent une différence significative dans les groupes de patientes diagnostiquées ASCUS ou AGUS et dans le groupe de patientes HPV positif [21].
- M. McDonnold and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2014 [25].
- LM. Gomez and al dans leur étude cas-témoins de 2008 [28].
- LMM. Ambühl and al dans leur revue de la littérature de 2016 [31].

A côté de ces auteurs, d'autres ne retrouvent aucun lien entre la présence d'HPV et la survenue d'accouchements prématurés :

- GJ. Cho and al dans leur étude transversale prospective de 2013 [15].
- A. Caballero and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 [19].
- A. Subramaniam and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2016 [20].
- N. Nimrodi and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 [22].
- LMM. Ambühl and al dans leur étude cas-témoins de 2017 [27].

Human Papilloma Virus et fausses couches spontanées (FCS) :

Les auteurs ayant étudié l'influence du statut HPV positif sur les fausses couches spontanées LMM. Ambühl and al dans son étude cas-témoins de 2017 et M. Skoczynski and al dans son étude transversale prospective de 2011 ne retrouvent pas de différence significative de fausses couches spontanées dans les groupes de patientes positives à l'HPV [14, 27].

Néanmoins, dans leur revue de la littérature de 2016, LMM Ambühl and al ont rapporté une augmentation significative d'HPV au niveau cervical et au niveau placentaire dans le groupe FCS par rapport aux grossesses d'évolution normale [31].

Human Papilloma Virus et rupture prématurée des membranes (RPM) :

Concernant la rupture prématurée des membranes, deux auteurs ont retrouvé une différence significative de survenue chez les groupes de patientes ayant un statut positif d'HPV :

- GJ. Cho and al dans leur étude transversale prospective de 2013, concernant les HPV à haut-risque [15].
- A. Caballero and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 [19].

Néanmoins, N. Nimrodi and al ne retrouvent pas de significativité dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 recherchant un lien entre l'HPV et la RPM [22].

Human Papilloma Virus et pré-éclampsie :

Deux études ont rapporté une augmentation significative du taux de pré-éclampsie chez les patientes porteuses d'HPV :

- TL. Slatter and al leur son étude transversale prospective de 2015 [13].
- M. Mc Donnold and al leur étude de cohorte rétrospective de 2014 [25].
Néanmoins cette étude ne révèle pas de différence significative concernant la pré-éclampsie sévère.

Quatre autres études ne retrouvent aucune association significative :

- GJ. Cho and al dans leur étude transversale prospective de 2013 [15].
- N. Nimrodi and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 [22].
- LM. Gomez and al dans leur étude cas-témoins prospective de 2008 [28].

A.Subramaniam and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2016 conclue que le virus HPV n'est pas un facteur indépendant de HTA gravidique [20].

Human Papilloma Virus et infertilité :

Deux études ont étudié l'influence de l'HPV sur la fertilité.

Dans leur revue de la littérature de 2015, T. Souho and al ont synthétisé les résultats de différentes études étudiant l'impact de l'HPV sur les paramètres du sperme notamment sur la mobilité des spermatozoïdes, le nombre de spermatozoïdes, le nombre de cellules morphologiquement normales et sur l'altération de l'ADN [30].

Parmi elles, toutes les études rapportées retrouvent une différence significative de ces paramètres en présence d'HPV.

Schilaci and al en 2013 ne retrouvent pas de différence significative.

Concernant la Fécondation in Vitro (FIV), T. Souho and al ont également rapporté les résultats des études étudiant l'influence de l'HPV sur l'issue favorable ou défavorable de la FIV :

- A. Perino and al en 2011 et SD. Spandorfer and al en 2006 : augmentation significative du taux d'échecs de FIV chez les femmes porteuses.
- V. Van Hamont and al en 2006: association significative entre lésions cervicales induites par le HPV et la diminution de la fertilité.

Néanmoins les auteurs H. Tanaka and al et Y. Wang and al ne retrouvent pas d'association significative entre la présence d'HPV et l'échec de la FIV [30].

La deuxième étude, une revue de la littérature de S. Gizzo and al de 2014 rapporte les résultats d'études traitant sur les modifications spermatiques liées au HPV et l'impact sur la fertilité [29]:

- Gomez and al en 2008 : augmentation significative du taux d'apoptose dans les cellules transfectées par de l'ADN d'HPV et diminution significative de la capacité d'invasion trophoblastique.
- Calinisan and al, 2002 : augmentation significative de la fragmentation de l'ADN des blastocystes transfectées par séquences E6/E7 des HPV 16/18/31/33.
- Connelly and al en 2001 et Lee and al en 2002 : augmentation significative des phénomènes apoptotiques des spermatozoïdes exposés aux gènes E6/E7 des HPV 16 et 18.

- Foresta and al, 2010 : diminution significative de la mobilité globale.
- Garolla and al, 2013 : diminution significative de la mobilité progressive.
- Brossfield and al en 2000 et Connelly and al en 2001 : les spermatozoïdes transfectés par de l'ADN d'HPV ont une mobilité totale significativement plus élevée par rapport au groupe témoin non traité.
- Lee and al, 2002 : diminution significative de la mobilité totale des spermatozoïdes et du déplacement latéral de la tête en contact du HPV 16.

En revanche, un auteur Rintala and al en 2004 ne retrouve pas de différence significative.

Human Papilloma Virus et transmission mère-enfant :

Concernant la transmission mère-enfant de l'HPV, plusieurs études ont rapporté des associations significatives :

- H. Park and al dans leur étude transversale prospective de 2012: augmentation significative de portage d'HPV chez les nouveau-nés de mères infectées par plusieurs types d'HPV. Leur étude retrouve également d'une part une concordance à 100% des types d'HPV lorsque les couples mères et nouveau-nés étaient positifs et d'autre part 100% des nouveau-nés positifs sont nés par voie basse [18].
- X. Castellsagué and al dans leur étude de cohorte prospective en 2009: association significative entre le statut HPV sur les échantillons des nouveau-nés et des mères à six semaines de post-partum, association significative entre le statut HPV de la mère à 6 semaines du post-partum et la positivité du statut HPV du nourrisson à tout moment du suivi post-natal [24].
- SM. Lee and al dans leur étude de cohorte prospective en 2013: association significative entre les nouveau-nés porteurs d'HPV à la naissance et les mères porteuses d'HPV en anténatal et association significative des nouveau-nés porteurs d'HPV et la naissance par césarienne [26].

M. Smith and al dans leur étude transversale prospective de 2010 ne retrouve pas de différence significative selon la voie d'accouchement ni de d'association significative entre les sérologies mères/nouveau-nés. Néanmoins, ces auteurs retrouvent une différence significative du taux de transmission mère/nouveau-né en cas d'ATCD liés HPV (condylomes, dysplasies cervicales, cancer du col utérin) [17].

Analyse et discussion :

Plusieurs biais ont été rencontrés dans cette revue de la littérature.

En premier lieu un biais de publication lié au fait qu'un certain nombre de travaux ne fait pas l'objet de publication, notamment ceux dont les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

En deuxième lieu un biais linguistique du fait que tous les articles obtenus répondant à l'objectif initial était en anglais.

Enfin un biais Medline car seules deux bases de données ont été utilisées ce qui restreint l'étendue de l'étude.

La principale limite rencontrée concerne l'accessibilité aux articles scientifiques. En effet, de nombreux articles n'ont pu être sélectionnés du fait de leur coût ou de leur inaccessibilité.

Les données issues des articles étudiées n'ont pas toutes la même valeur scientifique. Aucun des articles étudiés n'a apporté un niveau de preuve 1 correspondant à une preuve scientifique établie. Aucune étude randomisée n'a été retrouvée et les méta-analyses incluses dans l'étude comportaient quelques biais.

De plus, cette revue bibliographique inclut sept études transversales qui ne permettent pas d'établir une conclusion de causalité mais simplement une fréquence.

Le biais principalement retrouvé dans les études est un biais de sélection : les populations incluses n'étaient pas représentatives de la population générale. Or, les prévalences d'HPV semblent varier énormément entre les différents groupes de populations. Dans leur revue de la littérature de 2016, LMM. Ambühl and al ont ainsi montré une différence significative de la prévalence de l'HPV dans les populations féminines des Etats Unis et d'Amérique latine comparée aux populations des femmes européennes et asiatiques ($p < 0,0001$) [31].

Dans cette même étude, les auteurs rapportent des différences significatives de diagnostic en fonction de la méthode de détection de l'HPV utilisée. En effet, toutes les études n'ont pas employé dans leur protocole la même technique de détection de l'HPV. Ces différences observées constituent donc un biais dans cette étude.

Une étude à grand échantillonnage incluant des échantillons de populations représentatifs de la population générale semble donc nécessaire pour obtenir des résultats de niveau de preuve scientifique élevé.

Dans de nombreux articles, les patientes ont été considérées positives à l'HPV à partir de leur dernier résultat de cytologie cervicale précédant la grossesse.

Or, le virus HPV possède une clairance naturelle de 80% en 24 mois c'est-à-dire qu'il est capable de se résorber naturellement en l'absence de traitement. De plus, des patientes négatives à l'HPV au moment du dépistage auraient pu être positives au moment de l'accouchement. Des co-facteurs peuvent influencer sur la persistance des virus HPV dans les tissus comme des facteurs liés à l'hôte (HIV, système HLA) ou des facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la contraception [32, 33].

Pour obtenir une prévalence la plus représentative possible de l'HPV, un test de dépistage aurait donc dû être réalisé dans l'idéal avant l'accouchement afin de connaître le statut précis au moment de la naissance.

Un des biais également rencontré est la présence d'études *in vitro*. Ce type d'étude ne représente pas les cellules dans leur environnement biologique. Afin d'augmenter le niveau de preuve de ce type d'étude, il est donc nécessaire de démontrer ces résultats *in vivo*.

De plus, ces études ne prennent pas en considération dans les caractéristiques des populations le statut vaccinal des patientes incluses dans l'étude. Ceci permettrait notamment de comprendre l'effet protecteur ou non du vaccin sur les différentes conséquences étudiées. L'inclusion du statut vaccinal semble capitale car celui-ci représente le premier moyen de prévention contre le papilloma virus humain et pourrait donc entraîner un réajustement des résultats.

Human Papilloma Virus et accouchement prématuré :

La survenue d'accouchements prématurés en cas de portage d'HPV est sans doute la complication la plus étudiée mais également la plus sujette à controverse.

TL. Slatter and al dans leur étude transversale prospective de 2015 ont mis en évidence une association significative entre la survenue des accouchements prématurés et le portage d'HPV chez les femmes enceintes [13].

Ces auteurs ont identifié l'HPV en utilisant cinq méthodes différentes et en étudiant les caractéristiques immuno-histopathologiques des tissus placentaires en présence et en l'absence d'HPV.

Ils ont en premier lieu constaté la présence du virus au sein des tissus de la décidua, et de l'endomètre. Ils ont ainsi pu mettre en évidence des différences histologiques au niveau des tissus infectés par l'HPV.

Parmi elles, ils ont remarqué la présence de villites lympho-histiocytaires associées à la présence du virus. Les villites se définissent par la présence d'éléments inflammatoires au niveau du tissu conjonctif villositaire. La villite chronique a déjà été mise en cause dans de nombreuses études en cas de pré-éclampsie, accouchement prématuré ou encore de retard de croissance intra-utérin. L'implication de l'HPV dans la formation de ces villites pourrait donc être une hypothèse quant au mécanisme de la survenue des différentes complications étudiées [34, 35].

Néanmoins cette étude reste une étude transversale ne montrant ainsi aucun lien de causalité mais permettant seulement de calculer des fréquences.

Z. Zuo and al, M. Mc Donnold and al, LM. Gomez and al, et LMM. Ambühl and al ont également mis en évidence dans leur étude une association entre accouchement prématuré et HPV [21, 25, 28, 31].

LM. Gomez and al dans leur étude cas-témoins de 2008 ont conduit deux études conjointes. Dans un premier temps, l'équipe a mené une étude in vitro en transfectant des cellules trophoblastiques avec le génome de l'HPV 16. Ainsi, ils ont constaté une diminution significative de la viabilité des cellules transfectées par rapport aux cellules du groupe témoins et une augmentation significative du taux d'apoptose dans le groupe cas par rapport au groupe témoins [28].

Dans un deuxième temps, ils ont mené une étude cas-témoins en étudiant l'influence de l'HPV sur la survenue d'accouchements prématurés et de pré-éclampsie.

Ils ont ainsi mis en évidence une association significative entre accouchements prématurés et la présence d'HPV.

Le principal biais de cette étude repose dans la réalisation d'expériences *in vitro* qui comme dit précédemment ne représente pas l'environnement biologique des cellules *in vivo*. De plus, seul l'ADN d'un type d'HPV a été transfecté sur les nombreux types existants.

Cette étude inclut également de faibles échantillons pour chaque groupe.

Z. Zuo and al dans leur étude exposés-non exposés de 2011 retrouvent des résultats intéressants. Parmi eux, ils ont pu observer une augmentation significative d'anomalies placentaires chez les patientes avec des anomalies cytologiques cervicales dont le nombre de villites ($p = 0.011$) et de thromboses ($p = 0.026$) dans les tissus placentaires diagnostiqués positifs au HPV à haut risque [21].

LMM. Ambühl and al dans leur revue de la littérature de 2016 retrouve une augmentation significative d'HPV au niveau cervical et au niveau placentaire dans le groupe accouchements prématurés par rapport aux grossesses d'évolution normale [31].

De plus certaines études soumettraient que certains virus pourraient altérer la fonction des trophoblastes et ainsi entraîner une nidation anormale voire des fausses couches précoces [36, 37].

Comme stipulé dans la partie "Résultats", d'autres auteurs n'ont quant à eux pas retrouvé de différence significative entre les accouchements prématurés et l'HPV.

Human Papilloma Virus et fausses couches :

LMM. Ambühl and al dans leur revue de la littérature de 2016 décrivent une augmentation significative d'HPV au niveau cervical et au niveau placentaire dans le groupe FCS par rapport aux grossesses d'évolution normale [31].

Néanmoins, les autres auteurs sont tous unanimes sur le fait qu'il n'y ait pas d'association significative entre le portage de l'HPV et la survenue de fausses couches spontanées.

LMM. Ambühl and al dans leur étude cas-témoins de 2008 ne retrouvent pas de différence significative de fausses couches dans le groupe de patientes porteuses d'HPV mais ces auteurs ont également étudié la localisation placentaire de l'HPV : ils ont ainsi mis en évidence leur présence au niveau des trophoblastes mais également au niveau des cellules de Hofbauer [27]. Ces cellules sont les macrophages présents au niveau des villosités chorales côté fœtal produisant des substances régulatrices des réactions immunitaires locales et favorisant l'angiogenèse du placenta tout au long de son développement [38].

La présence d'HPV au niveau de ces cellules est également intéressante à mettre en lien avec d'autres complications de la grossesse tel que la pré-éclampsie qui résulte d'une anomalie de l'angiogenèse.

Il est intéressant de noter le mécanisme de transmission du VIH déjà décrit, et faisant également appel aux cellules trophoblastiques et aux cellules de Hofbauer [39].

Human Papilloma Virus et Rupture prématurée des membranes (RPM):

Deux groupes d'auteurs ont montré dans leur étude une différence significative de RPM dans les groupes de patientes porteuses d'HPV.

Caballero and al dans son étude de cohorte 2018 présente des biais [19]. Le principal biais retrouvé dans cette étude est un biais de sélection. En effet les auteurs rappellent que la population est principalement de couleur blanche, non-hispanique et en surpoids ou obèse au moment de l'accouchement.

De plus, certains des résultats de cytologie retenus pour l'étude dataient de quasiment trois ans et comme vu précédemment, l'HPV présente une clairance naturelle.

GJ. Cho and al ont mené une étude transversale qui ne conclut donc pas un lien de causalité [15].

Ce même auteur émet l'hypothèse que les virus HPV pourraient produire des métalloprotéinases de la matrice (MMP) qui sont des enzymes capables de dégrader les constituants de la matrice extra-cellulaire et donc des membranes entraînant leur fragilisation [40]. En effet, des auteurs S. Smola-Hess and al en 2005 ont mis en évidence que des kératinocytes transfectés avec HPV16 ou HPV18 in vitro, et des lignées cellulaires de carcinome cervical positives pour HPV, exprimaient de manière constitutive la MMP [41].

La rupture des membranes reste dans de nombreux cas non élucidée et soumise à des processus complexes. Il est donc nécessaire de mener de plus amples études afin de mettre en évidence un quelconque lien entre l'infection par l'HPV et sa survenue.

Ces résultats s'opposent à ceux de l'étude de cohorte rétrospective de M. Nimrodi and al de 2018 qui ne retrouve pas de différence significative entre le portage de l'HPV et la survenue de rupture prématurée des membranes [22].

Néanmoins, cette étude présente un biais de sélection du fait que la population n'est pas représentative de la population générale.

Human Papilloma Virus et Pré-éclampsie :

Dans leur étude cas-témoins de 2008, LM. Gomez and al ne retrouvent pas de différence significative de pré-éclampsie sévère entre les groupes cas et témoins [28].

Pour rappel, cette étude avait montré une différence significative concernant les accouchements prématurés mais présentait un biais important du fait du faible échantillon.

GJ. Cho and al dans leur étude transversale prospective de 2015 et N. Nimrodi and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2018 s'accordent également sur le fait qu'il n'y a pas d'association significative entre l'HPV et la pré-éclampsie [15, 22].

A.Subramaniam and al dans leur étude de cohorte rétrospective de 2016 concluent que le virus HPV n'est pas un facteur indépendant de HTA gravidique [20].

Néanmoins, deux groupes d'auteurs retrouvent une différence significative : TL. Slatter and al dans leur étude transversale prospective de 2015 et M. Mc Donnold dans leur étude de cohorte rétrospective de 2014 [13, 25].

Human Papilloma Virus et transmission mère-enfant :

La mise en évidence de la présence du virus dans les tissus placentaires a motivé de nombreux auteurs à étudier la transmission mère-enfant au cours de la grossesse ou au moment de la naissance en fonction de la voie d'accouchement.

SM. Lee and al dans son étude de cohorte prospective de 2013, a retrouvé une association significative entre les nouveau-nés porteurs d'HPV à la naissance et les mères porteuses d'HPV en anténatal [26]. Dans cette étude, les auteurs ont également observé une association significative entre nouveau-nés porteurs à la naissance et les naissances par césarienne.

Ces résultats s'opposent à ceux obtenus par M. Smith and al dans leur étude transversale prospective de 2010 qui ne retrouvent pas de différence significative entre les différentes voies d'accouchement [17].

Ces résultats pourraient alors s'expliquer par la présence du virus au niveau du liquide amniotique ou encore du sang du cordon comme le rapporte l'étude de LMM. Ambühl de 2016 [31].

Le principal biais de l'étude de Lee and al est son faible échantillon de population inclus dans l'étude.

H. Park and al dans leur étude transversale prospective de 2012 et X. Castellsagué and al dans leur étude de cohorte prospective de 2009 retrouvent également une association significative entre le statut HPV de la mère et le statut HPV du nouveau-né à la naissance [18, 24].

La problématique se pose alors quant à la définition même du statut du nouveau-né en cas de diagnostic positif dans les prélèvements à la naissance : il est nécessaire de différencier portage, contamination et infection.

Les résultats définitifs de la deuxième phase de l'étude Héritage de H. Trottier and al qui seront publiés en cours d'année 2019, dont l'analyse de la première phase figure dans les tableaux d'analyses en « Annexes », décriront leurs observations finales sur la persistance du virus chez les enfants porteurs suivis depuis la naissance [23].

Human Papilloma Virus et infertilité :

Dans leur revue de la littérature de 2015, T. Souho and al ont étudié à la fois l'influence du portage de l'HPV sur certaines complications de la grossesse mais également les modifications spermatiques liées à la présence du virus et les conséquences sur la fertilité [30].

Ainsi, hormis Schilaci and al en 2013 qui n'ont pas retrouvé de différence significative, les autres auteurs dont les études ont été rapportées dans cette revue ont mis en évidence des modifications des paramètres du sperme.

En premier lieu une diminution significative de la mobilité globale des spermatozoïdes.

Des études in vivo permettraient d'observer la réelle influence du virus et de déterminer si l'HPV est un facteur responsable ou non d'asthénospermie.

Les auteurs ont également observé une diminution du nombre de spermatozoïdes en présence d'HPV mais également de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Des études complémentaires semblent nécessaires pour déterminer si cette diminution est suffisante pour entraîner une oligospermie.

Ces modifications des paramètres spermatiques observées pourraient entraîner des altérations de la fertilité au sein des couples porteurs. Néanmoins, des études in vivo avec un suivi prolongé sont nécessaires pour comprendre les réelles conséquences du virus sur les spermatozoïdes et si ces modifications peuvent réellement influencer l'altération de la fertilité.

T. Souho and al ont également rapporté des études traitant du taux d'échecs de fécondation in vitro en fonction du statut HPV des couples.

Ainsi, les cinq auteurs cités ne sont pas unanimes concernant ce taux.

S. Gizzo and al en 2014 ont également mené une revue de la littérature traitant des modifications spermatiques lié au HPV et de leur impact sur la fertilité [29].

Hormis Rintala and al en 2004, tous les auteurs inclus dans cette étude s'accordent pour constater une différence significative de la mobilité des spermatozoïdes en présence du virus.

De plus Connelly and al et Lee and al ont observé une augmentation significative des phénomènes apoptotiques des spermatozoïdes exposés aux gènes E6/E7 des HPV 16 et 18. Ces résultats peuvent être mis en corrélation avec ceux obtenus en 2008 par LM. Gomez and al précédemment évoqués au sujet des accouchements prématurés.

Cette revue de la littérature de S. Gizzo présente un biais de publication du fait de l'hétérogénéité dans les articles sélectionnés.

Il est intéressant de poursuivre les études à ce sujet dans une époque où la procréation médicalement assistée occupe une place de plus en plus importante dans la conception des couples désirant un enfant.

Les principales conséquences de l'HPV sont aujourd'hui bien connues chez les femmes, mais les virus HPV sont également responsables de lésions et cancers chez l'homme. D'autant plus que l'HPV est un virus sexuellement transmissibles malgré des relations sexuelles protégées [1, 3].

La vaccination de la population masculine permettrait donc d'augmenter l'immunité de groupe. A l'image de l'Australie où la large campagne de vaccination a permis une couverture de 80% des jeunes filles et près de 75% des jeunes hommes [42].

B. Lawton and al dans une étude de cohorte rétrospective ont étudié sur plus de 35 000 patientes les prévalences d'accouchements prématurés et de pré-éclampsies en fonction du statut vaccinal anti-HPV. Ils ont ainsi constaté une diminution significative d'accouchements prématurés chez les patientes vaccinées. Aucune différence n'a été constatée pour la pré-éclampsie [43].

L'implication de l'HPV dans la survenue de dysplasies et de cancer du col est certaine à ce jour. Néanmoins, de nombreuses études sont encore nécessaires pour conclure à un lien certain entre la survenue de complications de la grossesse et la présence d'HPV.

Conclusion :

L'infection par HPV est aujourd'hui un problème de santé publique en raison du risque de cancer du col de l'utérus qu'il peut engendrer.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'impact du portage de l'HPV sur les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales. Une des principales problématiques reposant sur le fait que la majorité des femmes enceintes porteuses d'HPV sont asymptomatiques et présentent un frottis cervico-utérin normal.

Cette étude portant sur une revue de la littérature a montré une grande variabilité des résultats. Tous les auteurs ne sont pas en accord quant aux résultats observés.

L'approfondissement de ces recherches par des études à plus grande échelle semble nécessaire pour présenter un niveau de preuve scientifique suffisant.

Les auteurs ayant étudié la présence du virus au niveau du placenta s'accordent néanmoins sur sa détection au niveau des tissus placentaires.

La transmission in utéro reste un sujet de controverse et la question se pose toujours sur le statut positif de l'enfant à la naissance et sur l'interrogation de savoir s'il s'agit d'une simple contamination, d'un portage ou s'il s'agit d'une véritable infection pouvant entraîner des complications à court, moyen ou long terme.

De nos jours, la prévention de l'HPV passe principalement par la vaccination qui n'a pas encore montrée de résultats concluants en France du fait du nombre insuffisant de personnes, hommes comme femmes vaccinées.

L'inclusion du statut vaccinal dans les caractéristiques des populations étudiées semble donc nécessaire pour déterminer l'éventuel effet protecteur du vaccin sur les complications étudiées dans cette étude.

Les professionnels de santé occupent une place majeure dans la prévention et le dépistage des lésions causées par le virus. De part, leur place clé dans la santé génésique des femmes tout au long de leur vie et pendant la grossesse, les sages-femmes tiennent un rôle capital dans cette mission de santé publique.

Une étude qualitative basée sur des entretiens et des questionnaires sur les connaissances des professionnels au sujet des moyens de dépistage et de prévention pourrait inciter les professionnels à explorer l'ensemble de leur compétence dans ce domaine.

Bibliographie :

- [1] M.-N. Didelot, A. Damay, Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques, RFL - Revue francophone des laboratoires Vol 38, N° 405 - septembre-octobre 2008 pp. 27-3
- [2] J.-M. Bohbot, A. Marchal. Infections sexuellement transmissibles. EMC - Gynécologie 2017:1-8 [Article 360-A-10]
- [3] N. Gavillon et al, Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ?, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 38 (2010) 199–204
- [4] Institut National du Cancer, La vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) pour prévenir le cancer du col de l'utérus, 20 septembre 2018
- [5] Haute Autorité de Santé, Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité, 11 octobre 2017
- [6] Vidal, GARDASIL 9 : nouveau vaccin nonavalent contre les infections à papillomavirus humain, Actualités
- [7] I. Heard, D. Floret, Vaccins contre les papillomavirus humains (HPV) : Dernières recommandations du Haut conseil de la santé publique, et premiers résultats cliniques et virologiques, Medecine/Sciences Vol 29, number 12 décembre 2013 1161 – 1166
- [8] Haute Autorité de Santé, Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité, communiqué de presse, 11 octobre 2017
- [9] Institut national du Cancer, Dépistage du cancer du col de l'utérus, mise à jour le 5 octobre 2018
- [10] Institut National de Veille Sanitaire, Vers la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus N° 2-3 | 24 janvier 2017
- [11] J.-P. Menard, F. Bretelle. Infections cervicovaginales au cours de la grossesse (recommandations). EMC - Obstétrique 2009:1-10 [Article 5-047-G-30].
- [12] Référentiel métier et des compétences des sages-femmes, janvier 2010
- [13] TL. Slatter and al, A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. Modern Pathology 2015; 28:1369–82.
- [14] M. Skoczynski and al, Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90 (12):1402–5.

- [15] G. Cho, High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:173.
- [16] RL. Rombaldi and al, Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology Journal*. 2008;5:106.119
- [17] M. smith and al, Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants, *Infect Dys Obstet Gynecol* 2010; 2010: 326369
- [18] H. Park, Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology Journal* 2012;9:80.
- [19] A. Caballero and al, Maternal HPV and preterm premature rupture of membrane : a retrospective cohort study, *Journal of Women's Health*, 2018 Vol 00, N 00
- [20] A. Subramaniam and al, Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):233–40.
- [21] Z. Zuo and al, Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *American Journal of Clinical Pathology* 2011;136:260–5.
- [22] M. Nimrodi and al, The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* Jun;225:160-165
- [23] H. Trottier, Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Research* 2016 Dec;2:145-152.
- [24] X. Castellsague and al, Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74.
- [25] M. McDonnold and al, High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;210:138. e1-.e5.
- [26] SM. Lee and al, Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS One* 2013;8: e66368.
- [27] LM. Ambühl and al, Human Papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017 Oct;96(10):1188-1196

- [28] LM. Gomez and al, Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Human Reproduction* (Oxford, England) 2008;23:709–15.
- [29] S. Gizzo and al, Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection : update on molecular mechanism and clinical impact - Systematic review, *Biomed Research International* 2014;2014:230263.
- [30] T. Souho and al, HPV infection and fertility alteration : a systematic review, *PLOS one* 2015 May 18;10(5):e0126936
- [31] LM. Ambühl and al, HPV as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery, *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2016;2016:3086036
- [32] J. Monsonogo, Erratum de l'article : "Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux" *La Presse Médicale*, Volume 36, Issues 7–8, July–August 2007, Pages 1150-1151
- [33] J. Mergui, Infection à HPV : comment informer les patientes ? *La Lettre du gynécologue* - n° 317 - décembre 2006.
- [34] C. Rota and al, Pronostic périnatal des grossesses compliquées d'intervillites chroniques placentaires, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2006 ; Vol 35 – N°7 p : 711-719
- [35] G. Boog and al, Conséquences obstétricales des villites chroniques d'étiologie indéterminée, *La Lettre du Gynécologue* - n° 324 - septembre 2007
- [36] H. Koi, J. Zhang, and S. Parry, "The mechanisms of placental viral infection," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 943, pp. 148–156, 2001.
- [37] F. Arechavaleta-Velasco, H. Koi, J. F. Strauss III, and S. Parry, "Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation?" *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 55, no. 1-2, pp. 113–121, 2002.
- [38] Grace Pinhal-Enfield, Nagaswami S. Vasan and Samuel Joseph Leibovich (2012). *The Role of Macrophages in the Placenta, Embryology - Updates and Highlights on Classic Topics*, Prof. Luis Violin Pereira (Ed.), ISBN: 978-953-51-0465-0, InTech
- [39] G. Vidricaire and al, Vers une compréhension du mécanisme de transmission du VIH in utero, *Medicine/sciences* Volume 20, Number 8-9, Août-Septembre 2004
- [40] E.E. Gabison and al, Métalloprotéinases et angiogenèse, *Pathologie Biologie* (avril 2003) Vol 51, numéro 3, p 161-166

- [41] S. Smola-Hess, Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase in papillomavirus-positive cells: role of the human papillomavirus (HPV) 16 and HPV8 E7 gene products, *Journal of General Virology* (2005), 86, 1291–1296
- [42] C. Patel and al, The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018 ; 23 (41)
- [43] B. Lawton and al, Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study, *Vaccine* 36 (2018) 134–140

Annexes :

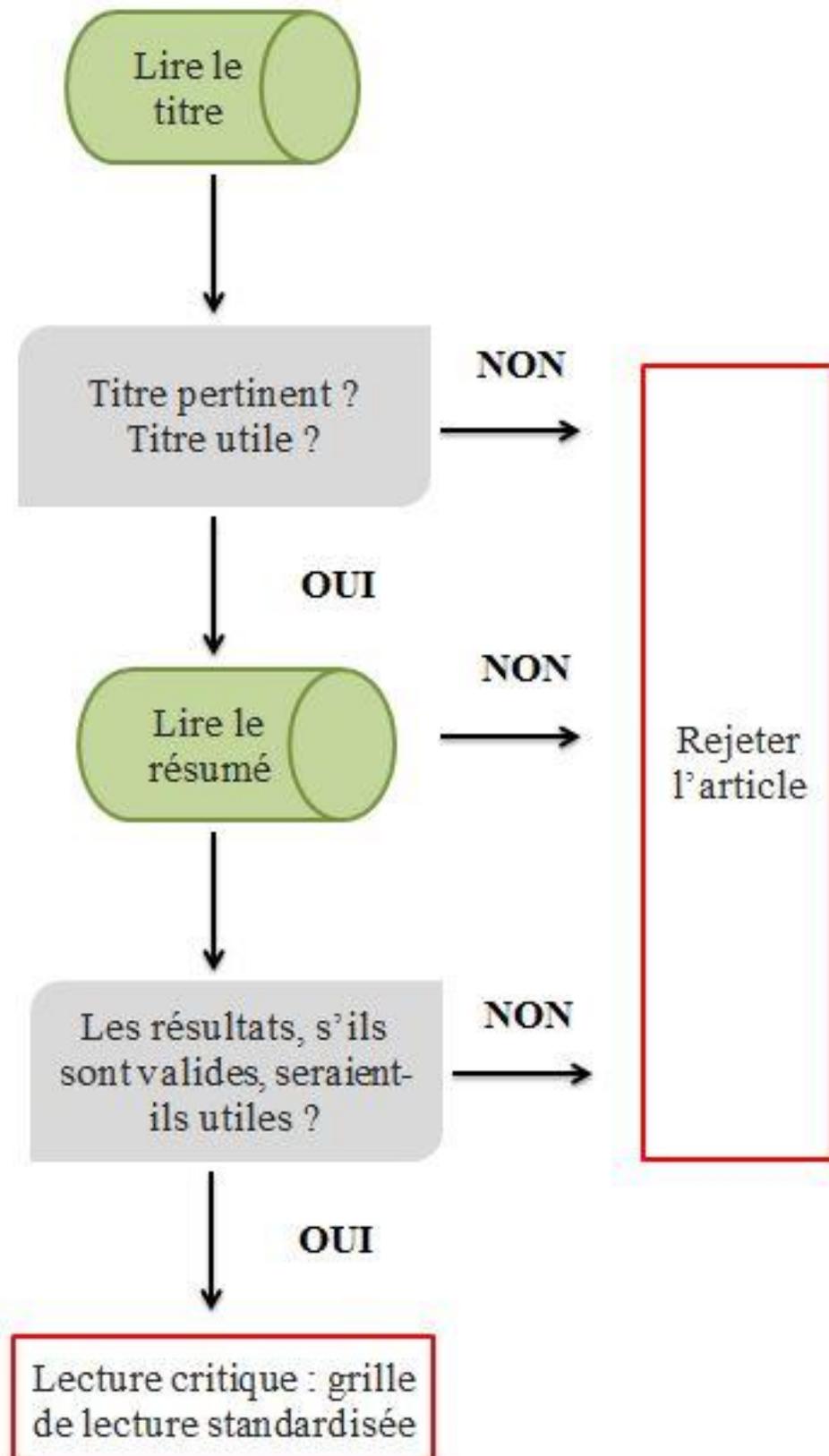
Annexe I : Première étape de sélection à partir d'une grille de lecture rapide (ANAES 2001).

Annexe II : Grille de lecture d'un article de causalité.

Annexe III : Grille de lecture des revues de la littérature.

Annexe IV : Tableaux des résultats des 19 articles étudiés.

Annexe I : Première étape de sélection à partir d'une grille de lecture rapide
(ANAES 2001)



Annexe II : Grille de lecture d'un article de causalité

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE CAUSALITE
--

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. La formulation des objectifs est clairement exprimée			
2. Méthodologie			
• L'étude est comparative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les populations exposées et témoins prises en compte sont bien définies (caractéristiques, critères d'inclusion et d'exclusion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les facteurs de risque et d'exposition sont bien définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• Les groupes sont comparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'existence d'une association est prouvée et la force de l'association est testée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La causalité de l'association est étudiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les biais sont décrits et pris en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe III : Grille de lecture des revues de la littérature

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totalement	Partiellement	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection des études sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe IV : Tableaux des résultats des 19 articles étudiés

Titre de l'article Auteur Revue, Année	Type d'étude	Objectif(s) de l'étude	Critère de jugement	Résultats significatifs	Principaux biais	Niveaux de preuve scientifique
<p><i>"A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications"</i></p> <p>Modern pathology, 2015</p> <p>T.L Slatter and al</p> <p align="center">[13]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>Hôpitaux d'Otago, Nouvelle-Zélande</p> <p>2009 à 2014</p>	<p>Déterminer présence HPV dans le placenta, les caractéristiques histopathologiques, la corrélation avec les ATCD des FCU et les éventuelles complications de la grossesse</p> <p>Population : 339 placentas - 251 placentas d'accouchements à terme - 88 placentas d'accouchements prématurés</p> <p>Détection par 5 méthodes différentes + corrélation avec les résultats de FCU</p>	<p>Prévalence de la pré-éclampsie</p> <p>Prévalence du diabète gestationnel</p> <p>Prévalence d'accouchements prématurés</p>	<p>253/339 (75%) placentas positifs à HPV Parmi les placenta positifs : 78% étaient positifs aux HPV à haut risque</p> <p>Risque de diabète gestationnel : augmentation significative (p<0,05)</p> <p>Risque de PE : augmentation significative (p<0,05)</p> <p>Risque d'accouchement prématuré : Augmentation significative HPV + dans le groupe (p=0,02)</p> <p>Corrélation significative des résultats des FCU antérieurs avec les analyses placentaires (p=0,0001)</p>	<p><u>Biais de sélection</u> : population non représentative de la population générale</p> <p>Etude transversale : pas de lien de causalité</p> <p>Pas d'informations au sujet du moyen d'obtention des placentas</p> <p>Pas de comparaison aux autres études</p>	<p align="center">NP 4 (C)</p>

<p><i>"Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception"</i></p> <p>AOGS, 2011</p> <p>M. Skoczynski and al</p> <p>[14]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>Mai 2009 à janvier 2010</p> <p>Département d'obstétrique et des pathologies de la grossesse, Université médicale de Lublin, Pologne</p>	<p>Comparer la prévalence de l'HPV dans les placentas issus de FCS avec celle de placentas de femmes ayant accouchées à terme.</p> <p><u>Population</u> : 129 femmes</p> <p>Groupe FCS : n=51 Groupe à terme : n = 78</p> <p>Identification par PCR</p>	<p>Prévalence HPV dans les placentas des 2 groupes</p>	<p>Pas de différence significative observée entre les deux groupes $p = 0.366$.</p>	<p>Etude transversale : pas de lien causalité</p> <p>Etude de courte durée</p> <p>Pas d'indication au sujet de la localisation placentaire pour l'identification du statut HPV</p> <p>Echantillon de petite taille pour les deux groupes</p>	<p>NP 4 (C)</p>
---	--	--	--	--	--	------------------

<p><i>"High Risk HPV infection is associated with PROM"</i></p> <p>BMC pregnancy and childbirth, 2013</p> <p>GJ. Cho and al</p> <p>[15]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>Février 2010 à janvier 2011</p> <p>Centre médical de l'université de Corée, Corée du Sud</p>	<p>Evaluer la prévalence HPV à haut risque (HPV-HR) chez les femmes enceintes coréennes et l'association entre l'infection HPV HR et les complications de la grossesse</p> <p>Population : 311 femmes enceintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45 accouchements prématurés - 50 RPM - 21 Pré-éclampsie - 8 diabète gestationnel <p>Hybrid Capture II (cervical) 6 semaines post-partum/ détection HPV HR</p>	<p>Prévalence d'HPV-HR</p>	<p>Prévalence HPV HR = 14,1%</p> <p>Risque de RPM : augmentation du risque significatif chez les femmes HPV-HR + $p = 0,029$ OR=2,318</p> <p>Pas de différence significative pour avec les groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -accouchements prématurés $p = 0.718$ - pré-éclampsie $p = 0.054$ - diabète gestationnel $p = 0.316$ 	<p><u>Biais de sélection :</u> population non représentative de la population générale</p> <p>Etude transversale: pas de lien de causalité</p> <p>Echantillon de petite taille</p> <p>Pas de réajustements en fonction des ATCD médicaux/comportements sexuels</p>	<p>NP 4 (C)</p>
---	---	---	----------------------------	--	--	------------------

<p><i>"Transplacental transmission of HPV"</i></p> <p>Virology Journal, 2008</p> <p>R. Rombaldi and al</p> <p>[16]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>Avril 2005 à avril 2007</p> <p>Service of the University of Caxias do Sul + Basic Health System, Brésil</p>	<p>Evaluer la transmission transplacentaire de l'HPV et améliorer la compréhension des caractéristiques épidémiologiques maternelles impliquées</p> <p>Population : 63 femmes (avec ATCD infection HPV ou FCU anormal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement cytopathologique cervical maternel pendant la grossesse T1 - Biopsie sur le placenta - Examen sur le nouveau-né (aspiration nasopharyngé, prélèvement buccal ou sang artériel du cordon) 	<p>Prévalence de l'HPV</p>	<p><u>Examen cytopathologique début de grossesse chez les femmes :</u> 49/63 HPV +</p> <p><u>Examen sur le placenta :</u> 12/49 placentas HPV +</p> <p><u>Examen sur nouveaux-nés (NN) :</u> 11/49 NN HPV +</p> <p>Dans 5 cas, on observe une concordance entre le type d'HPV entre l'examen cytopathologique, l'examen du placenta et l'examen sur le NN</p> <p>Corrélation significative entre le passage transplacentaire et les ATCD d'immunodépression maternel (p=0,011)</p>	<p>Echantillon de petite taille</p> <p>Etude transversale : pas de lien de causalité</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	--	--	----------------------------	---	--	------------------

<p><i>"Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants"</i></p> <p>Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2010</p> <p>M. Smith and al</p> <p>[17]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>De 1997 à 2000</p> <p>Hôpitaux et cliniques de l'université de l'Iowa, USA</p>	<p>Evaluer les facteurs de risques maternels de transmission HPV à leurs nouveau-nés ainsi que la concordance spécifique de types d'HPV.</p> <p>Population : 333 femmes/NN</p> <p><u>Femmes :</u> Prélèvement dans à T3 + Post partum immédiat de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cellules cervicales 2) Cellules buccales <p><u>Nouveau-né (NN) :</u> Prélèvement à la naissance :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cellules buccales/génitales 2) Sang artériel du cordon <p>Test par ELISA pour recherche d'anticorps Test par PCR pour l'ADN HPV</p>	<p>Prévalence de l'HPV dans les prélèvements maternels et du nouveau-né</p>	<p>Pas de différence significative selon la voie d'accouchement $p > 0.99$</p> <p>Pas de différence significative dans la concordance des sérologies entre mères/nouveau-né $p > 0.10$</p> <p>Différence significative taux de transmission mère/nouveau-né en cas d'ATCD liés HPV * ($p < 0,0001$)</p> <p>* condylomes, dysplasies cervicales, cancer du col utérin</p>	<p>Etude transversale : pas de lien de causalité</p> <p>Pas d'étude du placenta</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	---	--	---	--	---	-----------------

<p><i>" Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery"</i></p> <p>Virology Journal 2012</p> <p>H. Park and al</p> <p>[18]</p>	<p>Etude transversale prospective</p> <p>D'avril 2010 à janvier 2011</p> <p>Département d'obstétrique et de gynécologie, hôpital et centre de soins pour femmes de Séoul, Corée du Sud</p>	<p>Evaluer l'étendue de l'infection à HPV dans la période périnatale et la relation entre la voie d'accouchement et la transmission verticale de l'HPV</p> <p>Population : 291 femmes/NN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytologie cervicale maternelle à T1 - Prélèvement buccale du NN à la naissance et réévaluation 6 mois après pour évaluer la persistance <p>Par PCR/puce à ADN</p>	<p>Prévalence HPV sur les prélèvements maternelles et du nouveau-né</p>	<p>Augmentation significative chez les nouveau-nés dont les mères sont infectées par plusieurs types d'HPV p = 0,003</p> <p>100% de concordance entre les types d'HPV chez couples mère/NN positifs.</p> <p>Pas de différence significative en cas de travail long ou RPM p > 0.05</p> <p>100% des NN positifs à la naissance sont nés par voie basse / p=0,05 100% des NN positifs à la naissance ne l'étaient plus à 6 mois de vie.</p>	<p>Etude transversale : pas de lien de causalité</p> <p>Pas d'étude sur le placenta</p>	<p>NP 4 (C)</p>
---	--	--	---	--	---	-----------------

<p>" Maternal HPV and preterm PROM : a retrospective Cohort Study "</p> <p>Journal of Women's Health, 2018</p> <p>A.Caballero and al</p> <p>[19]</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>2010 à 2015</p> <p>Hôpitaux de Virginie, USA</p>	<p>Déterminer si l'infection maternelle à HPV à haut risque augmente le risque de RPM avant le terme et déterminer si l'infection maternelle par le HPV augmente le risque d'accouchement prématuré (par des mécanismes autres que la RPM)</p> <p>Population : 2153 femmes / grossesse unique de 16 à 49 ans, ayant un résultat de cytologie ou génotypage de HPV inférieur à 3 ans (femmes avec résultats cancer du col exclues)</p> <p>Cytologie cervicale et/ou génotypage HPV</p>	<p>Incidence RPM avant le terme</p> <p>Incidence accouchements prématurés</p>	<p>Résultats cytologie/génotypage < 3ans: 1324 (61,5%) HPV négatif 829 (38,5%) HPV positif</p> <p><i>Femmes HPV négatif :</i> - 1290/1324 RPM - - 18/1324 RPM +</p> <p><i>Femmes HPV positif:</i> - 790/829 RPM - - 23/829 RPM +</p> <p>Augmentation significative RPM avant terme quand association avec : - IMC (p<0,001) -HPV + (p=0,02) -ATCD maternel RPM (p<0,001) -ATCD maternel conisation/LEEP (p<0,05) -Tabac/drogues pendant grossesse (p<0,001)</p> <p>Après réajustements, pas d'augmentation significative des accouchements prématurés dus au statut HPV seul p=0.13.</p>	<p>Biais de sélection : population non représentative de la population générale, la plupart des femmes sont de couleur blanche/non hispaniques/en surpoids ou obèses au moment de l'accouchement</p> <p>Ne prend pas en compte la clairance naturelle de l'HPV entre le résultat de la cytologie/génotypage et l'accouchement</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	---	---	---	---	--	----------------------

<p><i>"Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension"</i></p> <p>Obstetrics and Gynecology, 2016</p> <p>A. Subramaniam and al</p> <p>[20]</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>Du 1er janvier au 31 décembre 2013</p> <p>Université de Birmingham d'Alabama, USA</p>	<p>Comparer les taux d'accouchements prématurés et de HTA gravidiques chez les femmes enceintes avec ou sans infection à HPV.</p> <p>Population : 2321 femmes grossesse unique, entre 21/45 ans, hormis FIV Femmes avec maladies auto immunes, n'ayant pas subi de traitement d'une dysplasie (conisation, cryothérapie).</p> <p><u>Cytologie < 3 ans avant l'accouchement :</u> 242 HPV positif 2079 HPV négatif</p>	<p>Incidence d'accouchement prématuré</p> <p>Incidence d'HTA gravidique</p>	<p><u>Risque d'accouchements prématurés :</u> Pas de différence significative entre les groupes HPV+/HPV - .</p> <p>p > 0.05 / OR 1.3, 95% CI 0.9–1.9</p> <p><u>Risque d'HTA gravidique :</u> Pas de différence significative entre les groupes HPV +/HPV - .</p> <p>p = 0.83 / OR 1.0, 95% CI 0.7–1.5</p> <p>Le statut HPV positif n'est pas considéré comme un facteur de risque indépendant d'HTA gravidique ou d'accouchement prématuré.</p>	<p>Cytologie éloignée par rapport à la grossesse</p>	<p>NP 2 (B)</p>
---	--	---	---	---	--	-----------------

<p><i>"Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm delivery "</i></p> <p>American Journal of Clinical Pathology, 2011</p> <p>Z. Zuo and al</p> <p>[21]</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>De septembre 1996 à janvier 2008</p> <p>Hôpital universitaire pour femmes et enfants du Sud de l'Alabama, USA</p>	<p>Evaluer le rôle du dépistage sur le statut vis-à-vis du HPV et son association avec des anomalies du placenta et les accouchements prématurés</p> <p>Population : Etude 2480 femmes.</p> <p>Cytologie cervicale pour 2480 des cas étudiés. Avec test HPV disponible pour 387 cas.</p>	<p>Incidence anomalies placentaires</p> <p>Incidence accouchement prématuré</p>	<p>Augmentation significative d'anomalies placentaires chez les patientes avec anomalies cytologiques cervicales ($p < 0,001$)</p> <p>Augmentation significative du nombre d'accouchements prématurés en cas de diagnostic ASCUS ($p = 0,018$) et AGUS ($p < 0,05$)</p> <p>Pas de différence significative d'accouchements prématurés quand diagnostic LSIL / HSIL $p = .208 / p = .051$.</p> <p>Augmentation significative accouchements prématurés ($p < 0,001$) et anomalies placentaires ($p = 0,023$) chez patientes ADN HPV positif.</p>	<p><u>Biais de sélection :</u> population non représentative de la population générale (patientes principalement jeunes)</p> <p>Pas de test de HPV réalisé chez toutes les patientes ASCUS et AGUS</p> <p>Pas de prise en compte de co-variables</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	--	---	---	--	--	---------------------

<p><i>"The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population"</i></p> <p>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018</p> <p>M. Nimrodi and al</p> <p>[22]</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>De 1988 à 2014</p> <p>Centre médical de Soroka, Israël</p>	<p>Déterminer une éventuelle association entre des résultats de frottis-cervico utérin (FCU) anormaux et des complications obstétricales de la grossesse</p> <p>Population : 15 357 femmes ayant accouchées dans les 2 ans suivant la réalisation de leur FCU</p> <p><u>3 groupes :</u></p> <p>1) FCU normal.</p> <p>2) Inflammation cervicale (comprenant Candida, Chlamydiae, Gonocoque, trichomonas, herpès virus et AGUS).</p> <p>3) Lésions pré-cancéreuses liées au HPV (LSIN/HSIN/ASCUS/ASC-H/CIN).</p>	<p>Incidence de l'accouchement prématuré.</p> <p>Incidence de la rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37SA.</p> <p>Incidence RPM.</p> <p>Incidence de la pré-éclampsie.</p>	<p>Résultats des FCU :</p> <p>1) 73,09 %</p> <p>2) 25,28 %</p> <p>3) 1,3%</p> <p>Accouchement prématuré : pas de différence significative selon entre les différents groupes (p = 0,73).</p> <p>RPM avant 37 SA : pas de différence significative selon entre les différents groupes (p = 0,66).</p> <p>RPM : pas de différence significative selon entre les différents groupes (p = 0,56).</p> <p>Pré-éclampsie : pas de différence significative selon entre les différents groupes (p = 0,45).</p>	<p>Biais de sélection : population non représentative de la population générale</p>	<p>NP 2 (B)</p>
--	---	---	---	---	--	---------------------

<p><i>Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study</i></p> <p>Papillomavirus Research, 2016</p> <p>H. Trottier and al</p> <p>[23]</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p> <p><i>1ere phase :</i> Novembre 2010 à juin 2012</p> <p><i>2eme phase :</i> février 2015 à juillet 2016 (résultats définitifs en 2019)</p> <p>Hôpitaux universitaires et unités obstétriques de hauts volumes à Montréal</p>	<p>Etudier la transmission périnatale et la persistance de l'HPV chez l'enfant</p> <p>Population : 167 patientes pour la phase 1.</p> <p>Inclusions des femmes enceintes, entre 6 et 14SG, âgées de 18 à 30ans et qui prévoient d'accoucher dans un des établissements éligibles <i>CE:</i> VIH +/-pas de consentement donné</p> <p><u>Détection chez femmes enceintes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A T1 (Dacron swab + Test buvard Anticorps anti HPV) - A T3 si Test positif à T1 - A la naissance brosse placentaire sur face maternelle et biopsie 	<p>Prévalence HPV pendant la grossesse et à la naissance chez la mère et le nouveau-né.</p>	<p><u>Détection ADN HPV femmes enceintes T1</u> = 45% (75/167) dont 56/75 HR-HPV 95% (CI): 37–53%]</p> <p>Parmi les femmes HPV positif au T1, 80% (60/75) sont HPV positif au T3.</p> <p><u>Placenta :</u> Prévalence globale sur échantillons brosse placentaire : 14% - 27% chez les femmes HPV + à T1 - 3% chez les femmes HPV- T1) Prévalence globale sur biopsie placentaire : 6 %</p> <p><u>Enfants :</u> 67/75 tests négatifs à la naissance (89 %)</p>	<p>Echantillon de petite taille pour la première phase</p> <p>La 2eme phase, de plus en grande ampleur permettra d'étudier l'association de l'HPV avec les complications de la grossesse</p> <p>Pas de calcul des OR / p dans la première phase</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	--	--	---	---	---	-----------------

<p><i>" HPV infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain"</i></p> <p>BMC Infection Diseases, 2009</p> <p>X. Castellsagué and al</p> <p>[24]</p>	<p>Etude cohorte prospective</p> <p>De 1997 à 2000</p> <p>Maternité publique soins prénataux Barcelone, Espagne</p>	<p>Evaluer dans un pays à faible risque la prévalence et les déterminants de l'infection au VPH chez les femmes enceintes ainsi que transmission périnatale et la persistance des types de HPV</p> <p>Population : 143 couples femmes / nouveau-nés.</p> <p><u>Chez les femmes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement cervical pour test HPV au T1 - Prélèvement cervical pour test HPV 6 semaines post-partum <p><u>Pour les NN :</u></p> <p>Prélèvement cellules buccales et ano-génitales à la naissance, à 6 semaines post-partum, à 3/6/12 et 24 mois</p> <p>Identification par PCR</p>	<p>Prévalence de l'HPV dans les prélèvements maternels et du nouveau-né.</p>	<p><u>Prévalence HPV chez les femmes enceintes à T1 :</u> 46,2%</p> <p><u>Prévalence globale HPV chez les nourrissons :</u> 18,2%</p> <p>Association significative entre le statut HPV sur les échantillons mère/enfants à 6 semaines du PP OR = 4,8 / p = 0,02.</p> <p>Association significative entre le statut HPV de la mère à 6 semaines du PP et la positivité du statut HPV du nourrisson à tout moment du suivi post-natal p < 0,05.</p> <p>Association significative entre le statut HPV de T1 chez les femmes et le statut HPV à 6 semaines de PP p < 0,0001.</p> <p>L'HPV-16 est le type le plus fréquemment retrouvé.</p>	<p>Echantillon de petite taille.</p>	<p>NP 2 (B)</p>
--	---	---	--	---	--------------------------------------	-----------------

<p>"High risk HPV at entry to prenatal care and risk of preeclampsia"</p> <p>American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014</p> <p>M. McDonnold and al</p> <p>[25]</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>De juin 2009 à décembre 2011</p> <p>Université médicale du Texas Branch, USA</p>	<p>Déterminer l'association entre l'infection à HPV de haut risque (HPV-HR) en début de grossesse et la pré-éclampsie.</p> <p>Population :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposées : 314 femmes - Non exposées : 628 femmes <p><i>Exposées :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - FCU avec HSIN/LSIN - FCU avec ASCUS + test HPV positif - Infection HPV diagnostiquée 	<p>Incidence de pré-éclampsie.</p> <p>Incidence de pré-éclampsie sévère.</p> <p>Incidence d'accouchement prématuré.</p>	<p><u>Pré-éclampsie</u> : risque significativement augmenté dans le groupe exposé OR = 2,29 / p = 0,004</p> <p><u>Pré-éclampsie sévère</u> : pas de différence significative (p=0,09)</p> <p><u>Accouchement prématuré</u> : risque significativement augmenté dans le groupe exposé OR = 1,83 / p=0,04</p> <p>Pas de différence significative concernant le taux de césarienne (p=0.08), le poids de naissance, le diabète gestationnel et le RCIU.</p>	<p><u>Biais de sélection</u> : population non représentative de la population générale</p> <p>Pas de prise en compte de la clairance</p>	<p>NP 4 (C)</p>
---	---	--	---	--	--	---------------------

<p><i>“Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout pregnancy : a propective study”</i></p> <p>PLOS one, 2013</p> <p>SM. Lee and al</p> <p>[26]</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p> <p>De mai 2009 à juin 2010</p> <p>Hôpital pour femmes d'Incheon, Corée du Sud</p>	<p>Etudier le risque de transmission verticale de la mère au fœtus à chaque trimestre de la grossesse</p> <p>Population : Etude sur 153 femmes enceintes (grossesse unique) à chaque trimestre (3 trimestres pour 124 femmes, 1er et 3eme trimestre pour 29) de leur statut vis-à-vis ADN-HPV + prélèvement à la naissance sang du cordon et aspiration naso-pharyngée</p> <p>Génotypage HPV</p>	<p>Prévalence HPV pendant la grossesse et à la naissance chez la mère et le nouveau-né.</p>	<p>Détection ADN HPV femmes enceintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 14% (22/153) à T1 - 18% (22/124) à T2 - 10% (15/153) à T3 <p>Détection ADN HPV nouveaux-nés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8/153 (dont 6 détections aspiration naso-pharyngée et 2 détections dans sang du cordon) <p>Parmi eux : 5/8 naissances par césarienne 63% p<0,05</p> <p>7 des 8 nouveaux nés avaient une mère porteuse ADN HPV en anté-natal, après ajustements : association significative OR 28,7 / p<0,005</p>	<p>Echantillon de petite taille</p>	<p>NP 4 (C)</p>
---	---	---	---	--	-------------------------------------	-----------------

<p><i>"HPV infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor "</i></p> <p>AOGS, 2017</p> <p>LMM. Ambühl and al</p> <p>[27]</p>	<p>Etude cas-témoins prospective</p> <p>De mars 2014 à avril 2016</p> <p>Hôpital régional Nord du Danemark</p>	<p>Etudier l'étendue de l'infection à HPV chez les femmes enceintes et l'éventuelle association entre l'infection et des complications de la grossesse.</p> <p>Population : n = 271 placentas</p> <p><u>Formation de 4 groupes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accouchements à terme : 103 (groupe contrôle) - Accouchements. prématurés : 68 - Fausses couches spontanées : 46 - Interruption volontaire de grossesse : 54 <p>Placentas conservés à 4°C dans les 4h post accouchements/FCS/IVG + détection HPV par génotypage /CISH</p>	<p>Prévalence de l'HPV dans les 4 groupes.</p>	<p>11,4% HPV positif.</p> <p>Pas de différence significative de prévalence de l'HPV dans les placentas des 4 groupes p = 0.19.</p>	<p>Echantillon de petite taille pour chaque population.</p> <p>IVG : aucun moyen de connaître l'issue de la grossesse.</p>	<p>NP 3 (C)</p>
---	--	--	--	--	--	-----------------

<p><i>"Placental infection with Human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery "</i></p> <p>Human Reproduction, 2008</p> <p>LM. Gomez and al</p> <p>[28]</p>	<p>Etude cas-témoins prospective</p> <p>Pas de borne de temps définit</p> <p>Center for Research on Reproduction and Women's Health, University of Pennsylvania School of Medicine</p>	<p>Déterminer si l'invasion des cellules trophoblastiques par l'HPV est associée à des complications obstétricales (accouchement prématuré et pré-éclampsie)</p> <p><u>2 études conjointes :</u></p> <p>1) Transfection de cellules trophoblastiques par génome HPV 16</p> <p>2) Etude de placentas issus 2 groupes de patientes (N=108)</p> <p><u>Groupe cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Accouchements prématurés (n = 30) - Pré-éclampsie (n = 48) <p><u>Groupe témoin :</u> pas de complications (n = 30)</p> <p>Identification par PCR</p>	<p>1) Viabilité cellulaire et taux d'apoptose</p> <p>2) Prévalence HPV dans les prélèvements maternels et du nouveau-né</p>	<p>1) Diminution significative de la viabilité des cellules transfectées par rapport aux cellules du groupe témoins (p = 0,004).</p> <p>Augmentation significative du taux d'apoptose dans le groupe cas par rapport au groupe témoin (p = 0,003)</p> <p>2) Pas de différence significative concernant la pré-éclampsie sévère p = 0.71</p> <p>Différence significative de détection d'HPV dans le groupe cas d'accouchements prématurés comparé au groupe témoins (p = 0,03)</p>	<p>Population de petite taille</p> <p><u>Biais de sélection :</u> population non représentative de la population générale (afro-américaine ++)</p> <p>Transfection in vitro</p>	<p>NP 3 (C)</p>
--	--	---	---	--	---	------------------

<p>"Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection : update on molecular mechanism and clinical impact - Systematic review"</p> <p>Biomed Research International, 2014</p> <p>S. Gizzo and al</p> <p>[29]</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Etudier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conséquences de l'infection de l'HPV du sperme sur l'infertilité masculine et du couple - les effets du sperme infecté par le HPV sur la fécondation de l'ovocyte, l'implantation des blastocystes et le développement de la grossesse 	<p><i>Hermonat and al</i> : prévalence de l'HPV.</p> <p><i>Matovina and al</i> : Prévalence de l'HPV.</p> <p><i>Dana and al</i> : incidence de fausses couches spontanées, d'anomalies congénitales et de morts fœtales.</p> <p><i>Skoczynski and al</i> : prévalence de l'HPV dans les placentas des 2 groupes.</p> <p><i>Perino and al</i> : incidence de FCS.</p> <p><i>Brossfield and al et Connelly and al</i> : Mobilité totale des spermatozoïdes.</p>	<p><u>1) Impact clinique de l'infection HPV sur la grossesse :</u></p> <p><i>Hermonat and al, 1997</i> : comparaison de la prévalence ADN d'HPV groupe FCS/groupe IVG</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPV + chez 15/25 FCS - HPV + 3/15 IVG <p>Différence significative observée (p<0,01).</p> <p><i>Matovina and al, 2004</i> : décrit une incidence HPV dans 108 tissus issus de FC précoces à 7,4%.</p> <p><i>Dana and al, 2009</i> : décrit sur 517 grossesses exposées HPV 6/11/16/18</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6,9 % de FCS - 2,2 % d'anomalies congénitales - 1,5 % de mort fœtale. <p><i>Skoczynski and al, 2011</i> : pas de différence significative entre prévalence HPV entre tissus placentaires issus FCS/accouchements à terme.</p>	<p>Certaines études in vitro</p> <p><u>Biais de publication</u> : certaine hétérogénéité dans la sélection des articles.</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	--------------------------------	--	---	---	--	-----------------

			<p><i>Lee and al :</i> mobilité totale des spermatozoïdes, déplacement latéral de la tête et survie des spermatozoïdes.</p> <p><i>Rintala and al :</i> mobilité totale des spermatozoïdes.</p> <p><i>Foresta and al :</i> mobilité globale des spermatozoïdes.</p> <p><i>Garolla and al :</i> mobilité progressive des spermatozoïdes.</p> <p><i>Calinasan and al :</i> Taux de blastocystes fragmentés.</p> <p><i>You and al :</i> taux de blastocystes fragmentés.</p>	<p><i>Perino and al, 2011 :</i> nombre de FCS significativement supérieur chez couples exposés HPV par rapport aux groupes contrôle ($p < 0,01$).</p> <p><u>Modifications spermatiques liées au HPV et impact sur la fertilité :</u> <i>Brossfield and al et Connelly and al :</i> les spermatozoïdes transfectés par de l'ADN d'HPV ont une mobilité totale significativement moins élevée par rapport au groupe témoin non traité ($p < 0,05$).</p> <p><i>Lee and al, 2002 :</i> diminution significative - de la mobilité totale des spermatozoïdes ($p < 0,05$) - du déplacement latéral de la tête en contact du HPV 16.</p> <p><i>Rintala and al, 2004 :</i> pas de différence significative retrouvée.</p>		
--	--	--	--	---	--	--

			<p><i>Henneberg and al</i> : croissance globale des blastocystes.</p> <p><i>Gomez and al</i> : taux d'apoptose dans les cellules transfectées.</p>	<p><i>Foresta and al, 2010</i> : diminution significative de la mobilité globale (p<0,05).</p> <p><i>Garolla and al, 2013</i> : diminution significative de la mobilité progressive (p<0,05).</p> <p><i>Connelly and al et Lee and al</i> : augmentation significative des phénomènes apoptotiques des spz exposés aux gènes E6/E7 des HPV 16 et 18 (p<0,05).</p> <p><i>Calinisan and al, 2002</i> : augmentation significative de la fragmentation de l'ADN des blastocytes transfectées par séquences E6/E7 des HPV 16/18/31/33 (p<0,05)</p> <p><i>You and al, 2002</i> : étude la capacité de l'ADN d'HPV à induire la fragmentation de l'ADN.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p><i>Henneberg and al, 2006 :</i> décrit l'effet inhibiteur de l'HPV 16 sur la croissance des blastocytes embryonnaires à 2 cellules.</p> <p><i>Gomez and al, 2008 :</i> - augmentation significative du taux d'apoptose dans les cellules transfectées par de l'ADN d'HPV (p<0,01) - diminution significative de la capacité d'invasion trophoblastique (p<0,001).</p>		
--	--	--	--	--	--	--

<p>"HPV Infection and fertility alteration : a systematic review"</p> <p>PLOS one, 2015</p> <p>T. Souho and al</p> <p>[30]</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Déterminer la relation entre l'infection à HPV et la santé reproductive de l'homme et la femme</p> <p>21 articles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 étudiant les effets de l'HPV sur les paramètres du sperme - 5 étudiant les effets de l'HPV sur la FIV - 7 étudiant les effets de l'HPV sur les complications de la grossesse 	<p><i>Schilaci and al</i> : mobilité globale de spermatozoïdes.</p> <p><i>Y. Yang</i> : mobilité globale et cellules morphologiquement normales.</p> <p><i>Garolla and al</i> : mobilité globale et taux d'anticorps (AC) anti-spermatozoïdes.</p> <p><i>Foresta and al</i> : mobilité globale et nombre de spermatozoïdes.</p> <p><i>Lai and al</i> : mobilité globale.</p> <p><i>Bezold and al</i> : nombre des spermatozoïdes.</p>	<p><u>Sur l'altération des paramètres du sperme :</u></p> <p><i>Schilaci and al, 2013</i> : pas d'association significative retrouvée.</p> <p><i>Y. Yang and al, 2013</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution significative de la mobilité globale des spermatozoïdes (p<0,001) - diminution significative du nombre de cellules morphologiquement normales (p<0,001). <p><i>Garolla and al, 2013</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution significative de la mobilité globale des spermatozoïdes (p<0,01) - augmentation significative du nombre d'AC anti-spermatozoïdes (p<0,01) <p><i>Foresta and al, 2010</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution significative de la mobilité globale (p<0,05) - diminution du nombre de spermatozoïdes (p<0,05) 	<p>Etudes in vitro</p> <p><u>Biais de publication</u> : hétérogénéité dans la sélection des articles.</p>	<p>NP 4 (C)</p>
--	--------------------------------	---	---	--	---	------------------

			<p><i>Lee and al :</i> mobilité totale des spermatozoïdes.</p> <p><i>Connelly and al :</i> mobilité de la tête des spermatozoïdes.</p> <p><i>Perino and al :</i> taux d'échecs de FIV.</p> <p><i>Spandorfer and al :</i> taux d'échecs de FIV.</p> <p><i>Tamaka and al :</i> taux d'échecs de FIV.</p> <p><i>VanHamont and al :</i> nombre de spermatozoïdes.</p> <p><i>Wang and al :</i> taux d'échecs de FIV.</p>	<p><i>Lai and al, 1997 :</i> diminution significative de la mobilité globale des spermatozoïdes (p<0,05).</p> <p><i>Bezold and al, 2007 :</i> Diminution significative du nombre de spermatozoïdes (p<0,05)</p> <p><i>Lee and al, 2001 :</i> - diminution significative de la mobilité totale des spermatozoïdes (p<0,05).</p> <p><i>Connelly and al, 2000 :</i> - diminution significative de la mobilité de la tête des spermatozoïdes (p<0,05)</p> <p><i>Lee and al et Connelly and al :</i> - HPV entrainerait une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes -HPV 6/11/16 diminuent plus significativement l'amplitude du déplacement latéral de la tête des spermatozoïdes</p>		
--	--	--	---	--	--	--

			<p><i>LM. Gomez and al</i> : Viabilité cellulaire et taux d'apoptose et Prévalence HPV dans les prélèvements maternels et du nouveau-né.</p> <p><i>Skoczynski and al</i> : prévalence de l'HPV dans les placentas des 2 groupes.</p> <p><i>Cho and al</i> : Prévalence d'HPV-HR.</p> <p><i>L. Conde-Ferrández and al</i> : incidence FCS.</p> <p><i>Bennani and al</i> : prévalence de l'HPV.</p> <p><i>Ticconi and al</i> : prévalence de l'HPV.</p>	<p><u>Sur la Fécondation in Vitro :</u></p> <p><i>A. Perino and al, 2011</i> : augmentation significative du taux d'échec chez les femmes HPV positif ($p < 0,05$).</p> <p><i>SD. Spandorfer and al, 2006</i> : augmentation significative du taux d'échec chez les femmes HPV + ($p < 0,02$).</p> <p><i>H. Tanaka, 2000</i> : pas d'association significative du risque d'échecs de FIV avec HPV.</p> <p><i>D. Van Hamont and al, 2006</i>: association significative entre lésions cervicales induites par le HPV et la diminution de la fertilité ($p < 0,02$).</p> <p><i>Y. Wang and al, 2008</i>: pas d'association significative entre les résultats de la FIV et les anomalies cytologiques dues au HPV.</p>		
--	--	--	---	--	--	--

				<p><u>Sur les fausses couches spontanées et les ruptures prématurées des membranes :</u></p> <p><i>LM. Gomez and al, 2008 :</i> - les trophoblastes transfectées par plasmides portant génome HPV 16 subissent apoptose 3 à 6 fois supérieure à ceux transfectées par plasmides vides - différence significative entre HPV + dans groupe contrôle comparé au groupe FCS (p=0,03)</p> <p><i>M. Skoczynski and al, 2011:</i> pas de différence significative constatée.</p> <p><i>G. Cho and al, 2013 :</i> association significative entre HPV + détecté au niveau cervical et la RPM (p<0,05).</p> <p><i>L. Conde-Ferrández and al, 2013 :</i> pas de différence significative constatée.</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>B. Bennani and al, 2012 : différence significative entre groupe contrôle et groupe FCS (p=0,01).</p> <p>C. Ticconi and al, 2013 : différence significative entre le groupe contrôle et le groupe FCS (p<0,001).</p>		
--	--	--	--	---	--	--

<p>"HPV as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery"</p> <p>Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2016</p> <p>LMM. Ambühl and al</p> <p>[31]</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Etudier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'impact de l'infection HPV du placenta sur les FCS et l'accouchement prématuré - la prévalence de l'HPV pendant la grossesse - facteurs pouvant expliquer les différences de prévalence observées <p>45 études / 14 470 femmes incluses</p>	<p>-Prévalence de l'HPV dans les différents tissus étudiés.</p>	<p><u>Prévalence de l'HPV dans les différents tissus chez les grossesses normales à terme :</u> Dans 38 des 45 études, incluant 13 757 femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au niveau cervical : 17,5 % [22 - 75] - Tissu placentaire : 8,3% [0 - 47,2] - LA* : 5,7% [0 - 25] - Sang du cordon : 10,9% [0 - 57,9] <p><u>Différence de prévalence de l'HPV entre grossesses d'évolution normale et grossesses présentant des complications :</u> Dans 10 des 45 études (3 avec dépistage au niveau cervical, 7 au niveau des tissus placentaires), incluant 681 grossesses</p> <p><i>Fausses couches spontanées :</i> HPV placentaire + : 24,9% HPV cervical + : 24,5 %</p> <p><i>Accouchements prématurés :</i> HPV placentaire + : 50 % HPV cervical + : 47 %</p>	<p><u>Biais de publication :</u> hétérogénéité dans la sélection des articles.</p>	<p>NP 2 (B)</p>
---	--------------------------------	---	---	--	--	-----------------

				<p>Augmentation significative HPV au niveau cervical ($p < 0,001$) et au niveau placentaire ($p < 0,0001$) pour dans le groupe accouchements prématurés par rapport aux grossesses d'évolution normale.</p> <p>Augmentation significative HPV au niveau cervical ($p < 0,05$) et au niveau placentaire ($p < 0,0002$) pour dans le groupe FCS par rapport aux grossesses d'évolution normale.</p> <p><u>Prévalence de l'HPV chez les grossesses d'évolution normale selon la localisation géographique :</u> Pour les échantillons cervicaux : - Différence significative de la prévalence de l'HPV dans les populations féminines des Etats Unis et Amérique latine comparée aux populations des femmes européennes et asiatiques ($p < 0,0001$).</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>Pour les échantillons sur tissus placentaires, sang du cordon et LA : chiffres insuffisants.</p> <p><u>Prévalence de l'HPV chez les grossesses d'évolution normale, de la méthode et du moment de détection de l'HPV :</u></p> <p><i>Concernant le moment de détection :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- T1 : 23,9% [1,1 - 41,2]- T2 : 16,7 % [2,2 - 40]- T3 : 15,2 % [5,2 - 75]- A la naissance : 21,7 % [12,6 - 30,2] <p>Pas de différence significative observée.</p> <p><i>Concernant la méthode de détection :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hybrid capture assay : 26,4% [0 - 67,1]- PCR : 15,5 [0 - 100]- Puce à ADN : 15,1 % [0 - 24,3]- Southern Blot : 19,9 % [12 - 34,2]		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>Hormis entre PCR et puce à ADN ($p=0,25$), différence significative entre les autres méthodes ($p<0,05$)</p>		
--	--	--	--	--	--	--

Les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales pendant la grossesse et en période préconceptionnelle de l'HPV

Revue de la littérature

RESUME :

Introduction : Le Human Papilloma Virus est une infection sexuellement transmissible responsable de certains cancers dont le cancer du col de l'utérus ayant entraîné près de 1100 morts en 2018. Sa détection au niveau des tissus placentaires a interrogé les auteurs quant aux éventuelles conséquences du virus pendant la grossesse mais également sur la fertilité.

Objectifs : Analyser les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales éventuelles du portage de l'HPV en période pré-conceptionnelle et pendant la grossesse.

Matériel et méthodes : étude bibliographique réalisée entre mai à décembre 2018 étudiant 19 articles publiés entre 2000 et 2018 sur les bases de données Pubmed et Google Scholar.

Résultats : L'influence de l'HPV sur les conséquences obstétricales, fœtales et/ou néonatales ainsi que sur la fertilité est soumise à controverse. Les auteurs ne sont pas unanimes quant aux résultats obtenus.

Conclusion : Des études à plus grande échelle englobant des populations représentatives sont nécessaires pour obtenir un niveau de preuve scientifique suffisant permettant de conclure à un lien de causalité avéré.

Mots-clés : Human Papilloma Virus, accouchement prématuré, fausse couche spontanée, pré-éclampsie, rupture prématurée des membranes, infertilité, transmission mère-enfant

Obstetrical, fetal and / or neonatal consequences of HPV during pregnancy and in the preconception phase

A literature review

ABSTRACT :

Background : Human Papilloma Virus is a sexually transmitted infection responsible of certain cancers, including cervical cancer that resulted in nearly 1,100 deaths in 2018. Its detection at the level of placental tissue asked the authors about the possible consequences of the virus during pregnancy but also on fertility.

Objectif : Analyze possible obstetric, fetal and/or neonatal consequences of carrying HPV during preconceptional and pregnancy.

Methods : This study is a literature review conducted between May and December 2018 studying 19 articles published between 2000 and 2018 from Pubmed and Google Scholar databases.

Results : The influence of HPV on obstetric, fetal and/or neonatal consequences and fertility is controversial. The authors are not unanimous on the results obtained.

Conclusion : Larger-scale studies including representative populations are needed to obtain a sufficient level of scientific evidence to conclude a proven causal link.

Keywords : Human Papilloma Virus, preterm birth, miscarriage, preeclampsia, premature rupture of membrane, infertility, perinatal transmission,