UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017 THESE 2017/TOU3/2080

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par CAZAL Julie

Vers un seul test de dépistage du cancer du col de l'utérus

6 Novembre 2017

Directeur de thèse : GANDIA Peggy

Co-directeur de thèse : LEDUC-SAUVE Catherine

JURY

Président : GANDIA Peggy

1er assesseur : LEDUC-SAUVE Catherine

2ème assesseur : DREAN Frédéric

Je remercie,

Ma présidente du jury et directrice de thèse Peggy Gandia de m'avoir proposée ce

sujet de thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail avec compétence

et compréhension et de l'enseignement qu'elle m'a prodiguée au cours de mes études.

Ma co-directrice de thèse Catherine Leduc-Sauve d'avoir accepté de partager les

fruits de son travail sur un sujet qui lui tient à cœur et d'avoir enrichi mon travail par sa

compétence et son expérience.

Mon pharmacien titulaire Frédéric Drean de m'avoir fait l'honneur d'accepter de

participer à mon jury de soutenance de thèse; merci de sa gentillesse et de sa

compréhension qui m'ont facilitée au quotidien la réalisation de ce travail.

Mon compagnon Damien pour sa patience et son soutien qui m'ont donnée confiance

en moi.

Ma tante Mireille pour son aide très précieuse.

Mon grand-père pour toutes ses relectures.

Mes parents pour leurs relectures, leur soutien et leur confiance en moi.

Toutes mes amies Carine, Charlotte, Marie, Marlène, Morgane, Lucie, Orianne et

Sophie qui, avec cette question angoissante « quand est-ce que tu la passes cette

thèse ? », m'ont permis d'avancer et de conclure mon travail.

Marie-Claude et Alain pour leur havre de paix qui m'a permis de conclure mon travail.

Un grand merci à tous!

2

TABLE DES MATIERES

| TABLE DES MATIERES | 3 |
|--|--------|
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 7 |
| FIGURES 1 à 39 et TABLEAUX 1 à 21 | 8 à 10 |
| GLOSSAIRE | 11 |
| INTRODUCTION | 13 |
| PARTIE I : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS | 15 |
| I.I HISTOIRE NATURELLE DE LA CANCERISATION | 16 |
| I.I.1 LE COL DE L'UTERUS | 16 |
| I.I.1.a Anatomo-physiologie | 16 |
| I.I.1.b Histologie | 17 |
| I.I.2 INFECTION A PAPILLOMAVIRUS HUMAIN | 20 |
| I.I.2.a Caractéristiques virales | 20 |
| I.I.2.b Classifications | 22 |
| I.I.2.c Transmission | 25 |
| I.I.2.d Mécanisme de cancérisation | 25 |
| I.I.3 Dysplasies precancereuses | 27 |
| I.II EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE | 30 |
| I.II.1 Dans le monde et l'union europeenne | 30 |
| I.II.2 En France | 34 |
| I.II.2.a Incidence | 34 |
| I.II.2.b Mortalité | 35 |
| I.II.2.c Survie | 38 |
| I.II.3 FACTEURS DE RISQUE | 39 |
| I.II.3.a Facteurs de risque non génétiques | 40 |
| ★ Infection par le Papillomavirus | 40 |
| * Tabac | 41 |
| ★ Co-infection à Chlamydia | 42 |
| ★ Immunodéficiences acquise et induite | 42 |
| * Exposition <i>in utero</i> au diéthylstilbestrol | 43 |
| I.II.3.b Facteurs de risque génétiques | 44 |

| I.III PI | REVENTION ET DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE | |
|--------------|--|----------|
| L'UTE | RUS | 45 |
| 1.111.1 | PREVENTION PRIMAIRE: LA VACCINATION | 45 |
| I. | III.1.a Gardasil® et Cervarix® | 45 |
| I. | III.1.b Campagnes de vaccination | 47 |
| | ★ En France | 47 |
| | ★ En Europe et dans le monde | 49 |
| 1.111.2 | PREVENTION SECONDAIRE : LE DEPISTAGE | 50 |
| I. | III.2.a Le frottis cervico-utérin | 50 |
| | * Historique | 50 |
| | * Réalisation | 51 |
| | * Recommandations de suivi apres un fcu en France | 55 |
| I. | III.2.b Le test HPV | 59 |
| | * Réalisations techniques | 59 |
| | * Recommandations | 63 |
| 1.111.3 | Diagnostic | 63 |
| 1.111.4 | TRAITEMENTS | 65 |
| I. | III.4.a Chirurgie | 66 |
| I. | III.4.b Radiothérapie | 68 |
| | * La curiethérapie | 68 |
| | ★ La radiothérapie externe | 69 |
| I. | III.4.c Chimiothérapie | 70 |
| I. | III.4.d Suivi post-thérapeutique | 71 |
| | * Rythme de suivi | 71 |
| | * Autres | 71 |
| <u>PARTI</u> | <u>E II : ETUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE L'UTILISATI</u> | ON DU |
| TEST I | HPV VS FROTTIS CERVICAL | 73 |
| II.I ET | UDE REALISEE SUR UNE PATIENTELE SEMI-URBAII | NE DE LA |
| REGIO | ON TOULOUSAINE | 75 |
| II.I.1 | Introduction | 75 |
| 11.1.2 | MATERIEL ET METHODE | 75 |
| 11.1.3 | | 78 |
| | | |

| II.II EVALUATION DES TESTS ET STRATEGIES DIAGNOSTIC | QUES : |
|---|--------|
| AMELIORATION DE LA QUALITE DES SOINS | 80 |
| II.II.1 Introduction | 80 |
| II.II.2 MATERIEL ET METHODE | 80 |
| II.II.2.a Qualités intrinsèques au test | 80 |
| II.II.2.b Qualités extrinsèques au test | 84 |
| II.II.3 RESULTATS ET CONCLUSION | 89 |
| II.III EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE | 90 |
| II.III.1 INTRODUCTION | 90 |
| II.III.2 MATERIEL ET METHODE | 90 |
| II.III.3 RESULTATS ET CONCLUSION | 91 |
| II.IV DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 93 |
| II.IV.1 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION | 93 |
| II.IV.2 PERSPECTIVES | 94 |
| II.IV.2.a Vers un dépistage national organisé | 95 |
| II.IV.2.b Auto-dépistage | 95 |
| BIBLIOGRAPHIE | 97 |
| <u>ANNEXES</u> | 102 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

| FIGURE 1: MODELE DE CANCERISATION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS | 16 |
|---|----|
| FIGURE 2: SCHEMAS DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ (A) ET DU COL DE L'UTERUS (B) (1) | 17 |
| FIGURE 3: SCHEMA (A) ET VUE AU MICROSCOPE (B) DU COL DE L'UTERUS, AVEC ZOOM SUR L'EPITHELIUM DE | |
| L'EXOCOL (C) (53) | 19 |
| FIGURE 4: IMAGE DU VIRUS HPV EN 3D (54) | 21 |
| FIGURE 5: LE GENOME HPV ET SON EXPRESSION DANS L'EPITHELIUM (5) | 21 |
| FIGURE 6: PREVALENCE DES INFECTIONS HPV DANS LES CANCERS INVASIFS DU COL DE L'UTERUS (A | () |
| ET DANS LES CAS DE LESIONS INTRA-EPITHELIALES DE HAUT-GRADE (B) (8) | 24 |
| FIGURE 7: CYCLES DE REPLICATION VIRALE DE L'HPV EN PHASE NON PRODUCTIVE (GAUCHE) ET EN PHASE | |
| PRODUCTIVE (DROITE) | 26 |
| FIGURE 8 : SCHEMAS DE VUES AU MICROSCOPE DE L'EVOLUTION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS HPV AU NIVEAU | |
| DU COL DE L'UTERUS (LEGENDE : CIN = CERVICAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA) (11) | 26 |
| FIGURE 9 : CLASSEMENTS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE, AVEC INDICATION DU RANG DU | |
| CANCER DU COL PAR RAPPORT AUX AUTRES CANCERS (14) | 31 |
| FIGURE 10 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE MONDIALE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN 2012, INDIQUEE EN | |
| TAUX STANDARDISE PAR RAPPORT A LA POPULATION MONDIALE (TSM) (14) | 32 |
| FIGURE 11: TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS NEUF PAYS | |
| EUROPEENS, DONT LA FRANCE (TSM POUR 100 000 FEMMES) (15) | 33 |
| FIGURE 12: ESTIMATION DE LA MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE, POUR L'ANNEE | |
| 2012 (TSM POUR 100 000 FEMMES) (14) | 34 |
| FIGURE 13 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE EN FRANCE (TAUX STANDARDISE MONDE ESTIME | ≣) |
| DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DE 1980 A 2012 (17) | 35 |
| FIGURE 14: TAUX STANDARDISES A LA POPULATION MONDIALE (TSM) D'INCIDENCE DU CANCER DU COL UTERIN | ΙA |
| L'ECHELLE DEPARTEMENTALE EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2008-2010 (17) | 36 |
| FIGURE 15: TAUX STANDARDISES A LA POPULATION MONDIALE (TSM) DE MORTALITE PAR CANCER DU COL | |
| UTERIN A L'ECHELLE REGIONALE EN FRANCE METROPOLITAINE ET DANS LES DOM (2005-2009) (17) | 37 |
| FIGURE 16: SCHEMA RECAPITULATIF DU MECANISME DE CANCERISATION ET DES FACTEURS DE RISQUE DU | |
| CANCER DU COL DE L'UTERUS | 39 |
| FIGURE 17 : ÉVOLUTION DU SCHEMA VACCINAL EN FRANCE, DEPUIS 2007 A AUJOURD'HUI (28) | 47 |
| FIGURE 18: SCHEMA D'UN PRELEVEMENT PAR FROTTIS CERVICO-VAGINAL (32) | 52 |
| FIGURE 19: EXEMPLES DE FROTTIS CERICO-UTERINS VUS AU MICROSCOPE (19) | 55 |
| FIGURE 20 : PHOTOS D'UN COL UTERIN VU PAR COLPOSCOPIE AVEC DE L'ACIDE ACETIQUE (GAUCHE |) |
| OU DU LUGOL (DROITE) (38) | 56 |
| FIGURE 21: RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS ASC-US OU UN | |
| FROTTIS ASC-H (40) | 57 |
| FIGURE 22 : RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS LSIL (40) | 58 |
| FIGURE 23 : RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS HSIL (40) | 58 |
| FIGURE 24: PRINCIPE DE LA TECHNIQUE D'HYBRIDATION EN PHASE LIQUIDE (41) | 32 |
| FIGURE 25: VUES AU MICROSCOPE DE COLS UTERINS (SEIN ET CARCINOMES A DIFFERENTS STADES | 34 |

| FIGURE 26: IRM PELVIENS COL UTERUS SEIN (GAUCHE) ET CANCER DU COL (DROITE) (55) | 65 |
|--|--------|
| FIGURE 27: DIAGRAMME DES CHOIX THERAPEUTIQUES LE PLUS SOUVENT UTILISES EN FRANCE SELON | |
| L'ETENDUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (39) | 66 |
| FIGURE 28: CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPES DE CHIRURGIE UTILISEES DANS LE CANCER DU | J COL |
| (40) | 67 |
| FIGURE 29: PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE (44) | 68 |
| FIGURE 30 : CAPTURES D'ECRAN DU LOGICIEL HELLODOC ; | 75 |
| FIGURE 31 : PHOTO DU TABLEUR EXCEL DE RELEVES DE DONNEES DE L'ETUDE DU DR LEDUC SAUVE | 76 |
| FIGURE 32 : PHOTO DU TABLEUR EXCEL DE RELEVES DE DONNEES DE L'ETUDE DU DR LEDUC SAUVE | 77 |
| FIGURE 33: TABLEAUX DE RESULTATS DU TEST HPV ET DU FCV AUX TEMPS TO ET T1 | 78 |
| FIGURE 34 TABLEAUX DE RESULTATS DU TEST HPV ET DU FCV AUX TEMPS T2 ET T3 | 78 |
| FIGURE 35 : COURBES DES VPN DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILIT | E PRE- |
| TEST | 85 |
| FIGURE 36 : COURBES DES VPP DES TEST HPV ET FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA | |
| PROBABILITE PRE-TEST | 85 |
| FIGURE 37: COURBES DES GAINS DIAGNOSTICS POSITIFS DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCT | ION DE |
| L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST | 88 |
| FIGURE 38: COURBES DES GAINS DIAGNOSTIQUES NEGATIFS DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCTION DE | Ξ |
| L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST | 88 |
| FIGURE 39 : DIAGRAMME DE CALCULS DES COUTS AVEC LE FCV ET LE TEST HPV | 91 |
| TABLEAUX | |
| TABLEAU 1: CLASSIFICATION DES HPV HUMAINS EN FONCTION DE LEUR TROPISME | 22 |
| TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES HPV HUMAINS EN FONCTION DE LEUR POUVOIR ONCOGENIQUE | |
| TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DES HPV HOMAINS EN FONCTION DE LEUR POUVOIR ONCOGENIQUE TABLEAU 3 : CLASSIFICATIONS DES DYSPLASIES CERVICALES SELON L'OMS, RICHART ET BETI | |
| | |
| Tableau 4 : PROBABILITES DE REGRESSION, DE PERSISTANCE ET D'EVOLUTION DES CIN Tableau 5 : ESTIMATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS DE CANCER DU COL DE L'UTERUS ET DE DECE | |
| TRANCHE D'AGE CHEZ LA FEMME EN 2011 EN FRANCE | |
| TABLEAU 6: SURVIES BRUTE ET RELATIVE (% {IC95%} A 1, 3 ET 5 ANS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS | |
| FONCTION DE L'AGE | |
| TABLEAU 7: RISQUES RELATIFS DES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS | |
| TABLEAU 8 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES VACCINS GARDASIL® ET CERVARIX® | |
| TABLEAU 9 : STATUT VACCINAL HPV (1 DOSE ET 3 DOSES) EN FRANCE CHEZ LES JEUNES FILL | |
| 14-17 ANS POUR LES ANNEES 2010, 2011 ET 2013 | |
| TABLEAU 10 : NOMBRE DE DOSES DE VACCINS VENDUES PAR LES PHARMACIES D'OFFICINE EI | |
| 2007 ET 2011 | |
| Tableau 11 : DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DES FROTTIS CERVICO-UTERINS | |
| The second secon | |

| TABLEAU 12: CARACTERISTIQUES DE DEUX TESTS HPV FREQUEMMENT UTILISES EN ROUTINE EN FRANCE: | : |
|---|-------|
| HYBRID CAPTURE $^{	ext{@}}$ 2 ET APTIMA HPV ASSAY $^{	ext{@}}$ | 60 |
| TABLEAU 13: CARACTERISTIQUE DE L'ECHANTILLON INITIAL DE LA PATIENTELE DU DR LEDUC SAU | JVE77 |
| TABLEAU 14: NOMBRE DE PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE AU COURS DU TEMPS | 78 |
| TABLEAU 15 : TABLEAU DES CORRESPONDANCES AGE/PROBABILITE PRE-TEST POUR LE CANCER DU COL D | ·Ε |
| L'UTERUS. | 81 |
| TABLEAU 16: TABLEAU DES VALEURS POUR LE CALCUL DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE | 82 |
| TABLEAU 17: SENSIBILITE ET SPECIFICITES DU TEST HPV ET DU FCV | 83 |
| TABLEAU 18: VALEURS DES VPP DU FCV ET DU TEST HPV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA | |
| PROBABILITE PRE-TEST | 86 |
| TABLEAU 19: VALEURS DES VPN DU FCV ET DU TEST HPV EN FONCTION DE LA PREVALENCE | 86 |
| TABLEAU 20 : CORRESPONDANCES DES COUTS EN EUROS DE CHAQUE TESTS FCV ET HPV | 90 |
| TABLEAU 21: ETUDE DES COUTS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FONCTION DES STADES DE LA | |
| PATHOLOGIE | 92 |

GLOSSAIRE

ADN: acide désoxyribonucléique

AIS: adénocarcinome in situ

AMM : autorisation de mise sur le marché

<u>ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL)</u>: cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une HSIL

<u>ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)</u>: cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée

<u>CIN 1 (Mild Cervical Intraepithelial Neoplasia)</u> : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 1, appelée également de bas grade

<u>CIN 2 (Moderate Cervical Intraepithelial Neoplasia)</u> : néoplasie cervicale intraépithéliale de grade2, appelée également de grade intermédiaire

<u>CIN 3 (Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia)</u> : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 3, appelée également de haut grade

FCU: Frottis Cervico-Utérin

FCV : Frottis Cervico-Vaginal (équivalent de FCU)

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV (Human Papilloma Virus): papillomavirus humain

<u>HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion)</u> : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

INCa: Institut national du cancer

<u>Incidence</u> : Nombre de nouveaux cas d'une maladie sur une période de temps donné, généralement une année.

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

InVS: Institut de veille sanitaire

<u>LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)</u>: lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

<u>Prévalence</u> : Nombre de cas d'une maladie à un moment donné ou sur une période donnée.

<u>Taux standardisé monde (TSM)</u>: un taux standardisé est le taux que l'on observerait si la structure et le milieu de la population étudiée étaient les mêmes que ceux de la population mondiale. Ces taux éliminent les effets de variation de l'âge et de richesse des pays comparés.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus représente une réelle menace pour les femmes à travers le monde, avec au moins un million de femmes atteintes, selon les dernières estimations. Pour l'année 2015, en France, le cancer du col de l'utérus a touché près de 2 800 femmes dont plus d'un tiers est décédé. La principale cause de ce cancer est un virus, sexuellement transmissible : le papillomavirus humain ou HPV. Son infection persistante au niveau du col de l'utérus entraine des modifications épithéliales, appelées lésions précancéreuses ou dysplasies. Avec une évolution lente sur plus de 10 ans, cette infection pourra se transformer en cancer du col de l'utérus. Pour la plupart des femmes atteintes, le problème réside dans le diagnostic beaucoup trop tardif de la maladie. Dans les pays les plus développés, dont la France, cette difficulté commence à se résoudre grâce à la mise en place de programmes de dépistage, suivis de traitements efficaces.

L'objectif principal de cette thèse est de montrer que notre technique de dépistage de masse en France n'est pas la plus adaptée. Le frottis cervico-vaginal est une technique qui a largement fait ses preuves depuis sa mise en place en routine dans les années 1960. Mais depuis plusieurs années, il commence à montrer ses limites : couverture de dépistage d'à peine 50 % de la population féminine française et un tiers des résultats sont des faux négatifs, laissant ainsi des millions de femmes sans diagnostic. De nouvelles techniques apparaissent pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, dont certaines très prometteuses, telle que le test HPV.

Cette thèse est composée de deux parties. La première consiste en des rappels bibliographiques sur le cancer du col de l'utérus : son épidémiologie, son phénomène de cancérisation, ses méthodes de dépistage, son diagnostic et ses traitements. Dans une deuxième partie, nous avons commencé par étudier la patientèle du Dr Leduc-Sauve, à Muret. Puis nous avons étendu nos recherches à des données internationales pour nous permettre de prouver que le frottis cervico-vaginal n'est plus la solution adéquate dans le cancer du col de l'utérus en France. D'autres techniques, tel que le test HPV, sont l'avenir dans ce domaine que ce soit en termes scientifique qu'en termes économique. En conclusion, certaines perspectives d'avenir en France sont détaillées (modification du dépistage national organisé en France, auto-dépistage).

PARTIE I : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

I.I HISTOIRE NATURELLE DE LA CANCERISATION

Grâce aux travaux de l'Allemand Harald zur Hausen (prix Nobel de médecine en 2008), nous savons à présent que les virus de la famille des Papillomavirus Humain (HPV) sont la principale cause du cancer du col de l'utérus.

Ces virus suivent un processus de carcinogénèse lent (Figure 1). Nous allons tout d'abord rappeler les bases anatomiques indispensables à la compréhension du phénomène de cancérisation, qui sera détaillé dans une deuxième partie.

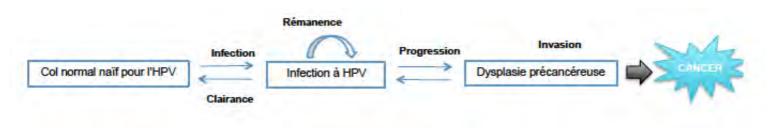


FIGURE 1: MODELE DE CANCERISATION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

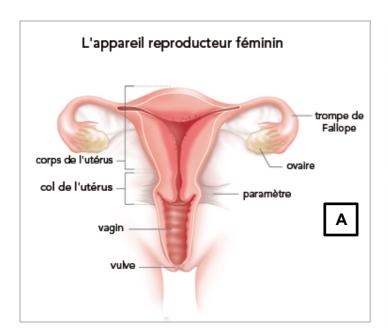
I.I.1 LE COL DE L'UTERUS

L'utérus, muscle en forme d'entonnoir, fait partie de l'appareil reproducteur féminin avec les trompes et les ovaires. Il est composé d'une partie haute, le corps de l'utérus, et d'une partie basse, le col de l'utérus.

I.I.1.a ANATOMO-PHYSIOLOGIE

Grâce à sa muqueuse endocervicale, le col de l'utérus produit en permanence du mucus appelé glaire cervicale. Ce liquide permet au col d'assurer ses fonctions de lubrifiant du vagin, de barrière anti-infectieuse et son rôle majeur dans la reproduction. Selon le cycle menstruel de la femme, la glaire cervicale est soit épaisse pour bloquer la progression des spermatozoïdes, soit fluide au moment de l'ovulation pour conduire l'ovule. Pendant la grossesse, le col de l'utérus est contracté pour permettre de maintenir le fœtus en place. Au moment de l'accouchement, il se dilate et permet la libération du nouveau-né. (1)

Le col de l'utérus fait la jonction entre le vagin et l'utérus. Il se compose de deux parties distinctes qui sont : l'endocol ou canal endocervical dans sa partie haute et l'exocol dans sa partie basse, visible à l'œil nu lors d'un examen gynécologique. Une zone de transformation fait la jonction entre ces deux parties (Figure 2).



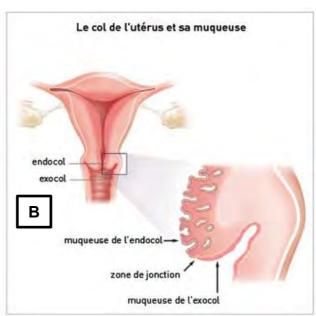


FIGURE 2 : SCHEMAS DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ (A) ET DU COL DE L'UTERUS (B) (1)

I.I.1.b HISTOLOGIE

La composition histologique du col de l'utérus repose sur une base de cellules malpighiennes (ou cellules squameuses). Cependant, chaque partie du col a ses spécificités.

L'endocol, composé de la muqueuse endocervicale, est fait d'un simple épithélium muco-sécrétant cylindrique. L'exocol, quant à lui, est recouvert par la muqueuse exocervicale qui correspond à un revêtement d'épithélium malpighien non kératinisant.

Ce dernier se compose de 3 types de cellules situées respectivement, de la partie la plus profonde à la plus superficielle : les cellules basales (immatures, à gros noyaux), les cellules intermédiaires (de plus grande taille), les cellules superficielles (noyau de très petite taille et grand cytoplasme). Le renouvellement de cet épithélium est rapide et rythmé par le cycle menstruel de la femme (phase œstrogénique du cycle). Lors de

la deuxième partie progestative du cycle, les cellules viendront se desquamer à la surface de l'exocol. (2)

Cet épithélium n'est plus valable chez la femme ménopausée; en effet la carence hormonale de la ménopause entraîne une atrophie de l'épithélium malpighien. Sa croissance et sa maturation deviennent insuffisantes, se traduisant par un épithélium plus mince, des couches cellulaires basales et parabasales réduites, une absence de maturation glycogénique.

L'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol sont séparés par la zone de jonction, également appelée zone de transformation du fait de son remaniement permanent. En effet, physiologiquement c'est à cet endroit que se produit la métaplasie malpighienne ou transformation de l'épithélium cylindrique glandulaire en un épithélium malpighien mature ou immature.

Du fait de son turn-over permanent, la zone de jonction constitue la région de prédisposition aux anomalies cellulaires et donc à la naissance de cancers (Figure 3).

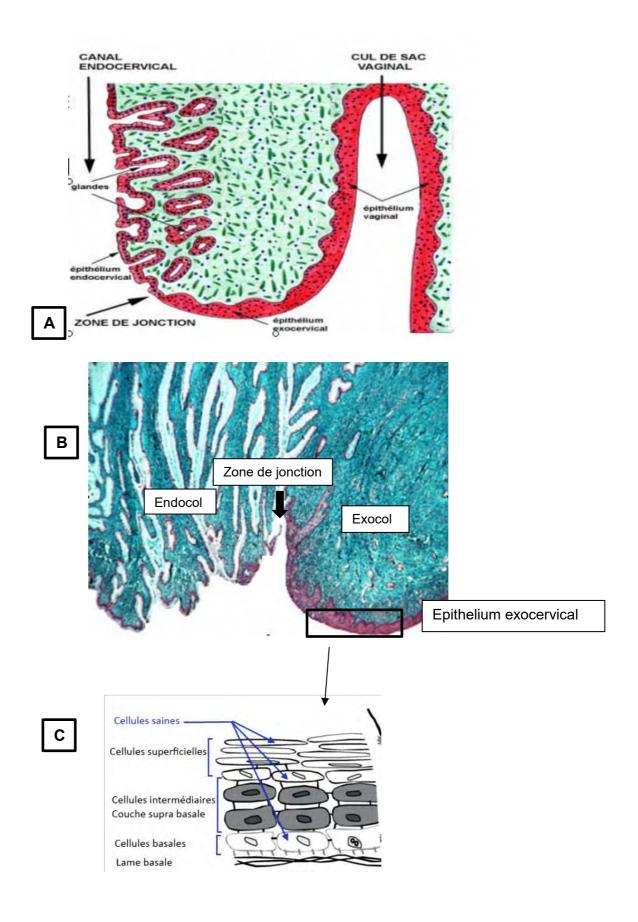


FIGURE 3 : SCHEMA (A) ET VUE AU MICROSCOPE (B) DU COL DE L'UTERUS, AVEC ZOOM SUR L'EPITHELIUM DE L'EXOCOL (C) (53)

I.I.2 INFECTION A PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Les Papillomavirus humains ou HPV (*Human PapillomaVirus*) appartiennent à la famille des Papillomaviridae, composée de plus de 200 génotypes différents. À ce jour, on connaît 98 types spécifiques à l'homme. On considère l'infection à HPV comme une infection qui touche principalement les adolescentes.

En effet, c'est lors de leurs premiers rapports sexuels que les jeunes femmes s'infectent. Dans plus de 60 % des cas, la primo-infection se fait dans la première année qui suit les premiers rapports.

On estime à plus de 30 millions le nombre de nouveaux cas d'infection chez les femmes dans le monde avec un total de 660 millions de femmes infectées. Au total, 50 à 75% des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux virus HPV au moins une fois dans leur vie (3).

I.I.2.a CARACTERISTIQUES VIRALES

Les HPV sont de petits virus nus à capside icosaédrique, d'environ 55 nanomètres de diamètre (Figure 4). Leur génome est composé d'un ADN double brin circulaire de 8 000 paires de base environ et de trois régions génomiques (Figure 5).

La région L (pour Late) contient des gènes tardifs L1 et L2 codant pour la capside. La région E (pour Early) code pour 7 gènes précoces : E1 à E4 pour la réplication et E5 à E7 pour l'oncogénèse. La dernière région correspond au LCR de contrôle (Long Control Region) qui contient les séquences promotrices des gènes des deux autres régions L et E.

Les gènes précoces sont activés dès l'infection, et contrôlent l'expression des gènes tardifs. Ces derniers commandent les protéines de structure et sont à l'origine de nouveaux contacts avec les cellules d'alentour.

Les HPV sont des virus dits nus ou non enveloppés. L'enveloppe est une membrane, cytoplasmique ou nucléaire, qui constitue le pouvoir infectieux des virus qui la possèdent. L'inconvénient de cette membrane est qu'elle est sensible à la température et à la dessication ; ils sont donc inactivés dans le milieu extérieur et dans le tube digestif. A l'inverse, les virus nus restent infectieux quel que soit l'environnement où ils se trouvent, ce qui augmente leur pouvoir pathogène. (4)

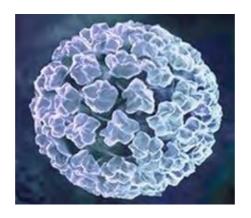


FIGURE 4: IMAGE DU VIRUS HPV EN 3D (54)

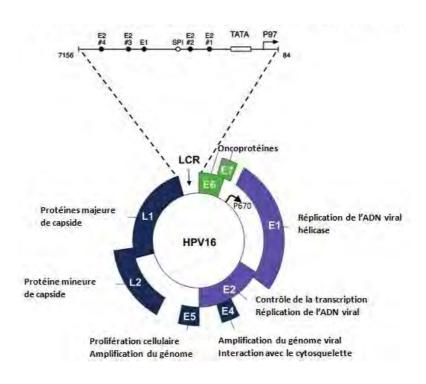


FIGURE 5: LE GENOME HPV ET SON EXPRESSION DANS L'EPITHELIUM (5)

I.I.2.b CLASSIFICATIONS

Les virus HPV sont à tropisme exclusivement épithéliotrope, c'est-à-dire spécifiques des épithéliums de l'organisme. Deux classifications sont possibles (Tableaux 1 et 2), en fonction de leur tropisme ou en fonction de leur potentiel oncogénique.

| Tropisme | Types |
|----------|--|
| Cutané | 1,2,4,5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,25,27,36,37,38,41,48,49,50, 57,60, 63, 65,75,76,80,88,92,93,95,96 |
| Muqueux | 6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44,45,51,52,53,54,56,58, 59,61 62,6,67,68,69,70,71,72,73,74,81,82,83 |
| Mixte | 3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94 |

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES HPV HUMAINS EN FONCTION DE LEUR TROPISME (6)

| Oncogénie | Types | | |
|----------------------|--|--|--|
| Haut risque | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 | | |
| Haut risque probable | 25, 53, 66, 73, 82 | | |
| Bas risque | 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89 | | |

TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DES HPV HUMAINS EN FONCTION DE LEUR POUVOIR ONCOGENIQUE (6)

Pour le cancer du col de l'utérus, les types les plus à craindre (classés comme à haut risque) sont par ordre décroissant : 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58. Les génotypes 16 et 18 sont impliqués dans plus de 70% des cancers invasifs du col de l'utérus à travers le monde (7).

La plus récente des méta-analyses (14 500 cas de cancer du col tous stades confondus et 7 000 cas de lésions de haut grade HSIL, recensés entre 2002 et 2006) a permis d'établir les HPV les plus fréquents selon les régions du monde. Les chercheurs se sont intéressés aux prévalences de chaque virus, c'est-à-dire le nombre de cas recensés pour les virus étudiés (16,18,33,45,31,58,52,35) (8).

La Figure 6 représente les répartitions obtenues pour les 8 types d'HPV cités précédemment selon les régions du monde. La partie **a** et la partie **b** montrent respectivement les prévalences tous types de cancer du col confondus et en cas de lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL).

La prévalence globale des HPV dans les cancers du col est de 87% en moyenne, allant de 86% en Europe à 94 % en Afrique. L'HPV 16 est le type le plus fréquent au monde (de 52 % en Asie à 58% en Europe), suivi par l'HPV 18 (de 13% en Amérique du Sud à 22% en Amérique du Nord). La prévalence cumulée de ces deux types dépasse les 70% en moyenne (de 65% pour l'Amérique du Sud à 76% pour l'Amérique du Nord) (8).

Les mêmes 8 types d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) ont été retrouvés dans toutes les régions du monde, à l'exception de l'HPV 56 à la place du 52 en Europe. Tous les autres types d'HPV ne représentent que 2% des cancers du col de l'utérus dans le monde.

Dans la partie **b**, la prévalence des lésions intra-épithéliales de haut grade retrouvée est de 85% en moyenne, allant de 78% en Asie à 88% en Europe. L'HPV 16 reste le papillomavirus le plus oncogène dans le monde. Si l'on additionne ses chiffres avec ceux du type HPV 18, ils atteignent, à eux deux, une prévalence de plus de 50%.

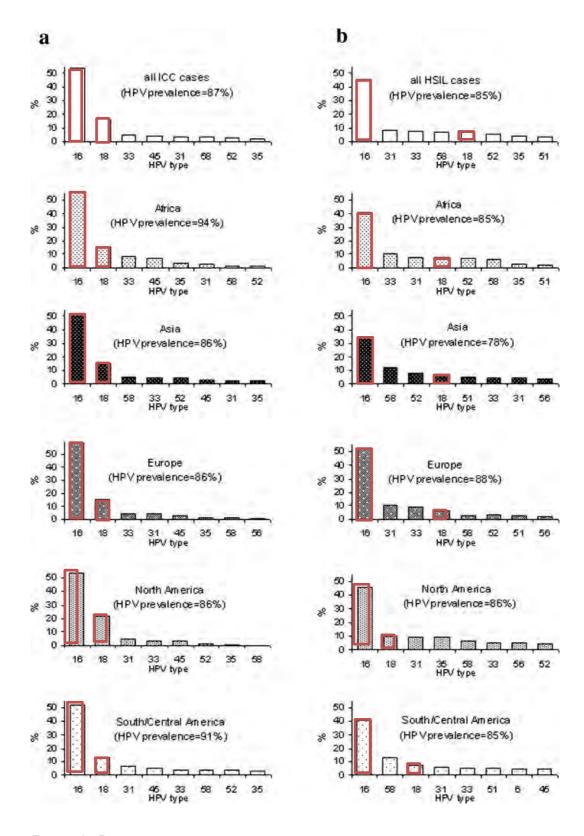


FIGURE 6: PREVALENCE DES INFECTIONS HPV DANS LES CANCERS INVASIFS DU COL DE L'UTERUS (A) ET DANS LES CAS DE LESIONS INTRA-EPITHELIALES DE HAUT-GRADE (B) (8).

I.I.2.c TRANSMISSION

Les virus HPV sont des virus nus donc résistants dans l'environnement. On ne peut donc pas exclure une contamination liée aux objets, eaux souillées et verrues cutanées. Cependant, cette voie ne représente pas le mode principal de transmission. Ce sont des virus exclusivement humains, transmis par contact direct entre individus.

La transmission d'origine sexuelle est la plus fréquente (génitale, anale, oropharyngée). Autant de femmes que d'hommes sont atteints ; mais les symptômes se manifestent majoritairement chez les femmes (malgré une apparition croissante des cancers anaux et oropharyngés chez l'homme). L'infection par l'HPV peut être silencieuse pendant plusieurs années ; par conséquent, le diagnostic sera ainsi retardé et la transmission ne sera pas freinée.

On estime que chaque année 357 millions de personnes contractent l'une des quatre infections sexuellement transmissibles (IST) suivantes : chlamydiose (131 millions), gonorrhée (78 millions), syphilis (5,6 millions) ou trichomonase (143 millions). Plus de 500 millions de personnes vivent avec une infection due au virus de l'herpès. En ce qui concerne l'HPV, plus de 290 millions de femmes sont touchées, ce qui en fait l'une des IST les plus courantes (9).

I.I.2.d MECANISME DE CANCERISATION

L'infection par l'HPV se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, une infection transitoire a lieu sans donner de signe clinique (porteur sain). Puis, deux possibilités se présentent : soit le virus est éliminé (phénomène de clairance) et le patient est immunisé contre le génotype ; soit le virus persiste dans l'organisme pendant plus de 2 ans et l'infection par HPV est confirmée. La phase de clairance du virus HPV est rapide et fréquente : 70% des virus sont éliminés en 1 an et 90% en 2 ans (10).

La Figure 7 montre, au niveau épithélial, les deux situations possibles du virus : la phase non productive ou latence et la phase productive avec une multiplication du virus et sa migration dans l'épithélium.

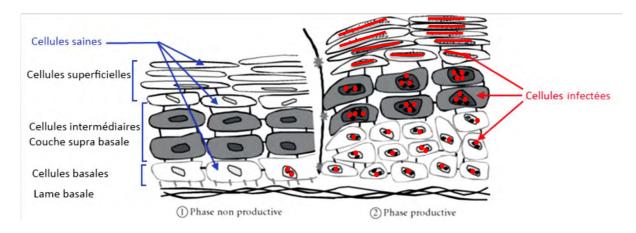


FIGURE 7 : CYCLES DE REPLICATION VIRALE DE L'HPV EN PHASE NON PRODUCTIVE (GAUCHE) ET EN PHASE PRODUCTIVE (DROITE)

Toutefois la transformation de l'infection HPV en cancer du col de l'utérus est un processus lent qui prend des années (jusqu'à 40 ans) et qui nécessite le passage par différents stades cancéreux (Figure 8). On sait que moins de 10% des femmes porteuses d'un virus à haut risque développeront un cancer du col de l'utérus.

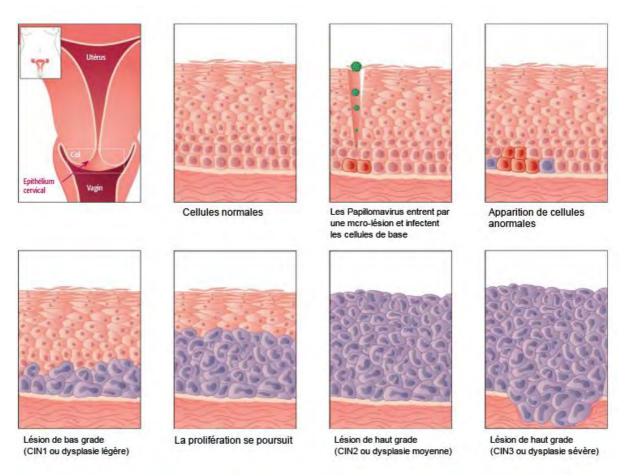


FIGURE 8 : SCHEMAS DE VUES AU MICROSCOPE DE L'EVOLUTION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS HPV AU NIVEAU DU COL DE L'UTERUS (LEGENDE : CIN = CERVICAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA) (11)

I.I.3 DYSPLASIES PRECANCEREUSES

Le virus HPV est indispensable à la genèse des lésions cervicales mais n'est pas le seul facteur impliqué (cf chapitre « facteurs de risque »). Seulement 1 à 3 % des infections HPV persistantes oncogènes évolueront vers un cancer du col de l'utérus, avec un délai moyen de 10 ans entre le premier stade de dysplasie et le stade cancer.

Au niveau de la zone de jonction endocol/exocol, les cellules malpighiennes subissent des transformations que l'on appelle métaplasies malpighiennes : l'épithélium cylindrique glandulaire de l'endocol devient un épithélium malpighien au niveau de l'exocol. Ces modifications rendent les cellules plus sensibles aux infections par HPV.

Dans les 10% des cas où l'infection HPV devient persistante, l'épithélium du col de l'utérus se désorganise avec des anomalies de maturation, de stratification, de mitose. L'accumulation de ces anomalies peut aboutir à des lésions du col utérin que l'on appelle dysplasies ; elles ne sont pas systématiquement cancéreuses, cela dépendra du grade retrouvé.

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comprend le passage par plusieurs lésions histologiques précancéreuses appelées néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN.

Nous avons à notre disposition 4 classifications possibles pour ces dysplasies : 2 cytologiques (Papanicolaou et Bethesda) et 2 histologique (OMS et Richart). Le Tableau 3 montre les différents stades de cancérisations en fonction des 4 classifications et les correspondances entre elles. Le système Bethesda (2001) a été choisi comme référence en France pour classer les frottis cervico-utérins (Annexe 1).

| CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE | | CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE | |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Papanicolaou | Système de Bethesda (2001) | OMS (1960) | Richart (1973) |
| Classe I | Normal | Normal | Normal |
| Classe II | ASC-US, ASC-H | Atypie cellulaire | Atypie cellulaire |
| Classe III | LSIL | Dysplasie légère | CIN 1 |
| Classe III | HSIL | Dysplasie modérée | CIN 2 |
| Classe IIII | HSIL | Dysplasie sévère | CIN 3 |
| Classe IV | HSIL | Carcinome in situ | CIN 3 |
| Classe V | Carcinome invasif | Carcinome invasif | Carcinome invasif |

TABLEAU 3: CLASSIFICATIONS DES DYSPLASIES CERVICALES SELON LA CYTOLOGIE ET L'HISTOLOGIE (12)

Légende : ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ; ASC-H= Atypical Intraepithalial Cells — High grade lesion ; LSIL = Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion ; HSIL = Highgrade Squamous Intraepithelial Lesion ; CIN = Cervical Intra-epithelial Neoplasia.

Quel que soit le stade de la maladie, les lésions peuvent disparaître spontanément, persister ou évoluer vers un stade plus sévère. Les stades CIN 1 et 2 peuvent être facultatifs dans le développement du cancer du col de l'utérus ; en revanche le stade CIN 3 est une étape obligatoire dans le passage en carcinome épidermoïde invasif.

L'étude d'Ostor menée en 1993 (13) a permis d'établir les probabilités d'évolution de chaque stade, présentées dans le Tableau 4 ci-dessous.

| Lésion | Régression | Persistance | Progression vers CIN supérieur | Progression vers un cancer invasif |
|--------|------------|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| CIN 1 | 57 % | 32 % | 11 % | 1 % |
| CIN 2 | 43 % | 35 % | 22 % | 5 % |
| CIN 3 | 32 % | < 56 % | - | > 12 % |

TABLEAU 4: PROBABILITES DE REGRESSION, DE PERSISTANCE ET D'EVOLUTION DES CIN (13)

Le stade de cancer invasif est atteint lorsque les cellules anormales envahissent la totalité de l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux du col de l'utérus. On distingue deux types de cancer du col, qui diffèrent selon leur histologie :

- dans 90% des cas : carcinome épidermoïde qui se développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol ;
- dans 10 % des cas : l'adénocarcinome qui provient de l'épithélium glandulaire de l'endocol ;
- autres formes très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires.

Si aucun suivi gynécologique n'est effectué régulièrement, le diagnostic d'un cancer du col de l'utérus est malheureusement souvent très tardif.

En effet, les symptômes cliniques pouvant faire évoquer un cancer du col sont peu spécifiques et retardés : métrorragies (pertes de sang) spontanées ou provoquées par des rapports sexuels, dyspareunies (douleurs lors des rapports), leucorrhées (pertes blanches), douleurs pelviennes, dysurie (troubles urinaires), douleurs lombaires.

Au vu de ces données, il est donc important que les femmes suivent à un rythme régulier les tests de dépistage pour intercepter à tout moment une dysplasie. Les femmes en situation de précarité et celles présentant des facteurs de risque sont les plus ciblées. Or à ce jour seuls les pays développés ont mis en place des moyens de dépistage de masse. Les pays en voie de développement tels que ceux de l'Afrique et de l'Amérique du Sud sont très touchés par le cancer du col de l'utérus.

I.II EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Le cancer est un fléau qui touche l'ensemble de la planète. Il s'étend sur tous les continents avec 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès selon les dernières données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'année 2012 (14). Ces chiffres sont à réviser à la hausse avec une estimation à 19,3 millions de nouveaux cas par an d'ici 2025, en majeure partie à cause du vieillissement de la population et de la croissance démographique.

En termes d'incidence, hommes et femmes confondus, le cancer du poumon (1,82 millions de cas par an, soit 13,0 % des cas mondiaux) arrive en tête ; suivi par le cancer du sein (1,67 millions de cas par an, ou 11,9% des cas) et par le cancer colorectal (1,36 millions de cas par an, ou 9,7% des cas).

Les cancers les plus meurtriers au monde concernent par ordre décroissant : le poumon avec 1,6 millions de décès par an (19,4%), le foie avec 0,8 million de décès (9,1%), l'estomac avec 0,7 million de décès (8,8%).

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme (ou le 7^e tous sexes confondus), et le second cancer chez les femmes de moins de 45 ans. L'étude réalisée par l'OMS en 2012 (14) donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancer (dont le cancer du col de l'utérus) dans 184 pays du monde entier.

La plupart des données épidémiologiques s'expriment en TSM (Taux Standardisé Monde). Un taux standardisé monde est le taux que l'on observerait si la structure et le milieu de la population étudiée étaient les mêmes que ceux de la population mondiale. Ces taux éliminent les effets de variation de l'âge et de richesse des pays comparés.

I.II.1 Dans le monde et l'union europeenne

Dans la suite de ce travail de thèse, nous ne prendrons en compte que les chiffres se rapportant à la population féminine. On relève une grande inégalité de répartition des cancers dans le monde, que ce soit en termes d'incidence ou de mortalité : 85% des cas incidents et 87% des cas mortels sont retrouvés dans les pays les moins développés.

La répartition de l'incidence du cancer du col, présentée dans la Figure 9, varie suivant les niveaux de richesse des pays. Il se classe au sixième rang (couleur jaune clair) des cancers féminins dans les pays les plus développés alors que, dans les pays les plus pauvres, il se situe à la deuxième place (couleur orange). Toutefois, lorsque l'on considère la catégorie des femmes de 15 à 44 ans, le cancer du col augmente en incidence et arrive en 2e - 3e positions dans la majeure partie de l'Europe et l'Amérique du Nord.

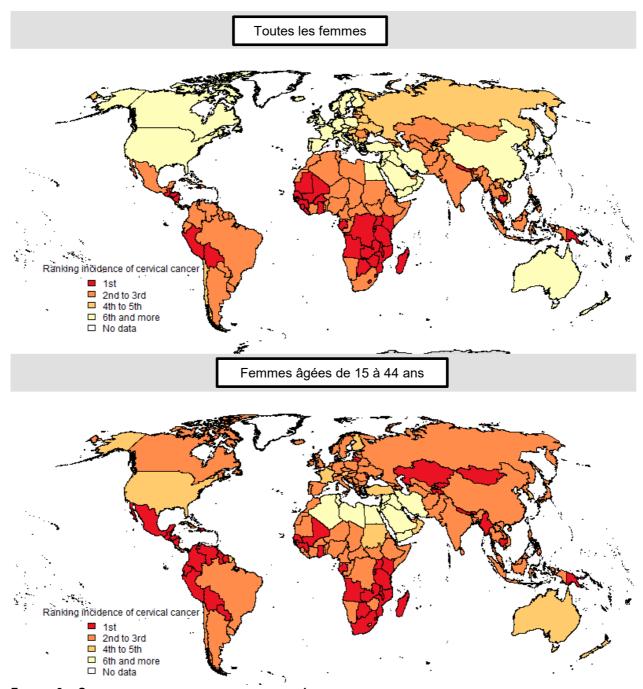


FIGURE 9 : CLASSEMENTS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE, AVEC INDICATION DU RANG DU CANCER DU COL PAR RAPPORT AUX AUTRES CANCERS (14)

legende : 1st : 1ere place ; 2^{ND} to 3rd : 2eme et 3eme place; 4^{TH} to 5^{TH} : 4eme et 5eme place; 6^{TH} and more: 6eme place et plus; no data: pas de donnée disponible

Pour l'année 2002, le nombre de nouveaux cas mondiaux de cancer du col de l'utérus était de 493 000 cas ; dix ans plus tard, ce chiffre passe à plus de 527 000 cas (soit 7,9 % du total des cancers). Au niveau européen, pour l'année 2012, près de 34 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus ont été détectés.

La forte inégalité de répartition des nouveaux cas de cancer du col de l'utérus se constate par les taux d'incidence standardisés mondiaux (taux standardisé par rapport à la population mondiale de référence TSM) : 42,7 nouveaux cas pour 100 000 femmes en Afrique de l'Est et dix fois moins pour l'Asie de l'Ouest, avec 4,4 nouveaux cas pour 100 000 femmes (Figure 10).

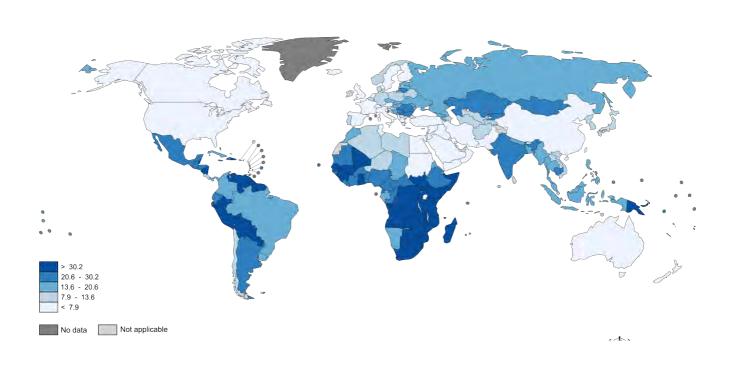


FIGURE 10 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE MONDIALE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN 2012, INDIQUEE EN TAUX STANDARDISE PAR RAPPORT A LA POPULATION MONDIALE (TSM) (14)

LEGENDE: > 30,2: PLUS DE 30,2 NOUVEAUX CAS DE CANCER DU COL DANS LES REGIONS INDIQUEES PAR LA COULEUR CORRESPONDANTE; NO DATA OU NOT APPLICABLE: PAS DE DONNEES POUR LES REGIONS INDIQUEES.

A l'image de la répartition mondiale, celle du continent européen est très hétérogène. Les pays nordiques (Norvège, Suède, Finlande) affichent un faible taux d'incidence et de mortalité; à l'inverse les pays de l'Europe de l'Est (anciennement URSS) sont beaucoup plus touchés par le cancer du col de l'utérus (Figure 11). En 2004, les taux d'incidence varient de 4,7 nouveaux cas de cancers invasifs du col pour 100 000 femmes en Finlande à 18,6 nouveaux cas en Slovénie (15).

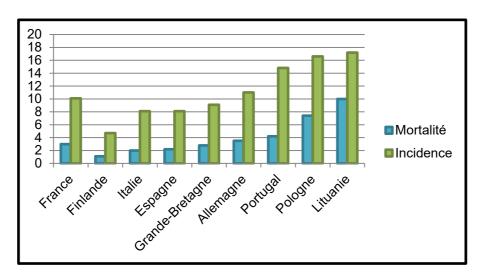


FIGURE 11: TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS NEUF PAYS EUROPEENS, DONT LA FRANCE (TSM POUR 100 000 FEMMES) (15)

Concernant la mortalité, le cancer du col de l'utérus a fait 260 000 victimes mondiales pour la seule année 2005 (soit 7,5% des décès causés par cancer cette année-là), avec environ 13 500 décès pour le vieux continent à cause de ce cancer (16).

La distribution de la mortalité du cancer du col de l'utérus est inégalement répartie, ainsi que le montrent les taux de mortalité standardisés mondiaux : plus de 27 décès par cancers invasifs du col pour 100 000 femmes se situent en Afrique de l'Est, alors que l'Asie de l'Ouest, l'Europe de l'Ouest ou bien l'Australie n'ont pas plus de 3 décès pour 100 000 femmes (14) (Figure 12).

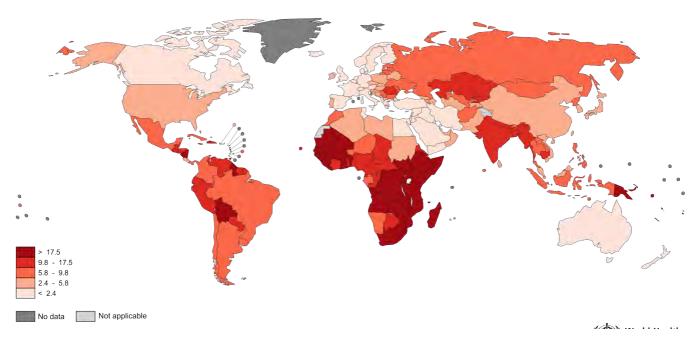


FIGURE 12 : ESTIMATION DE LA MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE, POUR L'ANNEE 2012 (TSM POUR 100 000 FEMMES) (14)

LEGENDE : > 17,5 : PLUS DE 17,5 DECES PAR CANCER DU COL DANS LES REGIONS INDIQUEES PAR LA COULEUR CORRESPONDANTE ; NO DATA OU NOT APPLICABLE : PAS DE DONNEES POUR LES REGIONS INDIQUEES.

I.II.2 EN FRANCE

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus sont en constante diminution en France. Ces résultats sont encourageants mais sont encore perfectibles ; en effet, au vu de la longue période de latence du virus et de la nécessité des différents stades de lésions précancéreuses, le cancer du col de l'utérus est un cancer évitable.

Les données épidémiologiques en France varient selon les sources (Institut de Veille Sanitaire InVS, Institut National du Cancer INCa, Haute Autorité de Santé HAS), notamment à cause des méthodes d'analyses qui sont différentes. La source retenue ici est l'INCa en raison de sa pertinence et d'une actualisation de ses données plus récente.

I.II.2.a INCIDENCE

En 2012, en France Métropolitaine, 3028 nouveaux cas de cancer invasif du col de l'utérus ont été diagnostiqués (2797 pour l'année 2015), avec un âge médian de diagnostic de 51 ans (contre 53 ans en 2005).

Ce cancer se place ainsi au 18e rang pour les deux sexes ou au 11e rang des cancers de la femme (soit 2% des cancers chez la femme). L'incidence du cancer du col diminue depuis les années 1980 avec une baisse de 2,5% du TSM par an de 1980 à 2012. Ce chiffre est à réévaluer à la baisse à partir des années 2005 avec seulement 1,2% de baisse du taux d'incidence standardisé (17).

I.II.2.b MORTALITE

En termes de mortalité (uniquement pour les cancers invasifs), 1092 décès ont été relevés en 2015, 1102 en 2012, 1067 en 2005 et 1215 en 2000. Cela représente 0,75% de l'ensemble des décès par cancer pour les deux sexes ou 1,7% des décès chez la femme. Il est au 10^e rang des décès par cancer chez la femme et au 2^e rang chez la femme de moins de 45 ans.

De même que pour l'incidence, la mortalité en 1980-2012 a fortement chuté : baisse de 3,2% par an en 1980-2005 puis diminution réduite à 2,0% en 2005-2012. L'âge médian des femmes au décès en 2012 s'élève à 64 ans (17).

La Figure 13 montre les évolutions d'incidence et de mortalité en 1980-2012. Dans les années 1980, le taux d'incidence standardisé monde se chiffrait à 15,0 pour 100 000 femmes par an ; dix ans plus tard, on constate une baisse importante du taux d'incidence passant de 15,0 à 9,9 cas pour 100 000 femmes.

Cette forte diminution s'explique par la généralisation de la pratique du frottis cervico-vaginal en dépistage du cancer du col dès les années 60. On constate qu'à partir des années 2000 une stabilisation des taux s'installe en termes d'incidence et de mortalité.

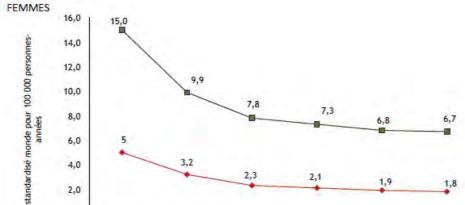


FIGURE 13 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE EN FRANCE (TAUX STANDARDISE MONDE ESTIME) DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DE 1980 A 2012 (17)

Une analyse plus fine aux niveaux départemental et régional fait apparaître des disparités dans les incidences relevées entre 2008 et 2010 (Figure 14), mais pas dans les taux de mortalité observés entre 2005 et 2009 (Figure 15) (17).

Les taux départementaux d'incidence ont été extraits des rapports d'Affection de Longue Durée (ALD) transmis par l'Assurance Maladie. Il n'y a pas de données disponibles pour les DOM-TOM en termes d'incidence.

Les taux standardisés mondiaux les plus importants (entre 7,70 et 10,30 nouveaux cas pour 100 000 femmes) sont observés, entre autres lieux, en Corse, en Ariège, dans le Tarn, dans le Finistère et dans le Jura. On retrouve les TSM les moins élevés (entre 2,40 et 5,30 nouveaux cas pour 100 000 femme) dans les départements de Savoie, Haute-Savoie, Isère, Mayenne, Sarthe ... Pour la France Métropolitaine, le TSM moyen observé est de 6,4 nouveaux cas pour 100 000 femmes.

En termes de mortalité, les TSM s'étendent de 1,5 décès pour 100 000 femmes en Rhône-Alpes ou 1,7 cas pour 100 000 femmes en Midi-Pyrénées à 2,5 décès pour 100 000 femmes dans le Nord-Pas-de-Calais ou bien en Picardie. Dans les DOM, on observe des taux élevés : 2,0 décès pour 100 000 femmes à la Réunion et 2,3 cas pour 100 000 femmes en Guadeloupe. Aucune donnée de mortalité n'est disponible pour les Territoires d'Outre-Mer.

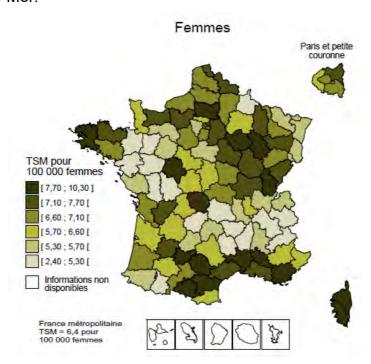


FIGURE 14: TAUX STANDARDISES A LA POPULATION MONDIALE (TSM) D'INCIDENCE DU CANCER DU COL UTERIN A L'ECHELLE DEPARTEMENTALE EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2008-2010 (17)

LEGENDE: [2,40; 5,30]: ENTRE 2,40 ET 5,30 NOUVEAUX CAS DE CANCER DU COL DANS LES DEPARTEMENTS INDIQUES

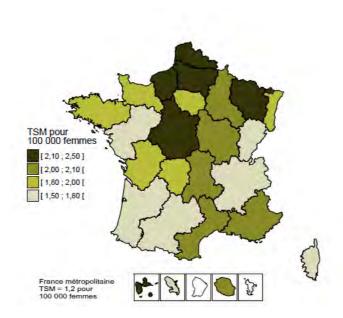


FIGURE 15: TAUX STANDARDISES A LA POPULATION MONDIALE (TSM) DE MORTALITE PAR CANCER DU COL UTERIN A L'ECHELLE REGIONALE EN FRANCE METROPOLITAINE ET DANS LES DOM (2005-2009) (17)

LEGENDE: [1,50; 1,80]: ENTRE 1,50 ET 1,80 DECES DUS AU CANCER DU COL DANS LES REGIONS INDIQUEES

Selon des estimations de 2011, l'HAS (Haute Autorité de Santé) a classé le nombre de cas de cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge de survenue du cancer et de l'âge de décès des patientes (18). On obtient le Tableau 5 suivant :

| Classe d'âge | Nombre de cas [%] | | |
|-------------------|-------------------|-----------|--|
| olasso a ago | Incidence | Mortalité | |
| 15-49 ans | 1366 [49] | 219 [22] | |
| 50-64 ans | 800 [28] | 315 [32] | |
| 65-74 ans | 259 [9] | 123 [12] | |
| 75-84 ans | 243 [9] | 161 [16] | |
| 85 ans et plus | 142 [5] | 180 [18] | |
| Population totale | 2810 [100] | 998 [100] | |

TABLEAU 5 : ESTIMATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS DE CANCER DU COL DE L'UTERUS (INCIDENCE) ET DE DECES (MORTALITE) PAR TRANCHE D'AGE CHEZ LA FEMME EN 2011 EN FRANCE (18).

Près de 70 % des cancers du col de l'utérus surviennent chez la femme jeune, moins de 65 ans. Dans près de 8 cas sur 10, le cancer du col de l'utérus est mortel après l'âge de 50 ans.

I.II.2.c SURVIE

Dans la majorité des cas, le cancer du col de l'utérus est de bon pronostic. Mais différents facteurs peuvent influer sur la survie des femmes, telles l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, ou la non-précocité de prise en charge.

En fonction du stade de diagnostic du cancer du col, les survies à 5 ans sont évaluées à :

- 84 % à 93 % pour les cancers diagnostiqués au stade I ;
- 73 % à 75 % au stade II;
- 59 % à 68 % au stade III :
- 35 % au stade IV.

La survie relative (survie corrigée à l'aide des tables de mortalité obtenue pour la population générale) est de 85 % à 3 ans et de 82 % à 5 ans chez les femmes âgées de 15-44 ans. Elle chute avec l'âge jusqu'à atteindre, pour les femmes de 75 ans et plus, 48 % à 3 ans et 38 % à 5 ans (16) (Tableau 6).

| Åge (ans) | N | 1 | 1 an 3 a | | ans | 5 a | 5 ans | |
|-----------|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| | | brute | relative | brute | relative | brute | relative | |
| 15-44 | 925 | 95 [94-96] | 95 [94-96] | 84 [82-87] | 85 [82-87] | 82 [79-84] | 82 [80-85] | |
| 45-54 | 481 | 90 [88-93] | 91 [88-93] | 76 [72-80] | 77 [73-80] | 72 [68-76] | 73 [69-77] | |
| 55-64 | 560 | 86 [84-88] | 86 [84-88] | 70 [66-73] | 71 [67-74] | 61 [57-65] | 64 [60-67] | |
| 65-74 | 521 | 86 [83-88] | 88 [85-90] | 68 [64-72] | 71 [67-75] | 60 [56-64] | 66 [61-70] | |
| 75+ | 445 | 66 [62-70] | 72 [68-76] | 37 [33-42] | 48 [43-52] | 25 [21-29] | 38 [33-44] | |
| Ensemble | 2 038 | 87 [86-88] | 89 [88-90] | 70 [68-72] | 75 [73-76] | 64 [62-66] | 70 [69-72] | |

Tableau 6: Survies brute et relative (% $\{iC_{95\%}\}$ a 1, 3 et 5 ans du cancer du col de l'uterus en fonction de l'age (16)

En conclusion, le cancer du col de l'utérus sévit mondialement, et touche plus particulièrement les femmes de moins de 45 ans et les pays les moins développés ; mais il affecte encore fortement les femmes françaises (aux alentours de 3 000 nouveaux cas par an).

Pour cibler au mieux les moyens de prévention et de dépistage de ce cancer, il est indispensable d'en connaître les facteurs de risque outre l'infection par le virus HPV.

I.II.3 FACTEURS DE RISQUE

Une infection par un ou plusieurs papillomavirus humains à haut risque oncogène est retrouvée dans 99% des cas de cancer du col de l'utérus : cela en constitue la cause principale. Différents facteurs favorisent la persistance de l'infection virale ou interviennent directement dans le processus de carcinogénèse : cofacteurs liés au virus, facteurs exogènes ou endogènes (encadrés en rouge sur le schéma récapitulatif ci-dessous).

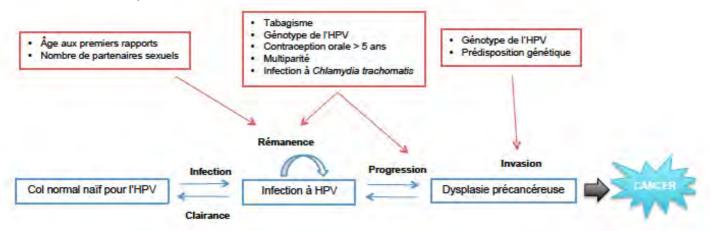


FIGURE 16: SCHEMA RECAPITULATIF DU MECANISME DE CANCERISATION ET DES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.

Le Tableau 7 détaille les risques relatifs (RR) des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus cités dans ce chapitre (19).

Le risque relatif (RR) mesure le risque de survenue du cancer du col entre une population saine et une population exposée à un facteur de risque. Un RR inférieur à 1 témoigne d'un effet bénéfique sur la pathologie étudiée ; un RR supérieur à 1 annonce un effet aggravant dans la maladie.

| Facteurs de risque non génétiques | Risque relatif |
|---------------------------------------|----------------|
| Infection à HPV | 300-400 |
| Contraception orale estroprogestative | 1,9 |
| Tabagisme actif | 1,6-2,6 |
| Infection à Chlamydia trachomatis | 2,1 |
| Séropositivité VIH | 10 |
| Greffe d'organe | 2,6 |

TABLEAU 7: RISQUES RELATIFS DES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (19)

I.II.3.a FACTEURS DE RISQUE NON GENETIQUES

★ INFECTION PAR LE PAPILLOMAVIRUS

Parmi la quinzaine de HPV à haut risque oncogène, les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents dans les cancers du col de l'utérus (plus de 70% des cas).

La conférence EUROGIN de 2014 (EUropean Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia) a établi un consensus sur les points suivants (20) :

- la prévalence d'un virus HPV génital est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, à cause du plus grand nombre de partenaires, et d'une immunité naturelle plus développée chez les femmes que chez les hommes;
- chez l'homme, l'âge n'influence en rien la prévalence de l'HPV à l'inverse de la femme où le risque est majoré avant 35 ans ;
- la proportion d'HPV à haut risque (HR) et à bas risque (BR) chez la femme est quasi équivalent (HR: 15% vs BR: 18%); chez l'homme, les infections à BR sont plus élevées (39%) que les infections à HR (30%);
- le temps de persistance d'une infection à HPV semble équivalent chez les deux sexes, avec une clairance d'élimination plus longue pour le sous-type 16 ;
- les pratiques sexuelles influencent la prévalence des infections : pour les femmes, la prévalence d'HPV au niveau du col (37%) est quasi équivalente à la prévalence au niveau anal (32%), selon une étude menée sur 2 000 femmes au Costa Rica. Pour les hommes, l'homosexualité expose à une plus grande prévalence d'infection anale.

Le virus HPV commence à être mis en cause dans de nombreux cancers autres que le cancer du col (20). Il a une responsabilité dans : quasi 100% des cancers du col de l'utérus, 88% des cancers de l'anus et 70% des cancers du vagin (valeurs variables selon les régions du monde et selon le tabagisme actif ou passif). Il est également retrouvé dans les cancers du pénis et de l'oropharynx.

La vie sexuelle de la patiente est le facteur de risque le plus important d'infection à l'HPV. En effet, plus le nombre de partenaires est important, plus la femme a de risque d'être en contact avec de nouveaux génotypes HPV, pour lesquels elle n'est pas immunisée. Ce risque est d'autant plus grand si les partenaires de celle-ci sont euxmêmes en contact avec des personnes atteintes (porteurs sains ou non).

D'autre part, plus les premiers rapports sexuels sont précoces, plus le risque de ne pas éliminer le virus est élevé. D'après une étude de 2004 menée en Grande-Bretagne, la prévalence à HPV à haut risque est la plus forte entre 15 et 19 ans. Cela peut s'expliquer par une immaturité du système immunitaire de la jeune fille.

Du fait de l'exposition hormonale, le nombre de grossesses et la prise de contraceptifs oraux sont liés à la persistance de l'infection à HPV. Pour l'utilisation des contraceptifs oraux, le risque relatif de cancer du col de l'utérus est estimé à 1,9 si l'utilisation est supérieure à 5 ans, et augmente avec la durée de leur utilisation. Ce risque diminue après arrêt des contraceptifs pour revenir au risque des non-utilisatrices au bout de 10 ans.

★ TABAC

Le rôle néfaste du tabac sur l'infection à HPV est encore mal connu par manque de données mondiales sur le sujet (pas de données sur les incidences).

Une étude japonaise en 2010 a apporté les premières preuves de ce lien (21) : 516 femmes porteuses de lésions de bas grade (LSIL) ont été suivies pendant 2 ans avec un frottis cervical et une colposcopie (visualisation du col avec une loupe) tous les 4 mois. La moitié de la population test n'a jamais fumé, et l'autre moitié se compose de 179 femmes fumeuses et 79 anciennes fumeuses.

Les auteurs ont établi que le risque de persistance des lésions de bas grade est lié au nombre de cigarettes fumées, au temps d'exposition et à l'âge de début du tabagisme. Les femmes fumeuses ont deux fois plus de chances de conserver une infection à HPV que les femmes non-fumeuses. De plus, il a été montré que le tabagisme passif chez les jeunes femmes bloque la régression des lésions causées par l'infection à HPV.

Il est donc fortement recommandé aux femmes fumeuses ayant des lésions débutantes ou non d'arrêter de fumer.

★ CO-INFECTION A CHLAMYDIA

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire, sexuellement transmissible, responsable de leucorrhées (pertes blanches) et de ménorragies (saignements). Une étude menée en février 2016 montre que le syndrome inflammatoire chronique et les microlésions du tissu épithélial utérin causées par l'infection à C. trachomatis facilitent la persistance de l'HPV (22).

D'autres agents infectieux sexuellement transmissibles, notamment Herpes simplex virus 1 et 2, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trachomatis vaginalis* et *Treponema pallidum*, sont aussi des facteurs de risque pour le cancer du col de l'utérus. Mais aucun chiffre d'incidence n'a été publié à ce jour.

IMMUNODEFICIENCES ACQUISE ET INDUITE

Une défaillance du système immunitaire de la femme favorise la persistance de l'infection à HPV et, à terme, entraîne une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. C'est notamment le cas pour les femmes atteintes par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), les patientes sous immunosuppresseurs ou pour les femmes ayant des déficits immunitaires constitutionnels.

L'infection par le VIH favorise celle par l'HPV, tant au niveau de la pénétration de l'HPV dans les cellules que dans ses défenses immunitaires pour échapper à l'élimination par l'hôte. Des modèles ex-vivo ont montré que lors de l'infection par le VIH dans des cellules préalablement infectées à l'HPV, les jonctions du tissu épithélial du col se rompaient pour permettre la pénétration de l'HPV dans les cellules basales épithéliales (23).

Au niveau clinique, le VIH augmente la probabilité d'une nouvelle infection à l'HPV. Les deux virus utilisent la même voie de transmission (sexuelle) et la clairance d'élimination de l'HPV se voit fortement diminuée par la chute des lymphocytes, induite par le VIH. Plus le taux de lymphocytes type CD₄ est faible, plus le risque de persistance d'une infection par HPV est important.

Ainsi, une co-infection par VIH et HPV permet, aux deux virus, d'accroître leur résistance dans l'organisme et d'accélérer le processus de cancérisation du col utérin.

Les patients greffés ont une immunodéficience induite par les immunosuppresseurs et un risque augmenté de développer des cancers liés à l'HPV (risque relatif de 3,3). Mais les dernières études ont démontré qu'il n'y avait pas de pic d'incidence dans ce type de population, prouvant l'efficacité du dépistage du cancer du col et de la précocité des traitements sur les lésions dysplasiques.

L'immunodépression, acquise ou induite, favorise le développement de lésions cervicales dysplasiques et justifie une surveillance rapprochée.

★ EXPOSITION *IN UTERO* AU DIETHYLSTILBESTROL

Le diéthylstilbestrol (DES), estrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France de 1948 à 1977, sous les noms de spécialités Distilbène® et Stilboestrol-Borne®. Ses indications chez les femmes enceintes étaient, entre autres, de prévenir les avortements spontanés et les hémorragies gravidiques. En 1971, les premiers cas de cancers chez des jeunes filles qui avaient été exposées *in utero* au DES apparurent aux USA. Un des premiers cas français d'adénocarcinome vaginal chez une jeune fille a été publié en 1975. Dès l'année suivante, l'indication "avortements spontanés à répétition" a été supprimée et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte a été ajoutée en 1977. Aujourd'hui la mise sur le marché du DES limite son indication au cancer de la prostate.

Les complications liées à l'exposition au DES sont toujours d'actualité : environ 200 000 femmes ont pris du DES de 1948 à 1976 ; les patientes exposées *in utero* à cette époque ont maintenant de 30 à 65 ans. Leur surveillance est à poursuivre encore sur plusieurs années car une atteinte multi-générationnelle est à craindre.

La période d'exposition la plus à risque se situe de la 6ème à la 17ème semaine d'aménorrhée. Les principales conséquences sur le col de l'utérus chez la fille sont : adénocarcinome du col de l'utérus avec une fréquence de 1 cas pour mille patientes exposées ; des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles du col de l'utérus (dans 60% des cas ectopie cervico-vaginale, dans 20 à 60 % hypoplasie du col utérin) ; atteinte de la fertilité avec des anomalies de la glaire cervicale.

I.II.3.b FACTEURS DE RISQUE GENETIQUES

Les formes à caractère génétique des cancers du col de l'utérus sont rarissimes. On les retrouve dans le syndrome de Peutz-Jeghers, maladie gastrointestinale héréditaire caractérisée par le développement de polypes du tube digestif. Il induit un risque très élevé de malignités digestives et extra-digestives chez les patients adultes : cancers colorectal, gastrique, pancréatique, du sein et de l'ovaire majoritairement. Les patientes peuvent également développer un adénocarcinome cervical en passant par des lésions précancéreuses.

Des variants génétiques des acteurs de l'immunité sont probablement impliqués dans la réponse immunitaire contre l'HPV.

En conclusion, le cancer du col représente encore un lourd impact mondial en termes de fréquence, de morbidité, de mortalité mais également d'un point de vue médico-économique.

Le virus HPV, sexuellement transmissible, est à l'origine de près de 100% des cancers du col de l'utérus. Une fois l'infection persistante dans l'organisme, l'HPV n'est pas le seul facteur dont il faut tenir compte pour prévoir l'évolution de la maladie ; ce risque est augmenté en cas de tabagisme actif ou passif, de prise de contraception hormonale et en cas de co-infections. On sait que 10% des femmes infectées par le HPV développent un cancer du col de l'utérus. Ce cancer est d'évolution lente et passe par de nombreux stades avant d'atteindre le stade de cancer invasif.

Ce cancer pourrait disparaître compte tenu des possibilités de prévention primaire et secondaire à notre disposition : vaccination avant la déclaration d'une infection à HPV et dépistage en cas de survenue de lésions précancéreuses.

I.III PREVENTION ET DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col de l'utérus est un modèle de prévention primaire et secondaire en santé publique. En effet, il fait suite à une infection persistante par un papillomavirus qui représente un facteur de risque nécessaire mais non suffisant et passe obligatoirement par des lésions précancéreuses d'évolution longue.

Au fil des années, des réactualisations se font au niveau des schémas de prévention primaire. Quant à la prévention secondaire, 2018 sera une année phare pour le cancer du col de l'utérus avec la systématisation du dépistage national organisé du cancer du col. En attendant, une large campagne médiatique est mise en place en 2017 pour informer les professionnels de santé et la population féminine (Annexe 2).

I.III.1 PREVENTION PRIMAIRE: LA VACCINATION

Avec l'arrivée des vaccins en 2007, la plupart des pays industrialisés (dont la France) a instauré des campagnes de vaccination contre les HPV chez les jeunes filles (en moyenne 12 ans) avec possibilité de rattrapage chez les plus âgées non vaccinées.

Ces vaccins ont un réel intérêt dans la prévention des cancers engendrés par l'HPV en immunisant les jeunes filles avant le premier contact avec le virus. La France reste quelque peu en retard avec une couverture vaccinale nationale plafonnant à 20% en 2016.

I.III.1.a GARDASIL® ET CERVARIX®

En France, deux vaccins prophylactiques ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : le Gardasil[®] en septembre 2006 et le Cervarix[®] en septembre 2007. Ce sont des vaccins fondés sur les *virus-like particules*, c'est-à-dire formés par la protéine L1 de la capside du HPV et ayant la même morphologie que les virions mais sans le génome viral. Ils ne sont donc ni infectieux ni oncogènes.

Le Tableau 8 résume les principales caractéristiques de chacun de ces deux vaccins.

| | GARDASIL® (24) | CERVARIX® (25) | |
|---|--|---|--|
| Description | Vaccin Papillomavirus Humains (protéine L1 des types 6,11,16,18) recombinant avec adjuvants (sulfate d'hydroxyde d'aluminium) en suspension injectable IM | Vaccin Papillomavirus Humains (protéine L1 des types 16,18) recombinant avec adjuvants (hydroxyde d'aluminium, AS04) en suspension injectable IM (région deltoïdienne) | |
| Indications | À partir de 9 ans, prévention des lésions génitales précancéreuses (col, vulve, vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus; en prévention des verrues génitales. | À partir de 9 ans, prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus. | |
| Posologie | De 9 à 13 ans inclus, deux injections avec un intervalle de plus de 6 mois entre les deux. À partir de 14 ans et plus, trois injections à 0, 2, 6 mois d'intervalle (jusqu'à 12 mois d'intervalle pour la dernière injection) (> 9 ans faute de données) | De 9 à 14 ans inclus, deux injections avec intervalle de plus de 5 mois À partir de 15 ans et plus, trois injections à 0, 1, 6 mois d'intervalle (jusqu'à 12 mois d'intervalle pour la dernière injection) (> 9 ans faute de données) | |
| Contre- indication | Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients | Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients | |
| Interactions | Co-administration possible avec d'autres vaccins (DTP, Hépatite A et B) Prise concomitante de contraceptifs hormonaux possible. | Co-administration possible avec d'autres vaccins (DTP, Hépatite A et B) Prise concomitante de contraceptifs hormonaux possible. | |
| Effets indésirables (très fréquents) | réaction au site d'injection : douleur, rougeur, gonflementcéphalées | réaction au site d'injection : douleur, rougeur, gonflement céphalées myalgie | |

TABLEAU 8 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES VACCINS GARDASIL® ET CERVARIX®

La réponse vaccinale est d'autant plus élevée que la vaccination est initiée tôt. La persistance des anticorps s'est avérée supérieure à 60 mois pour le Gardasil[®] et à 113 mois pour le Cervarix[®]. La protection à 4 ans pour la prévention des CIN2 est de 98,2% pour le Gardasil[®] (IC95 : 93,5-99,8) et de 94,9% pour le Cervarix[®] (IC95 : 87,7-98,4). Ces données seront affinées dans les années futures grâce à un recul plus important (24) (25).

Le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé confirme le rapport bénéficerisque favorable de ces vaccins, en dépit du battage médiatique sur un éventuel lien
entre vaccins et apparition de maladies auto-immunes (notamment la sclérose en
plaques). L'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de
santé) a mené une étude prospective de 2008 à 2010 sur près de 2 millions de jeunes
filles nées de 1992 à 1996 : le taux d'hospitalisation pour des maladies auto-immunes
est significativement équivalent chez les jeunes filles vaccinées (2,01 cas pour 10 000
patientes/année) et non vaccinées (2,09 cas pour 10 000 patientes/année) (26).

Les vaccins HPV peuvent être administrés en même temps que ceux du DTPolioCa et de l'hépatite B. Il peut être intéressant de proposer les vaccins HPV lors des rappels recommandés des autres vaccins. Une étude réalisée en 2009 dans la région Rhône-Alpes montre que la vaccination HPV est directement liée au statut social de la patiente, au suivi du frottis de la mère et au statut vaccinal de l'hépatite B de la patiente (27).

I.III.1.b CAMPAGNES DE VACCINATION

★ EN FRANCE

Au niveau national, le plan vaccinal a été modifié au cours du temps. Il a été simplifié du fait du non-suivi des schémas recommandés : à partir de 2014, on est passé de 2 injections de vaccins HPV en primo-vaccination à 3 injections. L'évolution des plans vaccinaux est présentée dans la Figure 17 ci-dessous (28).

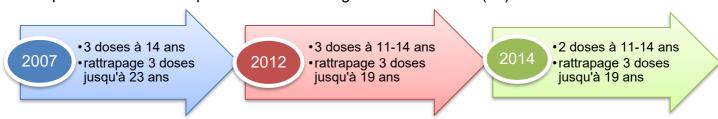


FIGURE 17: ÉVOLUTION DU SCHEMA VACCINAL EN FRANCE, DEPUIS 2007 A AUJOURD'HUI (28)

Le Tableau 9 indique le statut vaccinal en France des jeunes filles de 14 à 17 ans pour les années 2010, 2011 et 2013. Aucune mise à jour des données de la couverture vaccinale après l'année 2013 n'est disponible. Il est à noter une chute de la progression de la vaccination à partir de 2010 liée à l'inquiétude de la population française sur l'apparition de maladies auto-immunes (29).

| ANNÉE 2010 | | ANNÉE 2011 | | ANNÉ | E 2013 |
|------------|---------|------------|---------|--------|---------|
| 1 Dose | 3 Doses | 1 Dose | 3 Doses | 1 Dose | 3 Doses |
| 49,9 % | 20,3 % | 53,8 % | 37,5 % | 53 % | 38 % |

TABLEAU 9 : STATUT VACCINAL HPV (1 DOSE ET 3 DOSES) EN FRANCE CHEZ LES JEUNES FILLES DE 14-17 ANS POUR LES ANNEES 2010, 2011 ET 2013 (29)

La régression de vaccination contre l'HPV en France s'appuie également sur le constat de la chute du nombre de doses de vaccins vendues par les pharmacies d'officine. Ces données sont répertoriées dans le Tableau 10 : on passe de plus de 1,7 millions de doses distribuées en 2008 à moins de 600 000 vaccins vendus pour l'année 2011 (30).

| 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------|-----------|-----------|---------|---------|
| 326 252 | 1 795 540 | 1 069 417 | 751 231 | 544 526 |

TABLEAU 10: NOMBRE DE DOSES DE VACCINS VENDUES PAR LES PHARMACIES D'OFFICINE ENTRE 2007 ET 2011 (30)

En France, le plan cancer 2014-2019 veut renforcer la communication sur la vaccination HPV auprès des jeunes femmes et des parents. Les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) dans le plan cancer concernent : la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, la vaccination anti-HPV en milieu scolaire et l'âge de la vaccination fixé à 9 ans au lieu de 11 ans (28).

★ EN EUROPE ET DANS LE MONDE

Grâce à de nombreuses études internationales, l'impact de la vaccination sur la prévalence de l'infection HPV a été largement évalué.

Aujourd'hui, des pays comme l'Australie ou le Royaume-Uni connaissent des taux de couverture vaccinale proche de 80%, grâce à leur programme de vaccination à l'école. En Australie, la couverture vaccinale avec Gardasil® des jeunes filles de 12 à 13 ans en milieu scolaire atteint 70%, et plus de 30% pour le rattrapage chez les filles de 18 à 26 ans. La prévalence des HPV 6, 11, 16 et 18 a chuté de 28,7% à 6,7% quatre ans après l'introduction du plan vaccinal. D'autre part, la vaccination entraîne une baisse significative des condylomes (verrues génitales) chez les jeunes filles vaccinées et également une réduction des anomalies de haut grade.

Par ailleurs, il a été montré qu'une immunité de groupe se mettait en place chez les hommes : baisse du taux de condylomes chez les hommes (12,1% à 2,2% chez les hommes de moins de 21 ans). Des études aux résultats similaires sont retrouvées dans le monde entier : Danemark, Royaume-Uni, Etats-Unis, Canada (28).

Du fait de similitudes de génome (gènes L1) entre les centaines de virus HPV existants, les deux vaccins mis sur le marché semblent avoir une efficacité croisée sur des types non-inclus dans le vaccin.

En France, les recommandations de vaccination pour les HPV ne concernent que les femmes mais, depuis 2014, le Gardasil[®] a obtenu une modification de son AMM pour la prévention du cancer anal. Dans le calendrier vaccinal de 2016, des recommandations spécifiques ont donc été rajoutées pour les garçons dans des cas particuliers : patients transplantés et patients séropositifs. Le débat reste toutefois ouvert sur l'extension de la vaccination aux garçons.

L'année 2017 devrait voir la mise sur le marché d'un nouveau vaccin nanovalent (protection contre neuf valences du virus HPV : 6,11,16,18,31,33,45,52 et 58). Il pourrait prétendre à une immunité protectrice de l'ordre de 90% contre le cancer du col de l'utérus (vs 70% pour les bi- et quadri-valents).

I.III.2 PREVENTION SECONDAIRE: LE DEPISTAGE

Avec une évolution très lente (passage par différents stades), le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal pour le dépistage. Plus de 90% des cas de cancers du col peuvent être évités grâce au Frottis Cervico-Utérin (FCU). Performant mais vieux de 60 ans, le frottis tend à se laisser distancer par des tests plus récents, plus rapides et plus efficaces, comme le test HPV.

I.III.2.a LE FROTTIS CERVICO-UTERIN

★ <u>Historique</u>

Le frottis cervico-utérin a vu le jour aux USA dans les années 1920, lorsque le Dr Papanicolaou (gynécologue) s'essaya aux premières techniques de coloration de cellules : il cherchait à différencier les cellules normales des cellules pathologiques, d'abord sur des cellules vaginales de truie et de chienne puis sur celles de la femme. Aux débuts des années 1940, les premiers diagnostics de cancer du col à l'aide de cette méthode ont vu le jour. À cause de la seconde guerre mondiale, la technique n'arriva en France qu'à partir de 1947 grâce au Pr Dupont (gynécologue à Lyon). Un an plus tard, les premières publications françaises parurent et l'utilisation du frottis commença à se répandre dans les consultations de gynécologie.

Malgré la bonne volonté des médecins gynécologues et des cyto-pathologistes, la technique resta peu adoptée : médecins sceptiques, population féminine non informée et acte médical non remboursé. Grâce à une information massive de la population et des professionnels de santé (affichage dans les cabinets médicaux, encarts d'information dans les hebdomadaires féminins ...), le dépistage débute en France dans les années 1960. L'Académie de Médecine reconnaît l'intérêt majeur de la méthode mais exige une formation très poussée pour les cyto-pathologistes. Dès le début du dépistage organisé, l'Assurance Maladie décide de rembourser le frottis cervico-vaginal (26).

* REALISATION

Le frottis est un prélèvement de cellules de muqueuse superficielle, facilement accessibles (ex : gorge, vagin ...), analysées au microscope : c'est une technique de cytologie.

La procédure du frottis cervico-utérin (ou cervico-vaginal) est indolore et très rapide (Figure 18). La femme est assise ou allongée sur une table gynécologique. Un spéculum est introduit dans le vagin pour en écarter les parois et visualiser le col (31).

Un prélèvement est alors effectué sur les muqueuses superficielles du col par le gynécologue, qui peut procéder selon l'une des 2 techniques décrites ci-après :

- la méthode « classique » ou « conventionnelle » : c'est la technique de Papanicolaou (« Test de Pap ») ; elle reste à ce jour la plus utilisée. Le gynécologue utilise une brosse qui prélève à la fois les cellules de l'endocol et de l'exocol : soit une spatule d'Ayre (associée à une brosse endocervicale), soit un Cervex Brush®. Les cellules prélevées sont étalées sur une lame et fixées immédiatement avec de la laque. Les lames sont ensuite expédiées au plus vite au laboratoire de biologie médicale pour analyse ;
- la méthode dite en milieu liquide ou en « couche mince » : le prélèvement se pratique à l'aide d'une brosse, placée immédiatement dans un flacon rempli d'un liquide conservateur permettant le transport au laboratoire. Une fois au laboratoire, le liquide est filtré et les cellules sont transférées sur une lame. Cette technique a pour avantage d'éliminer le mucus, les cellules inflammatoires et les hématies qui peuvent gêner l'interprétation. Cette méthode est validée par la Food and Drug Administration (FDA) sous les noms commerciaux de ThinPrep® et de PrepStain®.

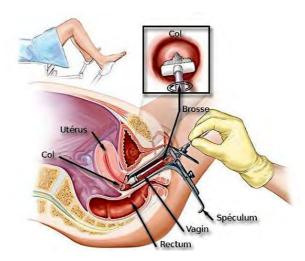


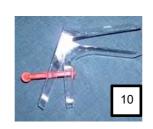
FIGURE 18: SCHÉMA D'UN PRÉLÈVEMENT PAR FROTTIS CERVICO-VAGINAL (32)

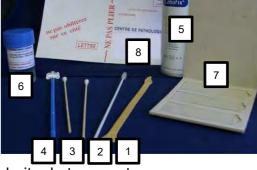
Pour obtenir des résultats les plus interprétables possibles, il est nécessaire de respecter certaines règles (31) :

- le frottis doit être réalisé en dehors des menstruations ;
- pas de douche vaginale le jour même ;
- pas de crème, ovule, gel, tampon dans les 2 jours précédents ;
- pas de rapports non protégés dans les 2 jours précédents ;
- pas de traitement pour une infection cervico-vaginale dans le mois précédent.

Voici en images le matériel utilisé pendant le FCU (33) :

- 1. Spatule d'Ayre
- 2. Brosse
- 3. Écouvillons
- 4. Cytobrosse
- 5. Spray fixateur
- 6. Milieu de transport de la cytobrosse
- 7. Lames de verre supports des frottis dans leur boite de transport
- 8. Enveloppe réglementaire à l'envoi postal des échantillons
- 9. Cervix Brush®
- 10. Spéculum







Les deux méthodes, en raison de leur efficacité, ont obtenu le remboursement par la Sécurité Sociale. Leur priorité demeure la qualité du prélèvement : il doit comporter un nombre suffisant de cellules pour être interprétable par le cytologiste et doit être représentatif de l'ensemble de la zone de jonction.

Cependant, la méthode par milieu liquide présente des avantages par rapport à la technique conventionnelle : pas de préparation pour le praticien qui fait le prélèvement, étalement automatisé en couche mince de cellules (moins de superposition des cellules qui rend la lame ininterprétable), facilité de lecture pour le cytologiste, possibilité de garder le prélèvement pour effectuer des tests complémentaires (ex : test HPV, protéine P16 surexprimée dans cellules les dysplasiques, marqueurs de la prolifération cellulaire) (34).

À ce jour, il n'y a pas de consensus clair pour établir la supériorité d'un test par rapport à l'autre. Néanmoins, une étude française multicentrique en double aveugle a montré que la sensibilité du frottis en milieu liquide était améliorée par rapport à la technique conventionnelle : 83% vs 66%.

Une méta-analyse de 94 études parue en 2000 a montré que le FCU possède une sensiblité de 30 à 87% et une spécificité de 86 à 100% (35).

La fiabilité du FCU est limitée majoritairement par les 4 éléments suivants :

- des cellules anormales non prélevées pendant le test ;
- des cellules anormales non vues sur la lame ;
- des cellules normales confondues avec des cellules anormales ;
- des cellules anormales non trouvées à cause d'une douche vaginale, de la présence de lubrifiant, de rapports sexuels dans les 2 jours précédant le test.

Plusieurs classifications des FCU sont possibles (présentées dans le Tableau 11) :

| | <u></u> | | |
|-------------------------------|---|--|--|
| | - classe 1 : absence de cellules anormales | | |
| | - classe 2 : cellules atypiques non malignes (souvent | | |
| Terminologie de | prélèvement inflammatoire) | | |
| Papanicolaou | - classe 3 : cellules atypiques « pré-malignes » | | |
| | - classe 4 : cellules atypiques malignes très probables | | |
| | - classe 5 : cellules atypiques malignes | | |
| | - absence de dysplasie | | |
| | - dysplasie légère : cellules anormales dans le 1/3 inférieur de la | | |
| Terminologie de | muqueuse du col | | |
| l'Organisation | - dysplasie moyenne : cellules anormales dans les 2/3 inférieurs | | |
| Mondiale de la Santé (OMS) | de la muqueuse du col | | |
| (OIVIO) | - dysplasie sévère : cellules anormales dans toute l'épaisseur de | | |
| | la muqueuse du col | | |
| | - normal : pas de cellules anormales | | |
| | - ininterprétable : inflammation, sang | | |
| | - interprétation incertaine ASCU-US : cellules bénignes ou | | |
| Terminologie de | dysplasiques incertaines | | |
| Bethesda (Annexe 1) | - LSIL (Low Squamous Intraepithelial Lesion) = SIL de BG (bas | | |
| (recommandée en | grade) = CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) BG | | |
| France depuis 2002) | dysplasie légère et/ou présence de condylome | | |
| | - HSIL ou CIN de HG (Haut Grade) : dysplasies moyennes à | | |
| | sévères | | |
| | - Anomalies des cellules glandulaires | | |

Tableau 11 : Differentes classifications des frottis cervico-uterins (36)

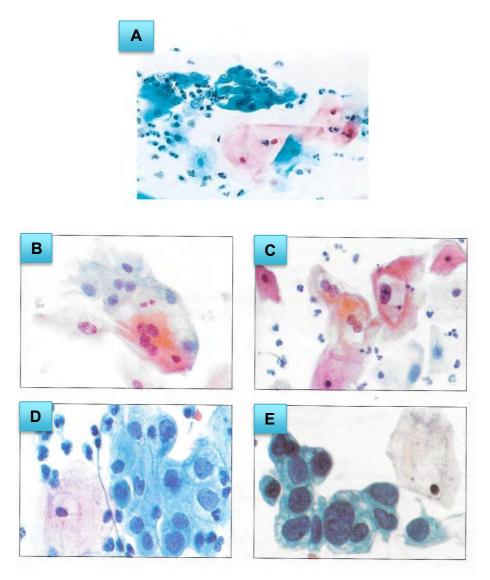


FIGURE 19 : EXEMPLES DE FROTTIS CERICO-UTÉRINS VUS AU MICROSCOPE (19)

A= frottis normal; B= frottis ASC-US; C= frottis ASC-H; D= LSIL avec CIN1; E= frottis HSIL avec CIN 2 et 3

★ RECOMMANDATIONS DE SUIVI APRES UN FCU EN FRANCE

En France, les recommandations conseillent un frottis tous les trois ans après deux frottis négatifs à un an d'intervalle pour toutes les femmes de 25 à 65 ans (37). L'âge de 25 ans a été établi à cause d'un taux de régression spontanée élevé avant 25 ans ; cette immaturité cervicale augmente le nombre de faux positifs. Par conséquent, un dépistage précoce (< 25 ans) entraînerait le risque de sur-traitements inutiles.

Cet âge est toutefois contesté : en effet, le Dr Monsonego (gynécologue parisien de renommée mondiale) recommande de proposer ce test dès 20 ans et jusqu'à 70 ans. Il insiste sur l'importance d'un suivi à rythme régulier pour toutes les femmes ayant déjà eu des rapports sexuels, et ce même en cas de ménopause (avec ou sans

traitement hormonal substitutif) ou d'hystérectomie. Il justifie cette recommandation par la précocité des rapports sexuels, et donc par le contact plus jeune avec des HPV (36).

Les recommandations françaises actuelles indiquent la réalisation d'une colposcopie à chaque frottis anormal ou positif ou révélant la présence d'HPV. Cet examen consiste à visualiser le col utérin et le vagin à l'aide d'une loupe lumineuse (appelée colposcope) associée à une solution colorante (Figure 20).

Deux réactifs sont employés pour révéler les zones cancéreuses : l'acide acétique très dilué (coagulation des protéines induisant un blanchiment des tisus) ou le lugol (préparation iodée colorant en marron foncé les muqueuses normales, ne colorant pas les muqueuses atteintes) (38).



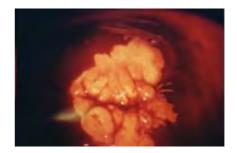


FIGURE 20: PHOTOS D'UN COL UTERIN VU PAR COLPOSCOPIE AVEC DE L'ACIDE ACETIQUE (GAUCHE) OU DU LUGOL (DROITE) (38)

La classification histologique des FCU retenue en France depuis l'année 2002 est celle de Bethesda (39).

Elle classe les frottis en 3 catégories : ASC-US (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée), ASC-H (Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade), LSIL (Lésions malpighiennes intra-epithéliales de bas grade), HSIL (Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade). Pour chacune d'elles, des recommandations spécificiques sont préconisées.

Des arbres décisionnels de la conduite à tenir ont été réalisés par l'ANAES en 2002 (figures 21, 22 et 23) (40):

- ➤ FCU classé ASC-US (Figure 21) : plusieurs options sont possibles : contrôle cytologique à 6 mois ou recherche d'HPV si la patiente est âgée de plus de 30 ans ou directement colposcopie/biopsie ;
- ➤ FCU classé LSIL (Figure 22) : le choix s'effectue en fonction des facteurs de risque entre contrôle cytologique dans les 4 à 6 mois ou réalisation d'une colposcopie/biopsie ;
- FCU classé HSIL (Figure 23) ou ASH-H: une colposcopie/biopsie est réalisée d'emblée.

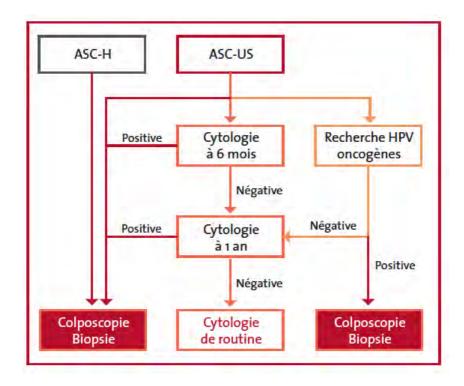


FIGURE 21: RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS ASC-US OU UN FROTTIS ASC-H (40)

Légende : cytologie = FCU ; recherche HPV = test HPV ; Colposcopie/biopsie = colposcopie suivie d'un prélèvement (biopsie) si nécessaire.

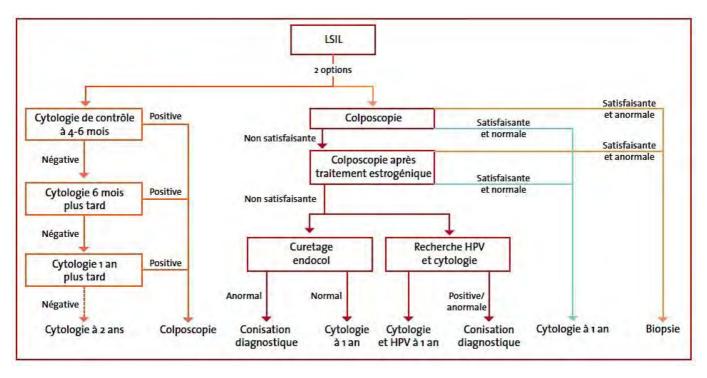


FIGURE 22: RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS LSIL (40)

Légende : cytologie = FCU ; recherche HPV = test HPV ; Colposcopie = colposcopie seule ; Colposcopie/biopsie = colposcopie suivie d'un prélèvement (biopsie) si nécessaire.

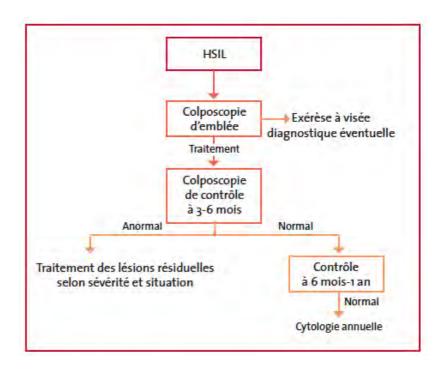


FIGURE 23: RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE FROTTIS HSIL (40)

Légende : cytologie = FCU ; Colposcopie = colposcopie seule.

En dépit d'une amélioration de sensiblité par le frottis en milieu liquide, celle-ci n'atteint pas les 100% (96%). De plus, la reproductibilité de ce test est très variable car manipulateur-dépendante c'est-à-dire du médecin qui prélève et de celui qui interprète les résultats.

Deux chiffres alarmants remettent en cause le dépistage par frottis seul :

- plus d'un tiers des cancers du col invasif apparaissent chez des femmes ayant eu des FCU selon les recommandations et à un rythme régulier ;
- plus d'un tiers des FCU normaux sont des faux négatifs.

C'est la raison pour laquelle de nouvelles approches sont progressivement apparues : automatisation de la cytologie, mais également étude des HPV oncogènes responsables dans plus de 99% des cas du cancer du col de l'utérus.

Les tests HPV détaillés dans la partie suivante semblent les meilleurs candidats à la succession du frottis. Mais avant de changer les recommandations de dépistage en France, il est important d'en connaître les points forts et les limites de ces tests.

I.III.2.b LE TEST HPV

Les Papillomavirus sont responsables de près de 100% des cas de cancer du col de l'utérus. Leur détection représente un véritable atout pour prévenir ce cancer. Néanmoins, les tests HPV ont été lourdement sanctionnés par les professionnels de santé à leurs débuts du fait d'une mauvaise sensibilité.

Aujourd'hui, ces méthodes se sont largement perfectionnées et font l'objet de nombreuses études internationales. En France toutefois, les recommandations à ce sujet restent très discrètes : seul le test HPV à haut risque oncogène est remboursé dans les cas de frottis ASC-US.

* REALISATIONS TECHNIQUES

Les tests HPV reposent sur la mise en évidence de la présence des différents types de virus HPV dans le prélèvement effectué : c'est ce que l'on appelle le génotypage. De nos jours, de nombreuses techniques sont à la disposition des laboratoires : typage complet des HPV à haut risque et à bas risque ou alors sélectifs limités à certains génotypes du virus (par exemple : HPV 16 et 18).

Pour le cancer du col de l'utérus, le prélèvement nécessaire à la détection des HPV se fait en milieu en phase liquide. Il correspond au même milieu que celui du frottis en milieu liquide. Il est donc intéressant de faire le prélèvement pour le test HPV à la suite d'un frottis en milieu liquide. Dans le cas d'un frottis dit conventionnel, la patiente doit être prélevée de nouveau avec une cytobrosse qui sera mise dans le milieu de transport adéquat pour le test HPV.

Le génotypage peut être également pratiqué sur une biopsie. Mais ce type de prélèvement n'est pas utilisé en routine dans le dépistage du cancer du col en rasion de son caractère invasif. Il est privilégié pour la détection des virus HPV aux niveaux anal et aérodigestif supérieur.

Certaines études ont commencé à évaluer des métodes d'auto-prélèvements qui seront abordées dans la seconde partie de cette thèse.

Il existe des dizaines de techniques pour détecter les papillomavirus. Seules les deux plus fréquemment utilisées sont détaillées dans le Tableau 12 ci-après (41) : Hybrid Capture[®] 2 et Aptima HPV Assay[®].

| Nom complet | Digene High-Risk HPV HC2 DNA Test® (Hybrid Capture® 2) | Aptima [®] HPV Assay |
|--------------|---|--|
| Fabricant | Qiagen | Gen-Probe |
| Principe | Hybridation en phase liquide avec sondes d'ARN Révélation par chimioluminescence | Amplification des ARN cibles Détection des amplicons avec des sondes spécifiques d'ADN chimio-luminescentes |
| Région cible | Génome entier | Régions E6/E7 |
| HPV détectés | 13 HPV HR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. | 14 HPV HR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. |

Tableau 12 : Caracteristiques de deux tests hpv frequemment utilises en routine en France : hybrid capture® 2 et aptima hpv assay® (41)

Deux principales techniques sont applicables aux prélèvements cervico-utérins : hybridation en phase liquide et amplification génique (ou PCR pour Polymerase Chain Reaction).

En complément du dépistage et du génotypage, des techniques permettent la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné d'HPV pour suivre l'évolution de la charge virale dans le temps. Une autre approche repose sur la détection des ARN messagers (ARNm) des protéines E6 et E7 (codant pour l'oncogenèse) qui semble être un véritable atout pour surveiller des femmes ayant un risque d'évolution vers des lésions cancéreuses.

La technique d'hybridation en phase liquide, utilisée dans la trousse ADN Hybrid Captur[®] 2, se déroule comme suit (Figure 24). Les deux brins de l'ADN sont séparés grâce à un réactif de dénaturation. L'ADN simple brin est ensuite mis en présence de sondes d'ARN de virus HPV à haut risque. Les brins d'ADN et ceux d'ARN sont capturés sur des microplaques, afin de ne sélectionner que les brins ADN/ARN hybridés. Vient ensuite la phase de révélation des brins hybrides : des anticorps anti-hybrides attachés à la phosphatase alcaline luminescente sont placés dans la solution. Le tout est placé au luminomètre : les brins qui apparaissent illuminés prouvent la présence de virus HPV à haut risque.

Cette technique est dite semi-quantitative car on ne peut pas compter précisément le nombre de sondes ARN illuminées. Ce test n'est donc utilisé qu'en cas de dépistage de virus HPV (présent/ non présent). On ne peut y avoir recours dans le cas d'un suivi de charge virale.

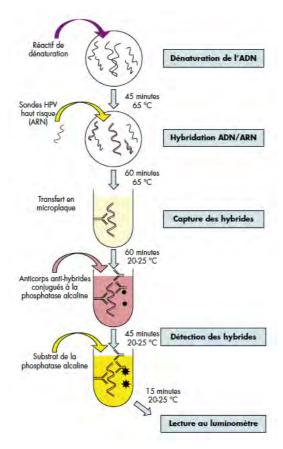


FIGURE 24: PRINCIPE DE LA TECHNIQUE D'HYBRIDATION EN PHASE LIQUIDE (41)

Quelle que soit la technique utilisée, une des données essentielles à prendre en compte est la qualité de l'échantillon. Chaque trousse diagnostique possède son propre milieu de transport et la stabilité des recueils n'excède pas deux semaines à température ambiante.

Le génotypage HPV seul ne permet pas de faire la différence entre une infection passagère ou un stade de pré-cancer ou de cancer. Dans le monde entier, le HPV 16 est le marqueur de risque le plus élevé pour le stade cancéreux CIN3+. Il est donc obligatoirement inclus dans la trousse de dépistage. Les autres types de HPV inclus dans les trousses sont choisis en fonction de leur potentiel à favoriser le développement de stades évolués de cancer.

L'étude Athéna de 2015, réalisée sur plus de 47 000 femmes, permet d'obtenir les risques de développer un CIN3+ en fonction des génotypes des virus : 15% pour HPV 16, 9% pour HPV 18, 8% pour HPV 31, 5,4% pour HPV 33 et 4,3% pour HPV 45. Ces 5 génotypes du virus HPV sont donc présents dans quasi toutes les trousses de dépistage. L'inconvénient à inclure un trop grand nombre de génotypes dans le test de dépistage est de perdre en spécificité et augmenter ainsi le nombre de colposcopies réalisées à tort (42).

* RECOMMANDATIONS

Quatre-vingts pourcents des femmes rencontrent un virus HPV à haut risque dans les dix premières années de leur vie sexuelle : 80% d'entre elles l'élimineront de manière naturelle grâce à leur immunité ; il reste donc 20% de femmes qui développeront une infection persistante. Ce sont ces femmes qui ont un risque accru de cancer du col de l'utérus.

À ce jour en France, la réalisation d'un test HPV est prise en charge par la Sécurité Sociale dans le cas d'un frottis indéterminé (ASC-US) dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Les tests HPV peuvent être réalisés dans les laboratoires de biologie médicale et dans les structures d'anatomie et cytologie pathologiques. L'intervalle de temps entre deux tests HPV est de 5 ans, contre 3 ans pour le frottis cervical (42).

En 2014, le Centre National de Référence des Papillomavirus humains à l'Institut Pasteur (CNRP) a estimé à 100 000 le nombre de tests HPV effectués par an.

Chaque patiente est un cas unique. Tous les professionnels de santé qui accompagnent la patiente ont le même objectif : employer le traitement le plus adapté en préservant la qualité de vie. Cela passe, en priorité, par une prise en charge multidisciplinaire : prévenir les complications, limiter les effets indésirables des traitements agressifs, mettre en œuvre une éducation thérapeutique, accompagner la patiente et son entourage.

I.III.3 DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif est anatomo-pathologique sur biopsie cervicale ou pièce de conisation. Le diagnostic du cancer du col de l'utérus est réalisé dans plusieurs situations (43) :

- dépistage avec examen gynécologique et FCU : lors de l'examen clinique gynécologique, le col peut avoir plusieurs aspects en présence d'une tumeur. L'aspect normal, rose et lisse (Figure 25) est conservé lorsque la tumeur touche l'endocol. En revanche, si l'exocol est touché, des lésions identifiables à l'œil nu seront retrouvées : large ulcération à bords irréguliers, forme végétative/exubérante, forme infiltrante avec induration.

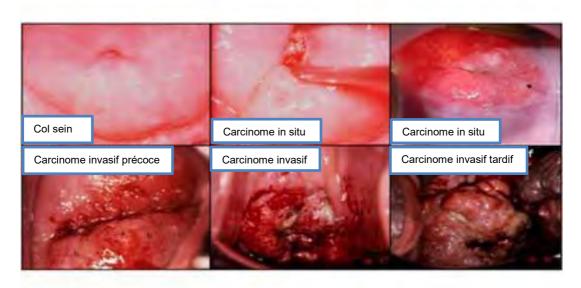


FIGURE 25: VUES AU MICROSCOPE DE COLS UTERINS (SEIN ET CARCINOMES A DIFFERENTS STADES

- symptômes cliniques non spécifiques, une fois écartée toute autre cause : métrorragies (après des rapports sexuels ou spontanés), dyspareunie (douleur en bas du ventre en fin de rapport), leucorrhées (pertes blanches vaginales), douleurs pelviennes, dysurie, ténesmes, douleurs lombaires.

L'interrogatoire complète les éléments cliniques : antécédents familiaux de la patiente, suivi gynécologique, dernier FCU, facteurs de risque.

Un FCU normal ne suffit pas à exclure un diagnostic du cancer du col. La confirmation du diagnostic se fera grâce à l'histopathologie. La colposcopie est le premier examen réalisé : elle consiste à examiner le col de l'utérus de manière approfondie grâce à un colposcope (loupe binoculaire) et à l'aide de colorants. Si des lésions précancéreuses sont mises en évidence, une conisation est réalisée.

La conisation est une intervention qui consiste à enlever chirurgicalement une partie du col de l'utérus lorsque des lésions suspectes sont observées au niveau du col. Elle se pratique en chirurgie ambulatoire par les voies naturelles et la pièce d'exérèse est analysée par un médecin pathologiste. Celui-ci renseignera la localisation de la tumeur, son histologie (adénocarcinome, carcinome épidermoïde...), l'extension tumorale, les critères relatifs à l'invasion de la tumeur et ceux relatifs aux ganglions (Annexe 3).

En complément de l'anatomopathologie, on peut faire appel aux techniques d'imagerie. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne pré-thérapeutique

est l'acte d'imagerie de référence (Figure 26). Cystoscopie (endoscopie vésicale) ou rectoscopie peuvent faire partie du bilan lésionnel complémentaire.

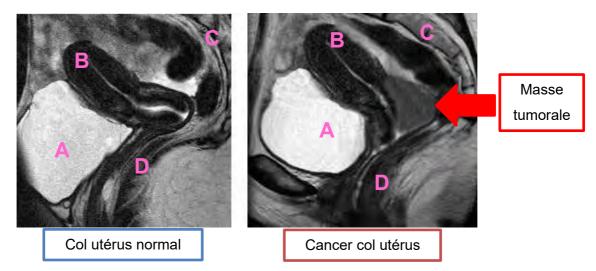


FIGURE 26: IRM PELVIENS COL UTERUS SEIN (GAUCHE) ET CANCER DU COL (DROITE) (55)

Légende : A = vessie ; B = utérus ; C = colonne vertébrale ; D = vagin

Un bilan biologique complet sera systématiquement réalisé dans tous les cas. La recherche de marqueurs tumoraux est réservée aux cancers épidermoïdes avec le dosage du Squamous Cell Carcinom (SCC). Celui-ci correspond à une glycoprotéine dérivée de l'antigène tumoral TA-4 purifiée à partir de cellules de carcinome épidermoïde du cancer du col de l'utérus. Et sa concentration sérique est liée au stade tumoral : plus sa concentration sera élevée, plus le pronostic sera péjoratif (43).

I.III.4 TRAITEMENTS

Le choix des traitements fait appel à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui réunit gynécologues, chirurgiens, pathologistes, oncologues, radiologues Après la RCP, le médecin en charge du dossier présente à sa patiente le protocole proposé par les professionnels de santé. Si celle-ci donne son accord, un Programme Personnalisé de Soins (PPS) est mis en place et précise : durée et dates du(des) traitement(s) et coordonnées des différents professionnels de santé concernés. Une copie est adressée au médecin traitant de la patiente.

En France, le choix du traitement se fait en fonction du diagnostic d'extension du cancer. La Figure 27 montre la prise en charge du diagnostic et de la thérapeutique selon la taille de la tumeur et de sa localisation (44).

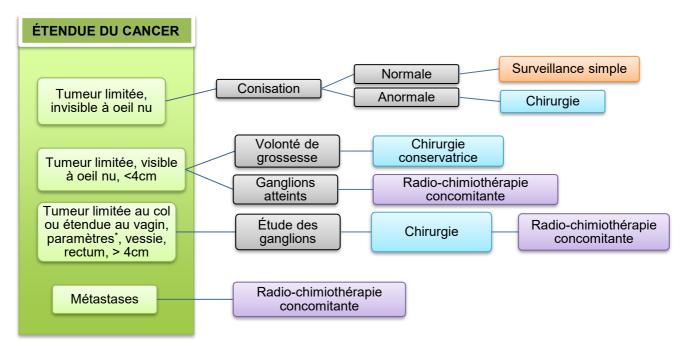


FIGURE 27: DIAGRAMME DES CHOIX THERAPEUTIQUES LE PLUS SOUVENT UTILISES EN FRANCE SELON L'ETENDUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (39)

*paramètres : ligaments fixant l'utérus à la paroi pelvienne

I.III.4.a CHIRURGIE

La chirurgie est pratiquée si la tumeur est non étendue, selon l'âge de la patiente et son désir ou non d'avoir des enfants.

Les chirurgiens ont recours à trois types de voies d'abord selon la taille de la tumeur et les habitudes et expérience de l'équipe chirurgicale (44) :

- laparotomie classique ou à « ventre ouvert » ;
- coelioscopie ou laparoscopie ou à « ventre fermé » qui se pratique grâce à l'insertion d'un système optique et permet de diminuer la douleur et les complications post-opératoires, et le temps d'hospitalisation;
- voie vaginale ou voie basse mais les ganglions ne peuvent être enlevés par cette voie.

Une fois la voie d'abord déterminée, il existe plusieurs choix d'interventions opératoires (45): trachélectomie (ablation chirurgicale du col de l'utérus), hystérectomie ou colpo-hystérectomie (= intervention de Wertheim). Les caractéristiques de ces chirurgies sont présentées dans la Figure 28 ci-dessous.

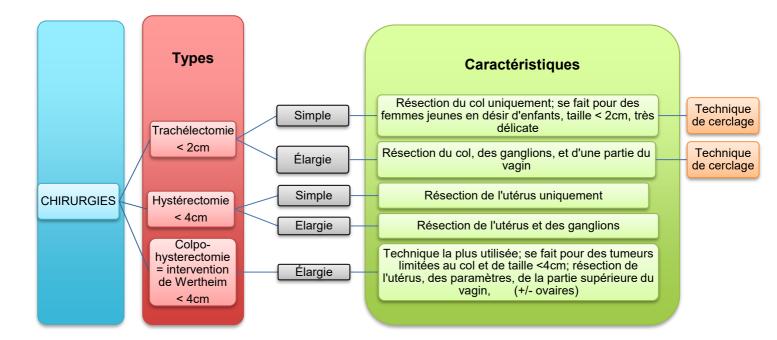


FIGURE 28: CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPES DE CHIRURGIE UTILISEES DANS LE CANCER DU COL (40)

Après la chirurgie, l'anatomopathologiste analyse la tumeur réséquée. Il vérifie notamment les marges d'exérèse tumorales afin de confirmer que la totalité de la tumeur a bien été enlevée. Il revient ensuite au chirurgien et au cancérologue de décider si un traitement complémentaire par radiothérapie et/ou chimiothérapie est indiquée.

Les effets indésirables secondaires retrouvés après ces différentes chirurgies varient selon la voie d'abord et l'importance de l'ablation tumorale. On peut ainsi voir apparaître (44) :

- rétention urinaire induite par l'ablation des nerfs contrôlant la vessie ;
- troubles du système lymphatique (lymphoedème ou lymphocèle) dus à la résection des ganglions lymphatiques. Un Doppler est systématiquement recommandé pour écarter toute thrombose (avec contention veineuse des membres inférieurs);
- hématome ou infection de la plaie pris en charge par des soins locaux ;

- asthénie;
- troubles de la fertilité (si l'utérus a été enlevé);
- troubles de la sexualité;
- ménopause (en cas d'ovariectomie bilatérale).

En complément de la chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie sont utilisées dans le cancer du col de l'utérus.

Le protocole de radiochimiothérapie concomitante le plus fréquemment utilisé pour le cancer du col de l'utérus comprend (Figure 29) : 5 séances de radiothérapie externe (5 jours sur 7) et 1 séance de chimiothérapie par semaine, pendant 5 semaines. Après une pause de 8 à 10 jours, la patiente est hospitalisée pendant 2 à 4 jours pour une curiethérapie cf ci-après (44).

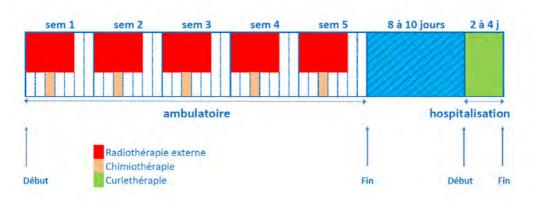


FIGURE 29: PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE (44)

I.III.4.b RADIOTHERAPIE

Deux techniques de radiothérapie peuvent être utilisées dans le cancer du col de l'utérus : radiothérapie interne (ou curiethérapie) et radiothérapie externe.

★ <u>LA CURIETHERAPIE</u>

La curiethérapie est utilisée soit en pré-opératoire dans le but de diminuer la taille de la tumeur, soit 6 à 8 semaines avant une radiochimiothérapie ou quelques jours après une radiochimiothérapie. L'objectif de cette technique est de délivrer des doses plus élevées de radioactivité (par rapport à une application externe), en épargnant au maximum les organes voisins.

La curiethérapie utilise principalement l'Iridium 192. L'Iode 125 ou le Césium 137 sont également employés.

Deux positionnements de la source radioactives sont possibles :

- dans la curiethérapie interstitielle : les sources radioactives sont introduites dans la tumeur via de fins cathéters ; cette technique est peu utilisée pour le cancer du col mais l'est beaucoup plus dans les cancers de la prostate ou du sein.
- dans la curiethérapie endocavitaire ou endoluminale : les radioéléments sont placés dans un applicateur moulé selon la forme du vagin de la patiente qui est introduit sous anesthésie générale et contrôle radiographique (scanner ou IRM) et est retiré dès la fin des séances sous simple anesthésie locale.

Après la mise en place de l'applicateur dans le vagin, le schéma de radiothérapie est établi (calcules dosimétriques) : quantité (en grays), localisation et durée de radiothérapie par rayons. Plusieurs débits peuvent être utilisés : bas débit, débit pulsé ou haut débit de dose (46). Pour le cancer du col de l'utérus, les curiethérapies sont principalement effectuées avec du bas débit de dose ou du débit pulsé.

Le bas débit de dose implique une hospitalisation de plusieurs jours du fait de l'irradiation permanente de la patiente. Celle-ci est placée dans une chambre spécialement conçue avec des murs plombés. Un alitement strict est requis pour cette technique, ce qui implique de devoir suivre un traitement anticoagulant préventif pour des thromboses veineuses. À l'inverse, la méthode du débit pulsé délivre des doses toutes les heures, ce qui permet à la patiente de ne pas être isolée et de pouvoir se lever.

Les effets indésirables de la curiethérapie dans le cadre du cancer du col sont une augmentation des leucorrhées et des saignements utérins. En prévention, des lavages vaginaux sont prescrits à la sortie d'hospitalisation de la patiente.

★ LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

À l'inverse de la curiethérapie, la radiothérapie externe se fait au travers de la peau et éventuellement d'autres organes pour atteindre la tumeur. Les lésions sont détectées par une imagerie en 3D.

Les radioéléments sont émis par un appareil appelé accélérateur linéaire de particules. Une première étape de repérage est effectuée pour cibler les zones à irradier. La patiente doit être totalement immobile pendant toute cette opération. Après

le calcul informatique de dosimétrie, le traitement peut commencer avec une irradiation d'une dizaine de minutes, invisible et indolore. Le traitement se fait en ambulatoire, en général 4 à 5 jours par semaine pendant plusieurs semaines.

Cette technique est indiquée dans le cancer du col pour les cas suivants :

- si la tumeur excède 4cm;
- si les ganglions prélevés chirurgicalement sont atteints ;
- si la chirurgie est impossible ;
- s'il existe des métastases à distance ou non.

Deux types d'effets indésirables (dits radiques car provoqués par les rayons) peuvent être consécutifs à la radiothérapie externe (44) :

- effets secondaires immédiats fréquents mais transitoires : asthénie importante, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), crise hémorroïdaire, troubles urinaires (pollakiurie), troubles cutanés (érythème, réactions vulvaires cutanéo-muqueuses), mucite.
- effets secondaires tardifs peu fréquents : colite, iléite ou rectite radiques, sécheresse vaginale, dyspareunie, ménopause prématurée, cystique radique, instabilité vésicale.

I.III.4.c CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie se pratique par cycles et emploie un ou plusieurs anticancéreux administrés en intraveineuse selon le protocole déterminé par le RCP. Avant chaque cure de perfusion, un bilan sanguin et un examen clinique sont effectués afin de vérifier que l'état de santé de la patiente permet une nouvelle administration d'anticancéreux.

Les anticancéreux les plus utilisés pour la chimiothérapie du col sont les sels de platine. Ce sont des agents alkylants de l'ADN : ils forment des liaisons avec les nucléotides de la chaîne d'ADN et inhibent directement sa réplication. Le Cisplatine est un des plus utilisés. Il est administré en voie intraveineuse stricte et une forte diurèse (au moins 3 litres par 24 heures) est appliquée systématiquement pour réduire le risque d'insuffisance rénale non réversible (néphrotoxicité). Ses autres effets indésirables les plus fréquents sont nausées, vomissements, ototoxicité et myélosuppression. De plus,

le Cisplatine agit comme un radiosensibilisant permettant à la radiothérapie d'être plus efficace.

En 2012, l'Institut National du Cancer et la Haute Autorité de Santé ont publié une mise à jour du référentiel de bon usage des anticancéreux sur les cancers gynécologiques (utilisation hors GHS), présentée en Annexe 4 (46).

I.III.4.d SUIVI POST-THERAPEUTIQUE

Les principaux objectifs du suivi post-thérapeutique sont la détection d'éventuelles récidives, la prise en charge des effets secondaires indésirables des traitements et concilier au mieux les soins et la vie quotidienne de la patiente (soins de support, réinsertion socio-professionnelle ...) (43).

★ RYTHME DE SUIVI

Le schéma post-thérapeutique prévoit un suivi tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement. À chaque consultation de suivi, l'élément de référence est l'examen clinique : recherche de complications ou de symptômes évocateurs de récidive. Un FCU de contrôle est effectué tous les 6 mois pour les femmes qui ont bénéficié d'un traitement conservateur (pas de résection utérine).

L'imagerie ne fait pas partie des examens de contrôle systématiquement. Par contre, elle est effectuée tous les ans sur les femmes ayant eu une chirurgie conservatrice ou une radio-chimiothérapie exclusive. Toute symptomatologie douloureuse pose l'indication d'une échographie rénale (risque de dilatation urétrale).

★ Autres

L'éducation thérapeutique est une des socles de la prise en charge du cancer. La connaissance de sa maladie permet à la patiente de réaliser des auto-soins, de prévenir des complications et de mieux adhérer à son traitement.

Les soins de support permettent de prévenir les effets indésirables des traitements, d'évaluer et de prendre en charge la douleur et d'apporter un soutien psychologique. Ils sont essentiellement pris en charge par le médecin traitant, les

infirmiers, les kinésithérapeutes, les diététiciens et les psychothérapeutes. Les assistantes sociales apportent leur aide pour la gestion des aspects administratifs.

Le cancer du col de l'utérus entre dans le cadre des Affections de Longue Durée (ALD) prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

En conclusion, plus le cancer du col utérin est découvert à un stade avancé plus les traitements sont agressifs. Par ailleurs, le pic d'incidence de la pathologie concerne la femme jeune (aux alentours de 40 ans). Ce qui nous amène à essayer de réfléchir à un dépistage le plus précoce possible pour en limiter le coût physique et psychique de la patiente et le coût financier pour la société.

Le cancer du col de l'utérus touche environ 3 000 femmes en France dont un tiers qui décéderont. Son principal facteur de risque identifié sur lequel on peut agir est l'infection par le Papillomavirus HPV, que l'on peut prévenir notamment par la vaccination des jeunes filles (recommandations françaises de 2 injections pour les filles de moins de 19 ans).

Le processus de cancérisation est long, plus de 10 ans, ce qui nous permet d'avoir le temps pour un dépistage précoce et éviter ainsi une prise en charge lourde psychologiquement pour la patiente et financière pour l'Etat.

Il semble judicieux de chercher à utiliser le test de dépistage le plus fiable, le plus pertinent et le plus simple d'utilisation. A ce jour, la France privilégie le FCV ; d'autres pays (USA) préfèrent le test HPV. La question peut donc se poser de modifier notre test de dépistage.

PARTIE II : ETUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE L'UTILISATION DU TEST HPV vs FROTTIS CERVICAL

Le cancer du col utérin représente la 2ème cause de décès des femmes dans le monde, qui plus est chez les femmes jeunes, l'âge moyen de survenue du cancer du col étant de 51 ans. Avec près de 1 000 décès annuels en France, le cancer du col de l'utérus est un enjeu médical majeur pour notre pays. Le corps médical cherche donc à détecter le plus tôt possible les dysplasies ou un stade de pré-cancer afin d'optimiser le diagnostic et les traitements des patientes. Pour ce faire, il dispose des outils de prévention primaire (vaccination) et de prévention secondaire (dépistage). Concernant la prévention primaire, la vaccination anti-HPV n'est pas obligatoire en France, les gynécologues ne peuvent que la conseiller à leurs patientes (adolescentes de moins de 19 ans). Pour le dépistage, le médecin est l'acteur clé du parcours de soin des patientes. Le ministère de la Santé recommande un dépistage individuel par frottis cervico-vaginal tous les 3 ans, après deux frottis normaux à intervalle d'un an, pour les femmes de 25 à 65 ans ayant déjà eu des rapports sexuels. Ce test a prouvé au cours des années son efficacité. Mais s'il ne présente que très peu de faux positifs, en revanche son taux élevé de faux négatifs est son inconvénient majeur, de l'ordre de 30%. Ce chiffre est peu tolérable de nos jours d'autant qu'il existe d'autres méthodes de diagnostic donnant lieu à très peu de résultats faussement positifs et faussement négatifs.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressées au test HPV. À ce jour, il n'est pris en charge par la Sécurité Sociale qu'en cas de frottis indéterminé (stade ASC-US). Toutefois, au vu de ses caractéristiques analytiques, le test HPV peut prétendre à une utilisation plus généralisée de par son efficacité et sa simplicité d'utilisation. C'est sur ce point que porte la seconde partie de ce travail.

A partir de l'étude descriptive rétrospective de la patientèle d'une gynécologue de la région toulousaine (Muret) couplant dépistage par test HPV et FCV, nous avons essayé d'évaluer si le test HPV montrait une supériorité en termes de diagnostic médical par rapport au FCV. Puis nous avons confronté nos conclusions aux résultats d'une méta-analyse menée par l'Institut National du Cancer parue en 2016. Ensuite nous avons abordé les aspects médico-économiques comparant le test HPV au FCV. Enfin après discussion, nous avons envisagé des pistes de dépistage intéressantes pour le futur.

II.I ETUDE REALISEE SUR UNE PATIENTELE SEMI-URBAINE DE LA REGION TOULOUSAINE

II.I.1 INTRODUCTION

Un enjeu majeur pour un médecin est de ne pas passer à côté de lésions précancéreuses du cancer du col voire du cancer lui-même chez ses patientes sans les avoir diagnostiqués.

A cette fin, nous avons pris le cas particulier de la patientèle du Dr Leduc-Sauve, gynécologue en région toulousaine (Muret). Par son expérience, sa pratique quotidienne et son intérêt pour le test HPV, le Dr Leduc-Sauve a toujours cherché à évaluer si l'utilisation du test HPV n'était pas plus pertinente que celle du FCV en termes de services rendus aux patientes.

II.I.2 MATERIEL ET METHODE

Le Dr Leduc-Sauve travaille aux alentours de Muret (31). Sa patientèle est semirurale composée de patientes aux revenus moyens caractéristiques de ce que l'on appelle la « classe moyenne », allant de l'adolescente à la femme très âgée. Le Dr Leduc-Sauve enregistre elle-même les données médicales de sa patientèle sur le logiciel Hellodoc (Figure 30).

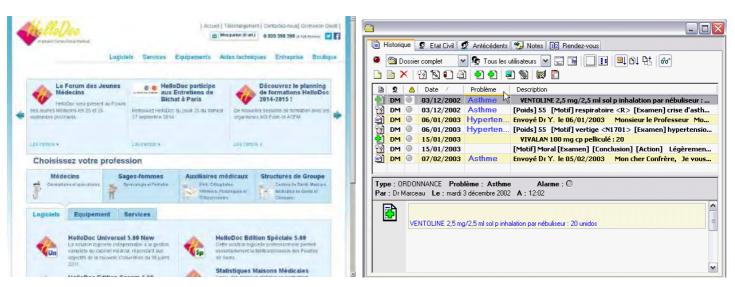


FIGURE 30 : CAPTURES D'ECRAN DU LOGICIEL HELLODOC ;

A GAUCHE: PAGE D'ACCUEIL; A DROITE: DOSSIER MEDICAL D'UN PATIENT (56)

Avec son aide, j'ai réalisé à 4 reprises le recueil des données informatisées jusqu'en 2016 que j'ai reporté sur le logiciel Excel. L'extraction de ces données nous a permis d'établir un fichier contenant les données de 572 femmes âgées de 35 à 65 ans. J'ai extrait de la base de données les patientes ayant effectué de façon combinée le test HPV et le FCV de mai 2008 à novembre 2009 : cela a constitué notre temps t₀. Par la suite, j'ai relevé toutes les consultations de cette population initiale jusqu'en 2016 : nous avons obtenu les temps t₁, t₂ et t₃. Pour des raisons inhérentes à la patientèle, ces consultations sont plus ou moins espacées dans le temps. Afin de comparer de manière équitable les deux tests, nous avons sélectionné les patientes ayant réalisé les deux prélèvements à moins d'un an d'intervalle.

D'autres informations ont également été recueillis lors des consultations, telles que le nombre de grossesses, le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), le tabagisme actif/passif et certains antécédents chirurgicaux et familiaux. Grâce aux données bibliographiques, nous savons que ces informations sont des facteurs favorisants de la persistance des papillomavirus dans la population féminine. Mais, au vu de la trop grande disparité du relevé d'informations dans notre population, ces renseignements n'ont pas pu être analysés dans la suite de l'étude.

Le tableur Excel a été organisé comme ci-après sur les Figures 31 et 32.

| 2 | | Rendez-vous gynéco (pr frottis/test HPV) | | | | | Tabagisme | | Antécédents | |
|----|-----|--|---------------|---------------------|---|--------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------|
| 3 | Age | Nb visites (2008-2015) | Perdue de vue | Nombre de grossesse | | Passif | Actif (cigarettes/j) | Chirurgicaux | Médicaux | Familiaux |
| 4 | | | | | | | | 1. 1 | 1 | |
| 5 | 53 | 3 | | 1 | 0 | 0 | 0 | Curetage FCS 21 ans | | K sein sœur |
| 5 | 53 | 3 | | 2 | 1 | | | hysterectomie 05/14 | | K colon mère |
| 7 | 56 | 1 | 1 | 2 | | 0 | | | | |
| 8 | 54 | 1 | 1 | | | 1 | 15 | | hypofertilité | |
| 9 | 38 | 1 | 1 | 4 | | | | | | |
| 10 | 50 | 3 | | 2 | | 0 | | | | |
| 11 | 60 | 1 | | 2 | | 0 | | hysterectomie coloscopie 2013 | | |
| 12 | 56 | 3 | | 2 | | 1 | 10 | | | |
| 13 | 48 | 3 | | 3 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 14 | 46 | 1 | 1 | 2 | | | | | | |
| 15 | 40 | 2 | | 1 | | 0 | | RAS | RAS | K sein grand mere |
| 16 | 55 | 3 | | 3 | 1 | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 17 | 61 | 1 | 1 | 2 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 18 | 48 | 4 | | 1 | | 1 | 10 | Cholecystectomie avril 2014 | hyprechol | K col utérus |
| 19 | 70 | 1 | | 0 | | | 1000 | RAS | plaque athérome 2005 | RAS |
| 20 | 37 | 3 | | 2 | | 0 | | RAS | RAS | K sein gradn mère |
| 21 | 43 | 3 | | 1 | | | | RAS | RAS | RAS |
| 22 | 53 | 2 | | 2 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 23 | 45 | 2 | 1 | 3 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 24 | 47 | 3 | | 2 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 25 | 39 | 4 | | 1 | | 0 | | RAS | levothyrox | RAS |
| 26 | 49 | 1 | | 0 | 1 | | | RAS | hypothyroidie | RAS |
| 27 | 48 | 1 | 1 | 2 | | | | RAS | RAS | K sein sœur |
| 28 | 42 | 4 | | 2 | | 0 | | RAS | RAS | RAS |
| 29 | 49 | 4 | | 2 | | 0 | | RAS | RAS | K sein tante |
| 30 | 41 | 3 | | 2 | | 1 | 5 | RAS | RAS | RAS |
| 31 | 46 | 3 | | 1 | | 0 | 7 | RAS | stérilité tubaire | RAS |

FIGURE 31 : PHOTO DU TABLEUR EXCEL DE RELEVES DE DONNEES DE L'ETUDE DU DR LEDUC SAUVE

| 2 | 1ère visite | | | ere visite | | | <u> 2ème visite</u> | | | | | | | 3ème | visite | | | 4ème visite | | | | |
|---|-------------|----------------|------------------------|----------------|-----------|----------|---------------------|----------------|--------------|----------------|-----------|--|----------|----------------|-----------|----------------|-----------|-------------|----------|----------------|-----------|------------|
| 3 | Date 🔻 | - | Frottis | Total | | Date * | Temps/1a | Canal T | tis | Tper H | PV 🔻 | Date * | | Eng. | tis | Tput 14 | PV | Date * | Temps 34 | Ennig | is 💌 | ī |
| 4 | | Examen réalisé | Résultats | Examen réalisé | Résultats | | (mois) | Examen réalisé | Résultats | Examen réalisé | Résultats | | (mois) | Examen réalisé | Résultats | Examen réalisé | Résultats | | (mois) | Examen réalisé | Résultats | Examen rés |
| 5 | 14/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 20/01/11 | 32 | 1 | Normal | 0 | | 13/07/14 | 41 | 1 | Normal | 0 | | | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| 6 | 23/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 27/05/11 | 36 | 1 | Normal | 0 | | 07/06/13 | 24 | 0 | | 1 | Négatif | | WNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 7 | 22/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 24/07/09 | 14 | 0 | | 0 | | No. of Street, | | 0 | | 0 | 300 | | 0 | 0 | | 0 |
| В | 26/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 9 | 19/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | NOMBRE | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 0 | 23/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 18/04/11 | 34 | 1 | Normal | 0 | | 04/10/13 | 29 | 0 | | 1 | Négatif | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 1 | 27/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | MNOMBREI | 0 | (Time . P.) | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 2 | 03/06/08 | 1 | exocervical haut grade | 1 | Positif | déc-08 | 5 | 1 | LSIL | 1 | Positif | 29/07/09 | 7 | 1 | ASC-US | 1 | Positif | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 3 | 04/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 28/08/13 | 62 | 0 | | 1 | Négatif | 28/10/14 | 14 | 1 | Normal | 0 | | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 4 | 30/05/08 | 1 | ASC-US | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | 100 | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 5 | 28/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 15/03/11 | 33 | 1 | Normal | 0 | | 1000 | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 5 | 26/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 21/11/11 | 41 | 1 | Normal | 0 | | 01/12/14 | 36 | 1 | Normal | 0 | | | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| | 16/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| | 17/09/09 | 1 | ASC-US | 1 | Positif | 25/01/11 | 16 | 1 | ASC-US | 1 | Positif | 22/06/11 | 4 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 17/09/12 | 14 | 1 | Normal | 0 |
| 3 | 03/11/08 | 1 | ASC-US | 1 | Négatif | | NOMBRE | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | 30.00 | 0 |
|) | 07/11/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 30/03/13 | 52 | 1 | Normal | 0 | | 18/07/14 | 15 | 0 | | 1 | Négatif | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| | 06/11/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 19/05/11 | 30 | 1 | Normal | 0 | | 25/11/14 | 42 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| 2 | 24/06/11 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 24/05/14 | 35 | 1 | Normal | 0 | | | UNOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 3 | 20/03/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 03/05/10 | 25 | 1 | Normal | 0 | | 200 | #NOMBRE! | 0 | | 0 | 5,000 | | 0 | 0 | | 0 |
| 4 | 21/03/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 17/05/11 | 37 | 1 | Normal | 0 | | 05/11/13 | 29 | 0 | | 1 | Négatif | 1 | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| 5 | 21/03/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 22/04/11 | 37 | 1 | nflammation | 0 | | 06/11/12 | 18 | 1 | Normal | 0 | | 02/04/14 | 16 | 1 | ASC-US | 1 |
| 5 | 26/11/09 | 1 | Normal | 0 | | | #NOMBRE! | 0 | 1000 | 0 | | | 0 | 0 | - | 0 | | 100 | 0 | 0 | | 0 |
| 7 | 25/11/09 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 3 | 16/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 06/06/11 | 36 | 1 | Normal | 0 | | 04/06/12 | 11 | 1 | Normal | 0 | | 16/06/14 | 24 | 0 | | 1 |
| 3 | 16/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 30/06/11 | 37 | 1 | Normal | 0 | | 21/05/13 | 22 | 0 | | 1 | Négatif | 14/04/15 | 22 | 1 | Normal | 0 |
| | 16/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 09/05/11 | 35 | 1 | Normal | 0 | | 18/11/13 | 30 | 0 | | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| | 15/05/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 12/10/10 | 28 | 1 | nflammation | 0 | | 02/12/12 | 25 | 1 | Normal | 0 | 9.7.7.5 | | MNOMBREI | 0 | | 0 |
| 2 | 04/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 20/05/11 | 35 | 1 | Normal | 0 | | 16/05/14 | 35 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 3 | 05/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 4 | 05/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 30/04/13 | 58 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 3,2-3-1 | #NOMBRE! | 0 | | 0 | 1 | | 0 | 0 | | 0 |
| 5 | 04/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 03/05/12 | 46 | 1 | Normal | 0 | 1.75 | 09/01/14 | 20 | 0 | | 1 | Négatif | | MNOMBRE | 0 | | 0 |
| | 06/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 10/07/10 | 25 | 1 | Normal | 0 | | 14/09/13 | 38 | 0 | | 1 | Négatif | | MNOMBRE! | 0 | | 0 |
| 7 | 03/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 3 | 03/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 27/06/11 | 36 | 1 | Normal | 0 | | To be the second | MNOMBRE! | 0 | | 0 | Trans. | | 0 | 0 | | 0 |
| 9 | 03/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 01/06/10 | 23 | 1 | Normal | 0 | | 26/03/13 | 33 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | MNOMBRE | 0 | | 0 |
| | 05/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 23/09/13 | 63 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 29/08/14 | 11 | 1 | ASC-US | 0 | 1 | | #NOMBRE! | 0 | | 0 |
| 1 | 09/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |
| 2 | 06/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 14/06/11 | 36 | 1 | ASC-US | 0 | | 29/04/13 | 22 | 0 | | 1 | Négatif | 02/06/14 | 13 | 1 | Normal | 0 |
| 3 | 05/06/08 | 1 | Normal | 1 | Négatif | 28/09/12 | 51 | 1 | Normal | 0 | | | #NOMBRE! | 0 | | 0 | | | 0 | 0 | | 0 |

FIGURE 32 : PHOTO DU TABLEUR EXCEL DE RELEVES DE DONNEES DE L'ETUDE DU DR LEDUC SAUVE

Les données obtenues ont été classées dans le Tableau 13 ci-dessous :

| Caractéristiques | Nombre de dossier | Non renseigné | Moyenne | Ecart-type | Coefficient de variation (%) | | | |
|---|----------------------|------------------|---------|------------|------------------------------|--|--|--|
| Age | 562 | 10 | 49,3 | 8,3 | 16,8 | | | |
| Nombre de grossesse | 400 | 172 | 1,8 | 0,9 | 51,2 | | | |
| Nombre d'IVG | 28 | 544 | 1,0 | 0,2 | 19,6 | | | |
| Tabagisme | 245 | 327 | 0,3 | 0,5 | 141,3 | | | |
| Au total 572 dossiers étudiés dont 561 inclus au temps t ₀ | | | | | | | | |

TABLEAU 13: CARACTERISTIQUE DE L'ECHANTILLON TOTAL DE LA PATIENTELE DU DR LEDUC-SAUVE

La moyenne d'âge de l'échantillon de l'étude est de 49,3 ans (min/max : 35/65 ans). Le nombre de grossesses, en ne tenant compte que des dossiers où ce chiffre était mentionné (400 dossiers), atteint la valeur moyenne de 1,8 (min/max : 0/6 enfants). Sur la totalité des dossiers, 28 IVG ont été enregistrées. Le tabagisme (actif ou passif) est renseigné dans 245 dossiers soit 42,8 % de la patientèle globale de l'étude.

L'échantillon initial retenu de la patientèle se composait de 561 femmes en 2008 au temps t_0 , 337 femmes à t_1 , 235 femmes à t_2 97 femmes à t_3 (Tableau 14).

| Temps | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Nombre de patientes | 561 | 337 | 235 | 97 |
| % par rapport au temps t ₀ | 100 | 60,1 | 41,9 | 17,3 |

TABLEAU 14: NOMBRE DE PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE AU COURS DU TEMPS

Concernant la prise en charge, le frottis a été remboursé par la Sécurité Sociale comme test de dépistage de routine. Par contre, le test HPV n'entrant pas dans les conditions requises pour un remboursement par l'Assurance Maladie, les patientes avaient accepté, dans la grande majorité des cas, de prendre à leur charge les frais du test (environ 30 euros, dépendant de la technique et du laboratoire médical).

II.I.3 RESULTATS ET CONCLUSION

En premier lieu, nous précisons à nouveau que nous n'avons pas pu exploiter les données épidémiologiques (cf Tableau 13) en raison d'une trop grande disparité des données. Le relevé de données de la patientèle du Dr Leduc-Sauve nous a permis d'établir des tableaux à 4 cases à chaque consultation où un dépistage concomitant HPV/FCV a été effectué (t₀, t₁, t₂ et t₃). En croisant les résultats nous avons obtenu 4 situations de résultats de dépistage : HPV+/FCV+, HPV-/FCV-, HPV+/FCV- et HPV-/FCV+. Les combinaisons obtenues sont présentées dans les Figures 33 et 34 cidessous :

| T0: 1e | r test combiné HPV | /FCV en 2008-20 | 09 | T1: 2e test combiné HPV/FCV | | | | |
|--------|--------------------|-----------------|-------|-----------------------------|-----------|-----------|------|--|
| | Frottis + | Frottis - | total | | Frottis + | Frottis - | tota | |
| HPV + | 4 | 25 | 29 | HPV + | 3 | 2 | 5 | |
| HPV - | 33 | 499 | 532 | HPV - | 3 | 15 | 18 | |
| total | 37 | 524 | 561 | total | 6 | 17 | 23 | |

FIGURE 33 : TABLEAUX DE RESULTATS DU TEST HPV ET DU FCV AUX TEMPS TO ET T1

| <u>T</u> | 2: 3e test com | biné HPV/FC | T3: 4e test combiné HPV/FCV | | | | | |
|----------|----------------|-------------|-----------------------------|--|-------|-----------|-----------|-------|
| | | | | | | | | |
| | Frottis + | Frottis - | total | | | Frottis + | Frottis - | total |
| HPV + | 3 | 2 | 5 | | HPV + | 0 | 5 | 5 |
| HPV - | 8 | 36 | 44 | | HPV - | 2 | 5 | 7 |
| total | 11 | 38 | 49 | | total | 2 | 10 | 12 |

FIGURE 34 TABLEAUX DE RESULTATS DU TEST HPV ET DU FCV AUX TEMPS T2 ET T3

Au temps t₀, 29 (soit 5,1 %) des patientes sont HPV+ vs 37 (soit 6,6 %) FCV+, 532 (soit 94,8 %) sont HPV- vs 524 (soit 93,4 %) FCV-. La faiblesse des effectifs a rendu aux temps t₁, t₂ et t₃ les résultats inexploitables. Les patientes pour lesquelles la combinaison des deux tests est négative (HPV-/FCV-) ont représenté l'énorme majorité de l'échantillon initial (499 sur 561 patients soit 88,9 %). Nous avons relevé deux zones d'incertitudes : HPV+/FCV- (avec 25 patientes soit 4,6 %) et HPV-/FCV+ (avec 33 patientes soit 5,9 %). Se pose ici la question des faux positifs et des faux négatifs, c'està-dire la sensibilité et la spécificité respectives du test HPV et du FCV.

De nombreux biais sont à mentionner pour cette première partie :

- biais d'information : toutes les données à étudier ne sont pas disponibles dans le logiciel Hellodoc pour chaque dossier patiente. Par exemple dans 57,2% (soit 327 dossiers sur 572) des cas, le statut tabagique n'était pas indiqué sur la base de données de recueil. Nous n'avons donc pas pu interpréter ces données,
- biais de sélection (cf Tableau 13) : le profil de la patientèle du Dr Leduc-Sauve ne représente pas la population générale féminine en France. En effet, seules les femmes de plus de 30 ans ont été sélectionnées au vu du trop grand nombres de faux positifs du test HPV avant 30 ans (immaturité immunitaire). De plus, la patientèle correspond à une catégorie socio-professionnelle particulière (cadres moyens) présentant peu de facteurs de risque du cancer du col de l'utérus,
- biais de suivi : toutes les patientes n'ont pas eu la même fréquence de suivi au cours des 8 années de relevés de données (cf Tableau 14). Le test HPV restant à la charge de la patiente, certaines d'entre elles n'ont pas voulu refaire le test HPV lors des consultations suivantes. Une autre partie des patientes a été perdu de vue suite au changement de médecin (changement de gynécologue ou adressage à un oncologue sans que le Dr Leduc-Sauve ne soit au courant),
- biais d'observation : il est lié à mes compétences limitées dans l'interprétation de FCV (impossibilité de classer en + ou des résultats interprétés par exemple comme inflammatoire). Ce biais a été rectifié dans un second temps par le Dr Leduc-Sauve qui m'a permis de classer de façon pertinente toutes les données.

Ainsi, on observe une discordance entre les résultats obtenus avec le FCV et le test HPV. Ceci s'explique en partie par le fait que les caractéristiques analytiques en termes de sensibilité et de spécificité sont différentes. Etant donné que nous ne disposons pas de données anatomo-pathologiques différenciant les patientes saines de celles atteintes d'un cancer du col de l'utérus, il est impossible avec ces résultats de conclure à la supériorité du test HPV par rapport au FCV. Par conséquent, nous avons dans un second temps réalisé des simulations à partir de données issues de la littérature scientifique internationale (méta-analyse de l'INCa de 2016).

II.II EVALUATION DES TESTS ET STRATEGIES DIAGNOSTIQUES : AMELIORATION DE LA QUALITE DES SOINS

II.II.1 INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé définit la qualité des soins par la capacité de « donner à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains au sein du système de soins » (47). Donc la question que se pose le clinicien (gynécologue) devant sa patiente est : « est-ce que ma patiente est ou n'est pas atteinte du cancer du col de l'utérus ? ». Pour cela, le praticien va utiliser un test diagnostique qui a des qualités intrinsèques qui lui sont propres (spécificité/sensibilité) et des qualités extrinsèques (Valeurs Prédictives) dépendantes des conditions cliniques et épidémiologiques dans lesquelles le test a été appliqué.

II.II.2 MATERIEL ET METHODE

II.II.2.a QUALITES INTRINSEQUES AU TEST

Dans le calcul des valeurs de spécificité et de sensibilité d'un test, nous utilisons la prévalence. Celle-ci est égale au nombre de cas d'une maladie dans la population

générale à un moment donné ou à une période de temps donnée. Elle est à différencier de l'incidence qui est le nombre de nouveaux cas d'une maladie sur une période de temps donnée. Lorsque l'on sélectionne la patientèle d'un cabinet médical, la prévalence de la maladie se nomme probabilité pré-test.

Arbitrairement, j'ai choisi des tranches d'âge allant de 15 à 60 ans (Tableau 15) car le facteur de risque majeur représenté par les rapports sexuels est peu pertinent avant 15 ans (pas de rapport sexuel) et après 60 ans (pas de modification des habitudes sexuelles). Donc, dans le Tableau 15 ci-dessous, la probabilité pré-test correspond à la probabilité d'être « malade » (0 correspond à un patient sain et 1 signifie patient « malade ») et l'inverse de la probabilité pré-test augmente lorsque les chances d'être « non malade » sont fortes (0 signifie patient « malade », 1 signifie patient sain). Nous nous sommes intéressées à l'inverse de la probabilité pré-test, c'est-à-dire au caractère « non malade » en priorité, car nous voulions garantir que quand le test répond négatif cela veut bien dire que la patiente est « non malade », afin de diminuer les coûts médico-économiques d'un non-diagnostic.

| Tranche d'âge | Probabilité pré-test ou | Inverse probabilité pré-test |
|---------------|-------------------------|------------------------------|
| Tranche u age | prévalence | (= 1 - proba pré-test) |
| 55-60 | 0,1 | 0,9 |
| 50-55 | 0,2 | 0,8 |
| 45-50 | 0,3 | 0,7 |
| 40-45 | 0,4 | 0,6 |
| 35-40 | 0,5 | 0,5 |
| 30-35 | 0,6 | 0,4 |
| 25-30 | 0,7 | 0,3 |
| 20-25 | 0,8 | 0,2 |
| 15-20 | 0,9 | 0,1 |

TABLEAU 15: TABLEAU DES CORRESPONDANCES AGE/PROBABILITE PRE-TEST POUR LE CANCER DU COL DE L'UTERUS.

Le Tableau 15 ci-dessus signifie que, par exemple, la tranche d'âge 15-20 ans correspond à l'âge où la probabilité d'être porteuse d'HPV à haut risque (à l'origine de dysplasies cervicales voire d'un cancer du col de l'utérus) est la plus forte (90%). Cette valeur s'explique grâce aux données issues de la littérature qui nous indiquent que les virus HPV chez la femme apparaissent lors des premiers rapports sexuels (âge médian de 17,6 ans (48)). À l'inverse pour une tranche d'âge de 55-60 ans, la probabilité de survenue d'un HPV à haut risque, potentiellement cancéreux, non diagnostiqué à ce jour chez la patiente, est faible (10%). Ces valeurs ne sont valables que lorsque les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus de la patiente ne sont pas modifiés ; par exemple aucun nouveau partenaire sexuel (qui peut être porteur d'un HPV encore jamais rencontré par la patiente).

Pour mesurer la performance d'un test diagnostique, on fait appel à ses qualités intrinsèques, indépendantes de la prévalence de la maladie à diagnostiquer : la sensibilité et la spécificité.

La sensibilité d'un test est la probabilité d'avoir un test positif quand on est « malade ». À l'inverse, la spécificité est caractérisée par son aptitude à fournir un résultat négatif lorsque le patient est « sain ». Les formules pour calculer ces valeurs sont présentées ci-dessous :

| | | Résulta | ats du test | Total |
|------------------|--------|--------------------|--------------------|----------------|
| | | + | - | |
| de nté | Malade | Vrai Positif VP | Faux Négatif FN | t ₁ |
| Etat de santé | Sain | Faux Positif FP | Vrai Négatif VN | t ₂ |
| | Total | n ₁ | n ₂ | N |

TABLEAU 16: TABLEAU DES VALEURS POUR LE CALCUL DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE

$$Sensibilité = VP/(VP + FN)$$

$$Sp\acute{e}cificit\acute{e} = VN/(VN + FP)$$

La sensibilité et la spécificité sont préférentiellement traduites par un nombre décimal compris entre 0 et 1.

Concernant les deux tests (HPV et FCV), de nombreuses études fournissent des chiffres différents concernant leurs sensibilité et spécificité respectives. Pour le test HPV, sa sensibilité varie de 0,88 à 0,98 et sa spécificité de 0,86 à 0,94. Pour le FCV, la sensibilité s'étend de 0,56 à 0,82 et la spécificité se situe entre 0,92 et 0,98. (49)

Nous avons décidé de choisir comme valeurs de référence pour la sensibilité et la spécificité du test HPV et du FCV les chiffres choisis par l'Institut National du Cancer lors de leur publication « Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus » d'octobre 2016 (49). Ces résultats sont issus de la méta-analyse réalisée en 2015 avec les valeurs suivantes (Tableau 17) :

| | Sensibilité | Spécificité |
|-------------------------|-------------|-------------|
| Test HPV | 0,94 | 0,90 |
| Frottis Cervico-Vaginal | 0,70 | 0,95 |

TABLEAU 17: SENSIBILITE ET SPECIFICITE DU TEST HPV ET DU FCV

Dans l'idéal, un test devrait présenter des valeurs de spécificité et de sensibilité égales à 1 ; ce qui est rarissime.

D'après la méta-analyse portant sur dix études (test HPV vs FCV), les spécificités des deux méthodes sont identiques (spécificité relative = 0,99 [IC95 % = 0,97-1,03]) ce qui signifie qu'elles n'induisent que peu de faux positifs. Mais ce qui attire notre attention sont les valeurs de sensibilité qui sont très différentes : la sensibilité du test HPV est significativement supérieure à celle de la FCV (sensibilité relative = 1,27 [IC95 % = 1,16-1,39]). On peut donc en conclure que les résultats faux négatifs seront plus fréquents avec le FCV qu'avec le test HPV (49).

Ces deux indicateurs sont de peu d'intérêt pour la pratique clinique car ils répondent à des questions du type : « J'ai un cancer du col : quelle est ma probabilité d'avoir un frottis ou un test HPV positif ? ». C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés aux tests qui permettent de répondre à la question inverse, c'est-à-dire « mon test est positif, quelle est ma probabilité d'être malade ? ».

II.II.2.b QUALITES EXTRINSEQUES AU TEST

Les sensibilité et spécificité sont établies dans des populations où le statut de la maladie des patientes est connu. Mais, dans un cabinet médical, où la population n'est pas homogène, ces chiffres n'ont que peu de sens : le clinicien cherche à connaître la situation (« malade » ou « non malade ») de ses patients, et ne dispose que des méthodes de dépistage mis à sa disposition. Pour définir si un test permet d'identifier une patiente « malade », on calcule la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) du test. Les valeurs prédictives sont l'élément central de la décision médicale.

La VPP d'un test correspond à la probabilité d'être « malade » lorsque le test est positif. À l'inverse, la VPN répond à la probabilité d'être « sain » lorsque le test est négatif. Ces deux indicateurs sont beaucoup plus pertinents pour la pratique clinique car ils répondent à la question « mon test est positif, quelle est ma probabilité d'être malade ? ».

La VPP et la VPN sont calculées de la façon suivante :

$$VPP = \frac{Se \times P}{Se \times P + (1 - Sp)(1 - P)}$$

$$VPN = \frac{Sp (1-P)}{(1-Se) \times P + Sp(1-P)}$$

avec Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; P = probabilité pré-test

Les calculs pour obtenir les VPP et VPN de nos deux tests se trouvent dans l'Annexe 5 ; les courbes obtenues figurent ci-dessous (Figures 35 et 36).

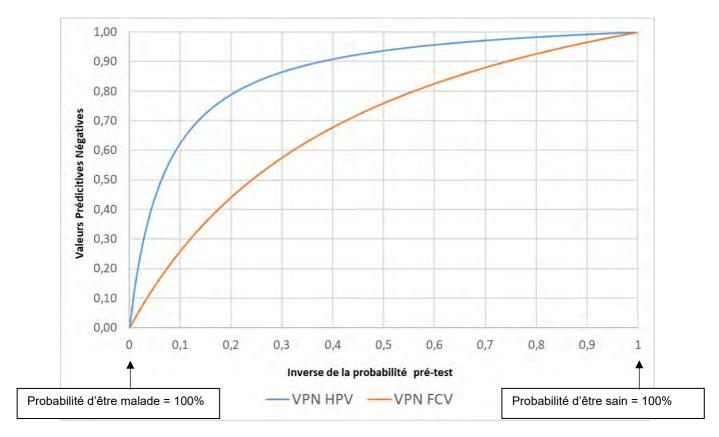


FIGURE 35: COURBES DES VPN DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST

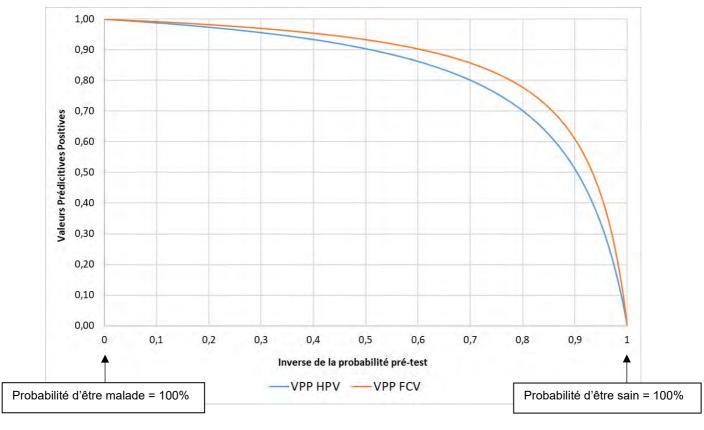


FIGURE 36 : COURBES DES VPP DES TEST HPV ET FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST

Sur les deux courbes des figures ci-dessus, on retrouve en abscisse les valeurs d'inverse de probabilité pré-test qui s'étendent de 0 à 1. En ordonnée, la Figure 35 présente les VPN du test HPV et du FCV (de 0 à 1) et la Figure 36 représente les VPP du frottis et du test HPV (de 0 à 1).

Quand la probabilité pré-test (ou prévalence de la maladie) augmente, la VPP augmente et la VPN diminue. Quand l'inverse de la probabilité pré-test augmente, la VPP diminue et la VPN augmente.

Les résultats des deux figures ci-dessus sont résumés sous forme de tableau (Tableaux 18 et 19) en sélectionnant 6 valeurs de probabilité pré-test :

| Inverse de la probabilité pré-test | 0 | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 1 |
|------------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|----|
| Tranche d'âge (ans) | NA | 20-25 | 30-35 | 40-45 | 50-55 | NA |
| VPP FCV | 1 | 0,98 | 0,95 | 0,86 | 0,70 | 0 |
| VPP Test HPV | 1 | 0,97 | 0,93 | 0,90 | 0,78 | 0 |

TABLEAU 18: VALEURS DES VPP DU FCV ET DU TEST HPV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST

*NA: NON ADAPTE

Les résultats obtenus pour les VPP sont similaires pour les deux test (HPV vs FCV) cela signifie qu'ils ont la même capacité à identifier une patiente malade lorsqu'elle est malade.

| Inverse de la probabilité pré-test | 0 | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 1 |
|------------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|----|
| Tranche d'âge (ans) | NA | 20-25 | 30-35 | 40-45 | 50-55 | NA |
| VPN FCV | 1 | 0,44 | 0,68 | 0,83 | 0,93 | 0 |
| VPN Test HPV | 1 | 0,79 | 0,91 | 0,96 | 0,98 | 0 |

TABLEAU 19: VALEURS DES VPN DU FCV ET DU TEST HPV EN FONCTION DE LA PREVALENCE

A l'inverse, les VPN des deux tests ne sont pas superposables comme le montre le Tableau 19 ci-dessus. Pour des valeurs d'inverse de probabilité pré-test de 0,2 (correspondant à une tranche d'âge de 20 à 25 ans), la VPN de l'HPV est largement supérieure (0,79 vs 0,44). Il en est de même pour une valeur d'inverse de probabilité pré-test de 0,4 où le test HPV possède une VPN de 0,91 vs 0,68 pour le FCV. Ceci signifie que la probabilité que la patiente soit « non malade » lorsque le résultat est négatif est plus forte avec le test HPV qu'avec le frottis.

Les gains diagnostiques peuvent également aider à départager le test HPV du frottis. Le gain diagnostic positif représente l'augmentation de probabilité de diagnostiquer la maladie en effectuant le test de dépistage. A l'inverse, le gain diagnostic négatif est égal à la perte de probabilité de diagnostic lorsque le test n'est pas effectué et que la maladie n'est pas décelée.

On obtient ces valeurs selon les formules suivantes :

 $Gain\ Diagnostic\ Positif = VPP - P$

 $Gain\ Diagnostic\ N\'egatif = P - VPN$

avec VPP = Valeur Prédictive Positive ; VPN = Valeur Prédictive Négative ; P = Probabilité prétest.

Les résultats obtenus figurent dans l'Annexe 5 et sont schématisés dans les Figures 37 et 38.

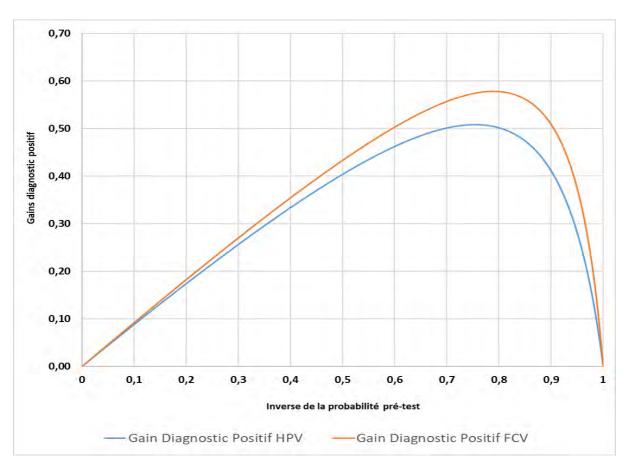


FIGURE 37 : COURBES DES GAINS DIAGNOSTICS POSITIFS DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST

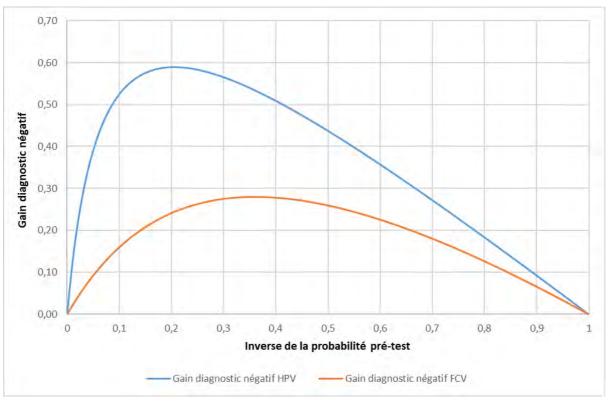


FIGURE 38 : COURBES DES GAINS DIAGNOSTIQUES NEGATIFS DU TEST HPV ET DU FCV EN FONCTION DE L'INVERSE DE LA PROBABILITE PRE-TEST

Les courbes de gain diagnostique positif du test HPV et du FCV présentent des similitudes. Dans les deux cas, le test de dépistage apporte un large bénéfice au diagnostic positif du cancer du col de l'utérus : les gains diagnostiques positifs atteignent plus de 0,50 pour les deux tests soit 50% de chance en plus de diagnostiquer le cancer du col que lorsqu'aucune des deux méthodes n'est utilisée.

Par contre, pour les courbes de gain diagnostique négatif, le test HPV s'avère largement supérieur au FCV. Ses valeurs sont toujours d'au moins 10 points supérieures à celles du FCV.

II.II.3 RESULTATS ET CONCLUSION

La performance d'un test dépend de ses propriétés intrinsèques (sensibilité et spécificité) et de ses propriétés extrinsèques (VPP et VPN). Plus un test est sensible, meilleure est sa VPN et plus le gynécologue est sûr qu'un résultat négatif élimine la suspicion de cancer du col utérin. A l'inverse plus un test est spécifique, meilleure est sa VPP, plus le corps médical aura la certitude qu'un résultat positif valide le diagnostic suspecté. Les VPN et VPP sont beaucoup plus parlant pour la pratique clinique. Au vu des résultats ci-dessus le test HPV permet de répondre avec quasi-certitude que la patiente est « non malade » si le résultat est négatif, permettant ainsi d'éviter un examen invasif (colposcopie).

Les gains diagnostiques positifs indiquent sans conteste que le test HPV et le FCV sont utiles dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus. Cependant, le test HPV apporte plus de certitude aux professionnels de santé. Le test HPV est très fiable pour le gynécologue qui pourra confirmer à quasiment 100% (VPN > 0,90) que ses patientes de plus de 30ans (inverse de probabilité pré-test > 0,4) ne sont pas à risque de développer des dysplasies à l'origine d'un cancer du col de l'utérus pour une durée de 5 ans lorsque le test HPV est négatif. Par contre, le frottis ne permettra pas aux professionnels de santé d'être sûr que leur patiente est indemne d'un cancer du col lorsque le test revient négatif (VPN inférieure à 0,9 quel que soit l'âge de la patiente à peu de choses près). Le test HPV permet dans un premier temps de rassurer les patientes, pour une durée de 5 ans, sur l'éventualité d'apparition de dysplasies cervicales grâce à son très faible taux de faux négatifs. De plus, il limitera les colposcopies réalisées suite à un frottis faux positif; ainsi des économies seront réalisées et l'anxiété et l'inconfort des examens cervicaux invasifs sont limités.

II.III EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

II.III.1 INTRODUCTION

La notion d'évaluation médico-économique est la base même de la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, pas seulement sur le plan budgétaire. L'étude coûtefficacité détermine la stratégie qui aura l'efficacité maximale pour un coût minimum. L'incontestable efficacité du test HPV vient d'être démontrée ; nous avons cherché, à l'échelle de cette thèse, à montrer combien économiserait la Sécurité Sociale en remplaçant le frottis cervico-vaginal par le test HPV.

II.III.2 MATERIEL ET METHODE

À ce jour, un frottis standard en dépistage individuel coûte en moyenne 52,90€ alors que le test HPV coûte 72,60 €.

Le détail des calculs se trouve dans le Tableau 20 ci-dessous :

| Valeurs en euros | FCV | Test HPV |
|---|------|----------|
| Prélèvement cervicovaginal | 12,5 | 12,5 |
| Test de détection du génome HPV | - | 35,1 |
| Examen cytologique de dépistage par frottis | 15,4 | - |
| Consultation médecin | 25 | 25 |
| Total (€) | 52,9 | 72,6 |

TABLEAU 20 : CORRESPONDANCES DES COUTS EN EUROS DU FCV ET DU TEST HPV

En 2010 en France, le nombre de femmes de 25 à 65 ans, pouvant être concernées par le dépistage du cancer du col de l'utérus, a été estimé par la HAS à 17,5 millions (50).

De plus, la rémanence est de 3 ans pour le FCV et de 5 ans pour le test HPV. A partir de ces données, nous avons calculé quelle somme serait économisée en passant le test HPV en première ligne du dépistage du cancer du col utérin (Figure 39).

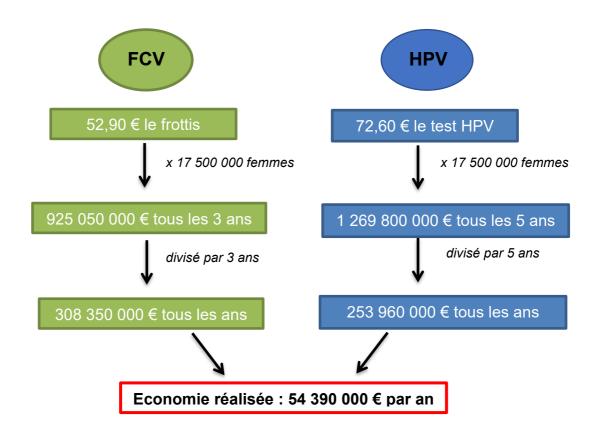


FIGURE 39: DIAGRAMME DE CALCULS DES COUTS AVEC LE FCV ET LE TEST HPV

II.III.3 RESULTATS ET CONCLUSION

Si toutes les femmes en France respectaient le schéma de dépistage du cancer du col de l'utérus, soit FCV tous les 3 ans, le coût annuel pour la Sécurité Sociale s'élèverait à près de 308,4 millions d'euros. Si on substituait le test HPV au FCV dans ce même schéma de dépistage le coût annule chuterait à environ 254 millions d'euros (cf Figure 39). Le différentiel représenterait environ 54 millions d'euros de dépense en moins pour la Sécurité Sociale si le test HPV devenait le test de référence du dépistage du cancer du col de l'utérus, pour une efficacité égale voire supérieure (cf partie II.II).

Sur 6 millions de frottis réalisés par an en France (50), 2 millions de femmes courent le risque de ne pas être diagnostiquées à cause du manque de fiabilité du FCV (1/3 de faux négatifs). Ainsi, 200 000 femmes sont susceptibles d'être atteinte d'un virus HPV à haut risque oncogènes (en moyenne 10% des femmes après 30 ans sont positives aux HPV HR). D'un point de vue clinique, cela suppose que 2 000 à 6000 femmes porteuses de dysplasies pré-cancéreuses voire avec un cancer du col de l'utérus (1 à 3% des HPV HR se cancérisent) sont susceptibles de ne pas être repérées.

Pour chaque stade de la pathologie, une somme en euros a été affectée au traitement mis en œuvre. On a estimé une enveloppe budgétaire pour la colposcopie, la conisation et pour chaque stade de cancérisation (FIGO I, II, III, IV) (Tableau 21) (49):

| Base tarifaire (€) / Stade maladie | Colposcopie | Conisation | FIGO I | FIGO II | FIGO III | FIGO IV |
|------------------------------------|-------------|------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| Pour 1 femme | 49,82 | 93,42 | 1 041,95 | 1 818,86 | 24 817,84 | 30 582,83 |
| Pour 2 000 femmes | 99 640 | 186 840 | 2 083 900 | 3 637 720 | 49 635 680 | 61 165 660 |
| Pour 6 000 femmes | 298 920 | 560 520 | 6 251 700 | 10 913 160 | 148 907 040 | 183 496 980 |

TABLEAU 21: ETUDE DES COUTS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FONCTION DES STADES DE LA PATHOLOGIE

Les coûts estimés dans le tableau ci-dessus sont des coûts approximatifs et peu affinés. Avec le FCV, et ses faux négatifs, nous pouvons émettre l'hypothèse que les femmes non diagnostiquées (de 2000 à 6000 femmes) auront les traitements les plus lourds et donc les plus coûteux car le stade de leur cancer serait avancé. Pour des stades de diagnostic très précoce (conisation), les coûts directs s'élèvent à quelques centaines de milliers d'euros (187 000 € environ pour 2 000 femmes et 560 000 € pour 6 000 femmes) : soit presque 11 fois inférieur aux coûts des stades FIGO I et II. Aux stades les plus avancés (FIGO III et IV), les dépenses directes s'étendent pour 2 000 femmes d'environ 49 à 61 millions d'euros, et pour 6 000 femmes atteignent 148,9 millions d'euros pour le stade FIGO III et 183,5 millions d'euros pour le stade FIGO IV : cela représente des coûts environ 15 fois plus élevés que les dépenses aux stades FIGO I et II.

Grâce à la précocité de diagnostic du test HPV, nous pouvons supposer que les femmes atteintes de dysplasies seront prises en charge tôt dans la pathologie et ne nécessiteront que les traitements les plus légers ou les moins coûteux. Ainsi les économies réalisées sur les traitements pourraient être (selon le nombre de femmes diagnostiquées) de plusieurs dizaines de millions d'euros.

II.IV DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

II.IV.1 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Dans cette deuxième partie de thèse, nous nous étions fixées comme objectif l'amélioration du diagnostic du cancer du col de l'utérus en termes de qualité de soins des patientes et en termes médico-économique.

L'étude descriptive à l'échelle de la patientèle du Dr Leduc-Sauve, à cause de sa faiblesse d'échantillonnage et des biais de l'étude, n'a pas permis de départager significativement le test HPV du FCV. L'utilisation d'une méta-analyse de référence (INCa 2016) (49) donne un avantage certain au test HPV en termes de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus. Sa spécificité quasi-équivalente à celle du FCV (0,90 vs 0,95) limite les résultats faussement positifs. A l'inverse, les sensibilités des deux méthodes diffèrent : 0,94 pour le test HPV et 0,70 pour le FCV. Le FCV induit donc beaucoup plus de faux négatifs que le test HPV. Ce résultat est d'autant plus important qu'il permet de ne pas laisser des femmes sans diagnostic sortir du cabinet médical.

Les valeurs prédictives des deux techniques, qui permettent de confirmer le statut « malade » ou « non malade » de la patiente, nous confirment la large supériorité du test HPV sur le frottis, pour les femmes dès l'âge de 25-30 ans (inverse de prévalence égale à 0,3) : le professionnel de santé pourra ainsi s'assurer que sa patiente n'est pas porteuse d'HPV à haut risque à l'origine de dysplasies du cancer du col de l'utérus, et ce pour une durée de 5 ans.

Les gains diagnostiques positifs nous permettent d'affirmer que quelle que soit la technique choisie, test HPV ou frottis, l'utilisation d'un test de dépistage apporte un large bénéfice au profit du diagnostic positif du cancer du col de l'utérus. Par contre, les gains diagnostiques négatifs confirment que le test HPV présente une supériorité beaucoup plus grande par rapport au frottis pour la confirmation du diagnostic négatif de la pathologie : en cas de résultat négatif, le risque de développer un cancer dans les 5 années suivantes est quasi-nul.

Cependant, une limite du test HPV est sa spécificité, en raison de la forte prévalence du Papillomavirus dans la population générale (surtout avant 30 ans), qui pourrait être améliorée. Certains scientifiques proposent dans ce but de le combiner à un autre test à très haute sensibilité et spécificité égale : c'est le cas du double

immunomarquage par le biomarqueur p16/Ki67 qui se révèle positif en cas d'évolution de l'infection par le Papillomavirus. Sa spécificité s'élève à 0,97 et sa sensibilité est de 0,87 (51). Nous avons à ce jour à notre disposition une étude qui a associé l'immunomarquage à la cytologie. Les résultats sont marquants : le double marquage était plus sensible que le FCV seul (86.7% vs 68.5%; P < 0,001) pour la détection des stades CIN 2+, avec une spécificité comparable (95.2% vs 95.4%; P = 0,15) (51). Il ne reste plus qu'à mettre cela en application avec le test HPV.

Au niveau de l'analyse médico-économique, qui mériterait d'être affinée au niveau des coûts directs, on peut conclure que l'HPV fait mieux en termes de coût-efficacité par rapport au frottis. Au minimum le test HPV ferait économiser une cinquantaine de millions d'euros à l'Assurance Maladie dans le cadre du dépistage. Pour les coûts de traitement du cancer du col de l'utérus, les frais de santé se verraient réduits de quelques centaines de milliers d'euros pour les stades FIGO I et II et de quelques centaines de millions d'euros pour les stades FIGO III et IV grâce à la précocité de diagnostic du cancer par le test HPV.

Par ailleurs, l'évaluation des coûts ne se limite pas au strict prix de la consultation médicale, des examens complémentaires effectués et des traitements (chimiothérapie, radiothérapie ...) suivis. On retrouve deux autres types de coûts qui s'ajoutent aux coûts directs : les coûts indirects liés à la perte de productivité du patient et de son entourage (coût d'un arrêt de travail par exemple) et les coûts intangibles englobant le coût humain et psychologique (perte de bien-être du patient et de son entourage, anxiété, douleurs etc.). Ces coûts ne sont pas aisément calculables mais il ne faut en aucun cas les négliger (51).

Au total, que ce soit au niveau de la qualité des soins et au niveau médicoéconomique, le test HPV sort gagnant sur les deux tableaux.

II.IV.2 PERSPECTIVES

La réduction de l'incidence, et donc de la prévalence, du cancer du col de l'utérus passe par 3 points clés d'avenir : mise en place d'un dépistage national organisé, modification des recommandations de dépistage en France en plaçant le test HPV en première ligne et introduction de l'auto-dépistage HPV en France.

II.IV.2.a VERS UN DEPISTAGE NATIONAL ORGANISE

Le FCV a prouvé son efficacité en termes de réduction de mortalité et de morbidité dans les pays où le dépistage systématisé est organisé : à l'échelle mondiale le taux standardisé d'incidence du cancer du col a diminué de 55% en un peu plus de 30 ans. En France, avec un dépistage individuel tous les 3 ans par frottis, la HAS a estimé que, si toute la population féminine française participait au dépistage, le taux d'incidence du cancer du col serait diminué de 90%. Or, le dépistage par FCV n'est fait que par 50% de la population féminine. De plus, sa médiocre sensibilité laisse passer 30% des cancers du col de l'utérus diagnostiqués.

Ses principales causes d'échec sont : une absence de dépistage (37,2% des cas), un intervalle de dépistage supérieur à 3 ans (32,6 %) et une prise en charge inadéquate d'un frottis anormal (49).

Le dépistage national organisé du cancer du col de l'utérus est déjà largement utilisé en Europe et dans le monde avec succès (Pays-Bas, Etats-Unis). Inexistant en France à ce jour en tant que plan de santé publique, le Ministère de la Santé prévoit sa mise en place dès l'année 2018. On pourrait donc espérer que dans les prochaines années se réalisent les estimations faites par l'INCa dans sa méta-analyse de 2016 dont une « réduction de l'incidence et de la mortalité liées au cancer du col de 13% à 26 % ». Le rapport de l'INCa conclut : « Conformément au Plan cancer 2014-2019, l'étude confirme l'intérêt de déployer en France un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (incluant l'invitation et la relance des femmes ne participant pas spontanément au dépistage) par FCU triennal puis, à terme, par test HPV tous les 5 ans ». Les conclusions de l'INCa convergent avec nos résultats de cette thèse.

II.IV.2.b AUTO-DEPISTAGE

Cinquante pour cent des femmes échappent au dépistage du cancer du col de l'utérus. Malgré les futures recommandations de 2018 et le dépistage national organisé, une autre méthode permet de cibler une très grande partie de la population notamment les femmes qui ne se déplacent pas pour effectuer leur dépistage : l'autotest HPV.

Pour les femmes de plus de 30 ans, l'autotest de recherche rapide des HPV haut risque est des plus intéressants. Il permet d'augmenter la couverture de dépistage du

cancer du col de l'utérus en ciblant les femmes n'y participant pas pour diverses raisons : déserts médicaux, disparités sociales, activité professionnelle ...

En 2014, dans la région de Tours, une équipe médicale a cherché à montrer la performance diagnostique de deux méthodes d'auto-prélèvement par rapport à un prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien. La fiabilité du test HPV en autotest a été reconnue comparable à celle réalisée par un professionnel de santé. L'auto-prélèvement à domicile par l'envoi postal du matériel de prélèvement a également reçu un avis favorable quant à la stabilité du recueil de cellules (53)

En pratique voici la méthode qui pourrait être réalisée pour l'envoi du kit d'auto-prélèvement : l'autotest est envoyé au domicile de la patiente lorsque celle-ci a plus de 30 ans et qu'elle n'est pas ou plus suivie depuis plus de 3 ans par frottis (malgré 2 relances par courrier pour un dépistage individuel par un professionnel de santé). Le protocole à suivre est simple : la patiente recueille elle-même ses propres sécrétions vaginales à l'aide d'une cytobrosse ou d'un écouvillon spécifique, qu'elle placera ensuite dans le milieu de transport adapté. Le tout est placé dans l'enveloppe prétimbrée livrée avec le matériel de recueil, et envoyé au laboratoire de virologie (désigné au préalable) qui testera les HPV à haut risque.

En prenant exemple sur le cancer du côlon, le cancer du col de l'utérus pourrait être le prochain cancer à bénéficier d'autotests envoyés directement au domicile pour élargir le cercle de dépistage. Le rapport coût/efficacité de l'autotest est favorable à petite échelle, il ne reste plus qu'à le tester à grande échelle. Nous pouvons nous référer par exemple sur nos voisins des Pays-Bas qui appliquent cette méthode depuis plusieurs années.

En conclusion, les résultats de l'étude de la patientèle d'une gynécologue de la région toulousaine particulièrement motivée par l'amélioration du dépistage du cancer du col ne nous a pas permis de conclure à une meilleure pertinence du test HPV sur le FCV; par contre la prise en compte d'une étude internationale de référence donne un avantage certain au test HPV, confirmé par ses valeurs prédictives et ses gains diagnostiques à l'échelle de la clinique et en termes d'optimisation de dépenses de santé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Institut National du Cancer. http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus (dernière visite le 06/10/2017)
- **2. Zerat, L.** Col utérin et remaniements sans rapport avec le virus HPV: aspects cytologiques et histologiques. Gynécologie Obstétrique Pratique. Décembre 2004.
- **3. Monsonego, J.** Infections à Papillomavirus. Springer, 2006.
- **4. Cours de virologie générale** Structure et définition des virus. http://www.microbesedu.org/etudiant/virus.html (dernière visite le 06/10/2017).
- **5. Schiffman, M. et al.** Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007, Vol. 370, pp. 890-907.
- 6. De Villiers et al, Classification of papillomaviruses. Virology, 2004.
- **7. Clifford, G. et al**, HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. 2006, Elsevier, Vol. III, pp. 26-34.
- **8. Jennifer S. Smith,** Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. International Journal of Cancer. Avril 2007, Vol. 121, pp. 621-632.
- **9. OMS.** Infections sexuellement transmissibles. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/ (dernière visite le 06/10/2017).
- **10. Baseman JG, Koutsky LA** The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal Clin Virol, 2005.
- **11. Monsonego.** Vous avez une dysplasie, qu'est-ce qu'une dysplasie ? http://www.docteur-joseph-monsonego.fr/index.php/patients/ma-consultation/ dysplasie-du-col (dernière visite le 06/10/2017).
- **12. Sancho-Garnier H.** Epidémiologie des cances gynécologiques: utérus, ovaire, vulve et vagin. Elsevier Masson, 2013.
- **13. AG, Ostor**.NAtural history of cervical intraepithelial neoplasie: a critical review. Gynecol Patho, 1993.
- **14. GLOBOCAN.** http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (dernière visite le 06/10/2017).

- **15. Arbyn, M., et al**. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004., Annals of Oncology, 2007, pp. 1708-1715.
- **16. Duport N.** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. 2008.
- **17. Institut National du Cancer.** Epidémiologie du cancer du col de l'utérus. 2014. pp. 59-62.
- **18. HAS.** Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus. 2013.
- **19.** La revue du praticien. Cancers du col et du corps de l'utérus. 2014.
- **20. Giuliano**, **Anna R. et al.** EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. International Journal of Cancer, 2014.
- **21. Matsumoto K**, **et al.** Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Japanese cancer association. 2010.
- **22. Wohlmeister D, et al,** Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2016.
- **23. Tugizov SM**, **et al.** HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. Virology. Nov 2013, Vol. 378-88.
- 24. Sanofi Pasteur MSD. Gardasil. 2007.
- 25. GlaxoSmithKline. Cervarix. 2008.
- **26. Ministère des affaires sociales et de la santé**. Rappel d'information sur Gardasil. 2013.
- **27.** Lutringer-Magnin D, et al. HPV vaccination among French girls and women aged 14-23 years and the relationship with their mothers' uptake of Pap smear screening: a study in general practice. 2015. pp. 31-45. 5243-9.
- 28. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. juillet 2014.

- **29. HCSP.** Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humaines des jeunes filles. 2012.
- **30. Jean-Paul Guthmann, et al.** Mesure de la couverture vaccinale en France: Sources de données et données actuelles. Institut de Veille Sanitaire, 2012.
- **31. Fondation contre le cancer**.http://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-examens/le-frottis (dernière visite le 06/10/2017).
- **32. Menopo** http://www.menopo.net/col-vagin/ (dernière visite le 06/10/2017).
- **33. Bioimage.** http://bioimage.free.fr/cyt_image/matprel.htm (dernière visite le 06/10/2017).
- **34. A. Agostini, et al.** Le frottis de dépistage : force limites et optimisation. http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1141 (dernière visite le 06/10/2017).
- **35. Cucherousset J., et al.** Intérêt du typage HPV dans le dépistage primaire du cancer du col. Gynécologie Obstétrique Pratique. 2003, 153.
- **36. EUROGIN.** Conseils pratiques par le Dr Monsonego.http://www.eurogin.com/progin/eurogin_france_public_conseils.html (dernière visite le 06/10/2017).
- **37. Institut National du Cancer.** Dépistage du cancer du col de l'utérus : le frottis cervico-utérin. http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin (dernière visite le 06/10/2017).
- **38. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.** La colposcopie Exploration du col utérin.http://www.cngof.fr/INTERVENTIONS-GYNECOLOGIQUES /352-LA-COLPOSCOPIE-EXPLORATION-DU-COL-UTERIN (dernière visite le 06/10/2017).
- **39. ANAES.** Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. 2002.
- **40. Brillac, T.** Conduite à tenir en cas de frottis anormal. Repères pratiques. Septembre 2012.
- **41. Hantz S., et al.** Diagnostic des infections à papillomavirus: états des lieux et perspectives. Limoges : s.n., 2010. Vol. 13.

- **42. J., Monsonego.** Nouvelles orientations pour le triage des HPV positifs dans le dépistage du cancer du col utérin. Genesis. 2016, 192.
- **43. Haute Autorité de Santé.** Tumeur maligne, affection maline du tissu lymphatique ou hématopoïétique: Cancer invasif du col utérin. 2010.
- **44. Institut National du Cancer.** Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. 2011.
- **45. Institut National du Cancer.** Le cancer du col de l'utérus. Février 2012.
- 46. Centre Paul Strauss. Le traitement des cancers: la curiethérapie gyncélogique.
- **47. Lorette G., Grenier B.** La lecture d'articles médicaux. Doin, 2002.
- **48. Institut National d'Etudes Démographiques** L'âge au premier rapport sexuel.. https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/l-age-au-premier-rapport-sexuel/ (dernière visite le 06/10/2017).
- **49. Institut National du Cancer.** Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus/ étude médico-économique. 2016.
- **50. Haute Autorité de Santé.** Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Juillet 2010.
- **51. Ikenberg H, et al.** Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst., 2013 Oct 16;.
- **52. P., Frappé.** Initiation à la recherche. CNGE, 2011.
- **53. Ken Haguenoe et al**. Performance de l'auto-prélèvement vaginal sec pour la détection des infections à papillomavirus à haut risque oncogène dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus : une étude transversale. Bulletin Epidémiologique hebdomadaire, mai 2014.
- **54. Halimi, R.** Dépistage cancer dol utérus. [http://www.sage-femme-paris.fr/votre-suivi-gynecologique/depistage-du-col-de-luterus/ (dernière visite le 06/10/2017).
- **55. Unf3s.** Item 147 : Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Lésions bénignes du col utérin. http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/campus-numeriques/gynecologie-et-obstetrique/enseignement /item147_3/site/html/iconographie.html (dernière visite le 06/10/2017).

- **56. Groupe de réflexion sur les vaccins.** http://www.infovaccins.ch/index.php /vaccins/vaccin-de-l-adolescent/papillomavirus-hpv (dernière visite le 06/10/2017).
- **57. Prados E.** Le cancer du col de l'utérus. http://medsein.e-monsite.com/pages/information-medicale/gynecologie/cancer-du-col-de-l-uterus.html (dernière visite le 06/10/2017).
- **58. Logiciel Hellodoc.** https://www.medsyn.fr/perso/g.perrin/cyberdoc/logiciels/hellodocv5.htm (dernière visite le 06/10/2017).
- **59. Harper et al.** Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavrius detection methods: self-sampling versus clinician-directed-biologic concordance and women's preference. Journal Obstetric Gynecologic, 2002.

ANNEXES

| Annexe 1: Systeme bethesda 2001 | 103 |
|--|-----|
| ANNEXE 2: AFFICHES DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (EDITION 2015) | 105 |
| ANNEXE 3: DONNEES MINIMALES A FOURNIR POUR UNE PIECE DE CONISATION DU COL UTERIN | 106 |
| ANNEXE 4: TABLEAU DE MISE A JOUR DES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COL | 108 |
| ANNEXE 5 : TABLEUR EXCEL DES DONNEES STATISTIQUES | 109 |

ANNEXE 1: Systeme Bethesda 2001





Système de Bethesda 2001

Type de prélèvement

- Frottis conventionnel avec nombre de lames réalisées
- Frottis par recueil des cellules en milieu liquide (préciser la nature du liquide ou le nom de la technique)

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation des anomalies épithéliales. Indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales et/ou de cellules de la zone de transformation/jonction
- Non satisfaisant pour l'évaluation

Catégorie globale

- Négatif pour une lésion intra épithéliale ou maligne (ou absence de cellules anormales en faveur d'une lésion pré néoplasique ou d'une lésion maligne)
- Autre
- 3. Anomalies des cellules épithéliales

Interprétation des résultats

1. Absence de lésion intra épithéliale ou maligne

Quand il n'existe aucune altération cellulaire évidente de néoplasie, le mentionner dans le chapitre catégorie globale ci-dessus et/ou dans le paragraphe « Interprétation/Résultats » du compte rendu. Si présence de micro-organismes ou de modifications cellulaires non néoplasiques, utiliser la terminologie suivante :

| | Libellé | | | |
|---|--|--|--|--|
| Micro-organismes | Trichomonas vaginalis Eléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec Candida albicans Modification de la flore suggérant une vaginose bactérienne Bactéries dont la morphologie est compatible avec Actinomyces Modifications cellulaires compatibles avec le virus Herpes simplex | | | |
| Modifications cellulaires non néoplasiques | Modifications cellulaires réactionnelles associées à une inflammation (incluant la réparation simple), à une irradiation ou à un dispositif contraceptif intra-utérin. Cellules glandulaires après hystérectomie totale Atrophie | | | |

2. Autre : cellules endométriales chez une femme âgé de 40 ans ou plus

ANNEXE 1 (Suite)

3. Anomalies des cellules épithéliales

3.1. Anomalies des cellules malpighiennes

| | Libellé | | | |
|--|--|--|--|--|
| Cellules malpighiennes atypiques | cellules malpighiennes atypiques de significatior indéterminée = (ASC-US) cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une LMIEHG = (ASC-H) | | | |
| Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG) incluant HPV/dysplasie légère/ CIN1 | lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG) | | | |
| Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) incluant dysplasies modérée et sévère CIS/CIN2 et CIN3 | lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) avec des éléments faisant suspecter une invasion | | | |
| Carcinome épidermoïde | carcinome épidermoïde | | | |

3.2. Anomalies des cellules glandulaires

| | Libellé |
|--|--|
| Cellules glandulaires atypiques SAP | cellules endocervicales atypiques SAP cellules endométriales atypiques SAP cellules glandulaires atypiques SAP |
| Cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie | cellules endocervicales atypiques en faveur d'une néoplasie, cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie |
| Adénocarcinome endocervical in situ | adénocarcinome endocervical in situ |
| Adénocarcinome | adénocarcinome endocervical adénocarcinome endométrial adénocarcinome extra - utérin |

Suggestions (optionnel)

Des suggestions concises et conformes aux recommandations concernant le suivi des patientes peuvent être proposées (les références peuvent être mentionnées).

Si contrôle par une technique de lecture automatisée, indiquer laquelle et ses résultats.

Si tests complémentaires, donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien.

ANNEXE 2: Affiches de depistage du cancer du col de l'uterus (Edition 2015)



LE FROTTIS, **POURQUOI C'EST** IMPORTANT?

Le cancer du col de l'utérus est principalement provoqué par un virus appelé « papillomavirus humain » (HPV). Très fréquent, ce virus se transmet le plus souvent lors des rapports sexuels. Le préservatif ne permet pas de s'en protéger complètement.

Il arrive que l'infection due au papillomavirus (HPV) provoque des lésions au niveau du col de l'utérus, qui peuvent évoluer vers un cancer.

> UN FROTTIS TOUS LES 3 ANS

Le frottis permet de repérer d'éventuelles lésions au niveau du col de l'utérus, et de les soigner avant qu'elles ne se transforment en cancer.

Si un cancer est détecté, ce sera le plus souvent à un stade précoce. Les soins seront plus légers et permettront davantage de préserver la fertilité.



POUR RÉALISER UN FROTTIS. À QUI M'ADRESSER?

- Vous pouvez prendre rendez-vous auprès :
 d'un gynécologue;
 d'un médecin généraliste;
 d'une sage-femme (pendant mais aussi en dehors du suivi de grossesse);
 d'une carte que de la contre de la c
- d'un centre de santé ou centre mutualiste;
 d'un centre de planification familiale;
- d'un laboratoire d'analyses (sur prescription d'un médecin);
 d'un hôpital.

> UN EXAMEN REMBOURSÉ

Si vous bénéficiez de la CMU-C (couverture maladie universelle

EN PRATIQUE, COMMENT ÇA SE PASSE?

L'examen se fait en position gynécologique. Le médecin prélève délicatement des cellules au niveau du col de l'utérus afin de les analyser. Cela ne prend que quelques minutes et n'est pas douloureux, même si une légère gêne peut être ressentie

Les résultats : le prélèvement est envoyé à un laboratoire spécialisé. Après quelques jours, vous recevrez vos résultats. Votre médecin vous contactera si des examens supplémentaires sont nécessaires.

- Choisissez le bon moment : le frottis doit être fait en dehors de la période des règles.
- 2— Évitez les rapports sexuels 24 à 48 heures avant le rendez-vous.
- 3— Reportez le rendez-vous si vous prenez un traitement local par voie vaginale (ovule, par exemple).





ANNEXE 3 : Donnees minimales a fournir pour une piece de conisation du col uterin

1. Col utérin

DONNÉES D'IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement*

Nom de l'établissement et n° FINESS

Identifiant patient (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom de famille (de naissance ou d'adoption)

Prénon

Nom d'usage (par exemple nom d'épouse)

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l'absence de date de naissance et par défaut : âge)

Sexe

Identifiant national de santé (INS) du patient s'il existe

Identifiant permanent du patient (IPP) attribué par l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement

Code postal de résidence

Identifiant médecin demandeur (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom du préleveur

Date de prélèvement

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE COL UTÉRIN (C53) - PIÈCES OPÉRATOIRES

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu

Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS

Signataire du compte rendu

Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Colpectomie/colpohystérectomie/hystérectomie + annexectomie/autre

Organe/région anatomique

Col utérin

Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe :

Exocol/jonction/endocol/autre

Description histopathologique

Type histologique

Carcinome épidermoïde/

Adénocarcinome mucineux endocervical/intestinal/à cellules en bague à chaton/à déviation minime/

Adénocarcinome endométrioïde/Adénocarcinome à cellules claires/Adénocarcinome séreux/Adénocarcinome mésonéphrique/Carcinome indifférencié/Carcinome adénosquameux/Carcinome à petites cellules/Glassy cell carcinoma

Autre

ANNEXE 3 (Suite)

Grade histopronostique

Extension tumorale

État des limites chirurgicales de résection : saines/envahies. Si saines : marge minimale en mm

Autres facteurs pronostiques et prédictifs

Emboles vasculaires: non/oui

Critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO

Critères relatifs à la tumeur :

Micro-invasif: invasion en profondeur en mm/invasion horizontale en mm Invasif: taille (plus grand diamètre)/invasion en profondeur en mm

Extension extra-cervicale: vagin (2/3 sup.)/vagin (1/3 inf.)/paramètres/paroi pelvienne/vessie

(muqueuse)/rectum (muqueuse)/uretère

Critères relatifs aux ganglions :

Ganglions régionaux : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés

Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée

Ganglions non régionaux : préciser localisation, nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés,

pour chaque localisation

Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée En cas de procédure du ganglion sentinelle : le préciser

pT/pN² et FIGO

Notes

* Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises. Un «/» dans le texte équivaut à « ou ». ¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte à la suite du pTIIM.

ANNEXE 4 : TABLEAU DE MISE A JOUR DES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COL

| Molécule | Évaluation | Argumentaire |
|---------------------|----------------|--|
| | | Indication : cancer du col de l'utérus avancé |
| | | ou en rechute en association avec le |
| | | cisplatine et le topotécan. Suite à une étude |
| ERBITUX® Cétuximab | Non acceptable | de plase II sur 19 patientes, les résultats ont |
| | | montré une trop forte toxicité dès le premier |
| | | cycle de chimiothérapie qui a conduit à l'arrêt |
| | | de l'essai. (3 décès durant le traitement liés à |
| | | la toxicité) |
| HYCAMTIN® | | Indication : en association avec cisplatine |
| Chlorhydrate de | Obtention AMM | dans carcinome du col en rechute après |
| topotécan | | radiothérapie ou chez les patientes |
| | | présentant un stade IV-B |
| | | Indication : en monothérapie en 1ère ligne ou |
| | Données | en traitement de rechute après une 1ère ligne |
| ALIMTA® Pemetrexed | insuffisantes | de chimiothérapie. Les résultats des essais |
| | | menés ont montré une faible activité de cette |
| | | molécule avec une toxicité hématologique |
| | | modérée. |
| CAELYX [®] | | En monothérapie en 2 ^{ème} ligne de |
| Chlorhydrate de | Données | chimiothérapie, un essai sur 27 patientes a |
| doxorubicine | insuffisantes | montré un taux de réponse 11,1% sans |
| liposomale pégylée | | toxicité sévère observée. |
| | | En association avec le carboplatine en |
| | | traitement de rechute sur 29 patientes un |
| | | taux de réponse globale a été évalué à 38%. |

ANNEXE 5 : TABLEUR EXCEL DES DONNEES STATISTIQUES DE L'ETUDE

| Probabilité pré-test | 1-Prévalence | VPP HPV | VPP FCV | VPN HPV | VPN | Gain Diagnostic Positif HPV | Gain Diagnostic Positif FCV | Gain diagnostic Negatif HPV | Gain diagnostic Negatif FCV |
|-------------------------|---------------------------------------|---------|---------|---------|------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 0 | 1 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 0,01 | 0,99 | 0,09 | 0,12 | 1,00 | 1,00 | 0,08 | 0,11 | 0,01 | 0,01 |
| 0,02 | 0,98 | 0,16 | 0,22 | 1,00 | 0,99 | 0,14 | 0,20 | 0,02 | 0,01 |
| 0,03 | 0,97 | 0,23 | 0,30 | 1,00 | 0,99 | 0,20 | 0,27 | 0,03 | 0,02 |
| 0,04 | 0,96 | 0,28 | 0,37 | 1,00 | 0,99 | 0,24 | 0,33 | 0,04 | 0,03 |
| 0,05 | 0,95 | 0,33 | 0,42 | 1,00 | 0,98 | 0,28 | 0,37 | 0,05 | 0,03 |
| 0,06 | 0,94 | 0,38 | 0,47 | 1,00 | 0,98 | 0,32 | 0,41 | 0,06 | 0,04 |
| 0,07 | 0,93 | 0,41 | 0,51 | 1,00 | 0,98 | 0,34 | 0,44 | 0,07 | 0,05 |
| 0,08 | 0,92 | 0,45 | 0,55 | 0,99 | 0,97 | 0,37 | 0,47 | 0,07 | 0,05 |
| 0,09 | 0,91 | 0,48 | 0,58 | 0,99 | 0,97 | 0,39 | 0,49 | 0,08 | 0,06 |
| 0,1 | 0,9 | 0,51 | 0,61 | 0,99 | 0,97 | 0,41 | 0,51 | 0,09 | 0,07 |
| 0,11 | 0,89 | 0,54 | 0,63 | 0,99 | 0,96 | 0,43 | 0,52 | 0,10 | 0,07 |
| 0,12 | 0,88 | 0,56 | 0,66 | 0,99 | 0,96 | 0,44 | 0,54 | 0,11 | 0,08 |
| 0,13 | 0,87 | 0,58 | 0,68 | 0,99 | 0,95 | 0,45 | 0,55 | 0,12 | 0,08 |
| 0,14 | 0,86 | 0,60 | 0,70 | 0,99 | 0,95 | 0,46 | 0,56 | 0,13 | 0,09 |
| 0,15 | 0,85 | 0,62 | 0,71 | 0,99 | 0,95 | 0,47 | 0,56 | 0,14 | 0,10 |
| 0,15 | 0,83 | 0,64 | 0,71 | 0,99 | 0,93 | 0,48 | 0,57 | 0,15 | 0,10 |
| - | 0,83 | | | | | † | i | † | |
| 0,17 | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 0,66 | 0,74 | 0,99 | 0,94 | 0,49 | 0,57 | 0,16 | 0,11 |
| 0,18 | 0,82 | 0,67 | 0,75 | 0,99 | 0,94 | 0,49 | 0,57 | 0,17 | 0,12 |
| 0,19 | 0,81 | 0,69 | 0,77 | 0,98 | 0,93 | 0,50 | 0,58 | 0,17 | 0,12 |
| 0,2 | 0,8 | 0,70 | 0,78 | 0,98 | 0,93 | 0,50 | 0,58 | 0,18 | 0,13 |
| 0,21 | 0,79 | 0,71 | 0,79 | 0,98 | 0,92 | 0,50 | 0,58 | 0,19 | 0,13 |
| 0,22 | 0,78 | 0,73 | 0,80 | 0,98 | 0,92 | 0,51 | 0,58 | 0,20 | 0,14 |
| 0,23 | 0,77 | 0,74 | 0,81 | 0,98 | 0,91 | 0,51 | 0,58 | 0,21 | 0,14 |
| 0,24 | 0,76 | 0,75 | 0,82 | 0,98 | 0,91 | 0,51 | 0,58 | 0,22 | 0,15 |
| 0,25 | 0,75 | 0,76 | 0,82 | 0,98 | 0,90 | 0,51 | 0,57 | 0,23 | 0,15 |
| 0,26 | 0,74 | 0,77 | 0,83 | 0,98 | 0,90 | 0,51 | 0,57 | 0,24 | 0,16 |
| 0,27 | 0,73 | 0,78 | 0,84 | 0,98 | 0,90 | 0,51 | 0,57 | 0,25 | 0,17 |
| 0,28 | 0,72 | 0,79 | 0,84 | 0,97 | 0,89 | 0,51 | 0,56 | 0,25 | 0,17 |
| 0,29 | 0,71 | 0,79 | 0,85 | 0,97 | 0,89 | 0,50 | 0,56 | 0,26 | 0,18 |
| 0,3 | 0,7 | 0,80 | 0,86 | 0,97 | 0,88 | 0,50 | 0,56 | 0,27 | 0,18 |
| 0,31 | 0,69 | 0,81 | 0,86 | 0,97 | 0,88 | 0,50 | 0,55 | 0,28 | 0,19 |
| 0,32 | 0,68 | 0,82 | 0,87 | 0,97 | 0,87 | 0,50 | 0,55 | 0,29 | 0,19 |
| 0,33 | 0,67 | 0,82 | 0,87 | 0,97 | 0,87 | 0,49 | 0,54 | 0,30 | 0,20 |
| 0,34 | 0,66 | 0,83 | 0,88 | 0,97 | 0,86 | 0,49 | 0,54 | 0,31 | 0,20 |
| 0,35 | 0,65 | 0,84 | 0,88 | 0,97 | 0,85 | 0,49 | 0,53 | 0,32 | 0,20 |
| 0,36 | 0,64 | 0,84 | 0,89 | 0,96 | 0,85 | 0,48 | 0,53 | 0,32 | 0,21 |
| 0,37 | 0,63 | 0,85 | 0,89 | 0,96 | 0,84 | 0,48 | 0,52 | 0,33 | 0,21 |
| 0,38 | 0,62 | 0,85 | 0,90 | 0,96 | 0,84 | 0,47 | 0,52 | 0,34 | 0,22 |
| 0,39 | 0,61 | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,83 | 0,47 | 0,51 | 0,35 | 0,22 |
| 0,4 | 0,6 | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,83 | 0,46 | 0,50 | 0,36 | 0,23 |
| 0,41 | 0,59 | 0,87 | 0,91 | 0,96 | 0,82 | 0,46 | 0,50 | 0,37 | 0,23 |
| 0,42 | 0,58 | 0,87 | 0,91 | 0,95 | 0,81 | 0,45 | 0,49 | 0,37 | 0,23 |
| 0,43 | 0,57 | 0,88 | 0,91 | 0,95 | 0,81 | 0,45 | 0,48 | 0,38 | 0,24 |
| 0,44 | 0,56 | 0,88 | 0,92 | 0,95 | 0,80 | 0,44 | 0,48 | 0,39 | 0,24 |
| 0,45 | 0,55 | 0,88 | 0,92 | 0,95 | 0,79 | 0,43 | 0,47 | 0,40 | 0,24 |
| 0,46 | 0,54 | 0,89 | 0,92 | 0,95 | 0,79 | 0,43 | 0,46 | 0,41 | 0,25 |
| 0,47 | 0,53 | 0,89 | 0,93 | 0,94 | 0,78 | 0,42 | 0,46 | 0,41 | 0,25 |
| 0,48 | 0,52 | 0,90 | 0,93 | 0,94 | 0,77 | 0,42 | 0,45 | 0,42 | 0,25 |
| 0,49 | 0,51 | 0,90 | 0,93 | 0,94 | 0,77 | 0,41 | 0,44 | 0,43 | 0,26 |

ANNEXE 5 (Suite)

| Probabilité pré-test | 1-Prévalence | VPP HPV | VPP FCV | VPN HPV | VPN FCV | Gain Diagnostic Positif HPV | Gain Diagnostic Positif FCV | Gain diagnostic Negatif HPV | Gain diagnostic Negatif FCV |
|-------------------------|--------------|---------|---------|---------|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 0,5 | 0,5 | 0,90 | 0,93 | 0,94 | 0,76 | 0,40 | 0,43 | 0,44 | 0,26 |
| 0,51 | 0,49 | 0,91 | 0,94 | 0,94 | 0,75 | 0,40 | 0,43 | 0,45 | 0,26 |
| 0,52 | 0,48 | 0,91 | 0,94 | 0,93 | 0,75 | 0,39 | 0,42 | 0,45 | 0,27 |
| 0,53 | 0,47 | 0,91 | 0,94 | 0,93 | 0,74 | 0,38 | 0,41 | 0,46 | 0,27 |
| 0,54 | 0,46 | 0,92 | 0,94 | 0,93 | 0,73 | 0,38 | 0,40 | 0,47 | 0,27 |
| 0,55 | 0,45 | 0,92 | 0,94 | 0,92 | 0,72 | 0,37 | 0,39 | 0,47 | 0,27 |
| 0,56 | 0,44 | 0,92 | 0,95 | 0,92 | 0,71 | 0,36 | 0,39 | 0,48 | 0,27 |
| 0,57 | 0,43 | 0,93 | 0,95 | 0,92 | 0,70 | 0,36 | 0,38 | 0,49 | 0,27 |
| 0,58 | 0,42 | 0,93 | 0,95 | 0,92 | 0,70 | 0,35 | 0,37 | 0,50 | 0,28 |
| 0,59 | 0,41 | 0,93 | 0,95 | 0,91 | 0,69 | 0,34 | 0,36 | 0,50 | 0,28 |
| 0,6 | 0,4 | 0,93 | 0,95 | 0,91 | 0,68 | 0,33 | 0,35 | 0,51 | 0,28 |
| 0,61 | 0,39 | 0,94 | 0,96 | 0,91 | 0,67 | 0,33 | 0,35 | 0,52 | 0,28 |
| 0,62 | 0,38 | 0,94 | 0,96 | 0,90 | 0,66 | 0,32 | 0,34 | 0,52 | 0,28 |
| 0,63 | 0,37 | 0,94 | 0,96 | 0,90 | 0,65 | 0,31 | 0,33 | 0,53 | 0,28 |
| 0,64 | 0,36 | 0,94 | 0,96 | 0,89 | 0,64 | 0,30 | 0,32 | 0,53 | 0,28 |
| 0,65 | 0,35 | 0,95 | 0,96 | 0,89 | 0,63 | 0,30 | 0,31 | 0,54 | 0,28 |
| 0,66 | 0,34 | 0,95 | 0,96 | 0,89 | 0,62 | 0,29 | 0,30 | 0,55 | 0,28 |
| 0,67 | 0,33 | 0,95 | 0,97 | 0,88 | 0,61 | 0,28 | 0,30 | 0,55 | 0,28 |
| 0,68 | 0,33 | 0,95 | 0,97 | 0,88 | 0,60 | 0,27 | 0,29 | 0,56 | 0,28 |
| 0,69 | 0,32 | 0,95 | 0,97 | 0,87 | 0,59 | 0,26 | 0,28 | 0,56 | 0,28 |
| | | | | - | | | | | · |
| 0,7 | 0,3 | 0,96 | 0,97 | 0,87 | 0,58 | 0,26 | 0,27 | 0,57 | 0,28 |
| 0,71 | 0,29 | 0,96 | 0,97 | 0,86 | 0,56 | 0,25 | 0,26 | 0,57 | 0,27 |
| 0,72 | 0,28 | 0,96 | 0,97 | 0,85 | 0,55 | 0,24 | 0,25 | 0,57 | 0,27 |
| 0,73 | 0,27 | 0,96 | 0,97 | 0,85 | 0,54 | 0,23 | 0,24 | 0,58 | 0,27 |
| 0,74 | 0,26 | 0,96 | 0,98 | 0,84 | 0,53 | 0,22 | 0,24 | 0,58 | 0,27 |
| 0,75 | 0,25 | 0,97 | 0,98 | 0,83 | 0,51 | 0,22 | 0,23 | 0,58 | 0,26 |
| 0,76 | 0,24 | 0,97 | 0,98 | 0,83 | 0,50 | 0,21 | 0,22 | 0,59 | 0,26 |
| 0,77 | 0,23 | 0,97 | 0,98 | 0,82 | 0,49 | 0,20 | 0,21 | 0,59 | 0,26 |
| 0,78 | 0,22 | 0,97 | 0,98 | 0,81 | 0,47 | 0,19 | 0,20 | 0,59 | 0,25 |
| 0,79 | 0,21 | 0,97 | 0,98 | 0,80 | 0,46 | 0,18 | 0,19 | 0,59 | 0,25 |
| 0,8 | 0,2 | 0,97 | 0,98 | 0,79 | 0,44 | 0,17 | 0,18 | 0,59 | 0,24 |
| 0,81 | 0,19 | 0,98 | 0,98 | 0,78 | 0,43 | 0,17 | 0,17 | 0,59 | 0,24 |
| 0,82 | 0,18 | 0,98 | 0,98 | 0,77 | 0,41 | 0,16 | 0,16 | 0,59 | 0,23 |
| 0,83 | 0,17 | 0,98 | 0,99 | 0,75 | 0,39 | 0,15 | 0,16 | 0,58 | 0,22 |
| 0,84 | 0,16 | 0,98 | 0,99 | 0,74 | 0,38 | 0,14 | 0,15 | 0,58 | 0,22 |
| 0,85 | 0,15 | 0,98 | 0,99 | 0,73 | 0,36 | 0,13 | 0,14 | 0,58 | 0,21 |
| 0,86 | 0,14 | 0,98 | 0,99 | 0,71 | 0,34 | 0,12 | 0,13 | 0,57 | 0,20 |
| 0,87 | 0,13 | 0,98 | 0,99 | 0,69 | 0,32 | 0,11 | 0,12 | 0,56 | 0,19 |
| 0,88 | 0,12 | 0,99 | 0,99 | 0,67 | 0,30 | 0,11 | 0,11 | 0,55 | 0,18 |
| 0,89 | 0,11 | 0,99 | 0,99 | 0,65 | 0,28 | 0,10 | 0,10 | 0,54 | 0,17 |
| 0,9 | 0,1 | 0,99 | 0,99 | 0,63 | 0,26 | 0,09 | 0,09 | 0,53 | 0,16 |
| 0,91 | 0,09 | 0,99 | 0,99 | 0,60 | 0,24 | 0,08 | 0,08 | 0,51 | 0,15 |
| 0,92 | 0,08 | 0,99 | 0,99 | 0,57 | 0,22 | 0,07 | 0,07 | 0,49 | 0,14 |
| 0,93 | 0,07 | 0,99 | 0,99 | 0,53 | 0,19 | 0,06 | 0,06 | 0,46 | 0,12 |
| 0,94 | 0,06 | 0,99 | 1,00 | 0,49 | 0,17 | 0,05 | 0,06 | 0,43 | 0,11 |
| 0,95 | 0,05 | 0,99 | 1,00 | 0,44 | 0,14 | 0,04 | 0,05 | 0,39 | 0,09 |
| 0,96 | 0,04 | 1,00 | 1,00 | 0,38 | 0,12 | 0,04 | 0,04 | 0,34 | 0,08 |
| 0,97 | 0,03 | 1,00 | 1,00 | 0,32 | 0,09 | 0,03 | 0,03 | 0,29 | 0,06 |
| 0,98 | 0,02 | 1,00 | 1,00 | 0,23 | 0,06 | 0,02 | 0,02 | 0,21 | 0,04 |
| 0,99 | 0,01 | 1,00 | 1,00 | 0,13 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,12 | 0,02 |
| 1 | 0 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

To a unique cervical cancer screening test

With high incidence and high mortality, cervical cancer is a french challenge and a global one. The major risk factor of this cancer is the viral infection by Papillomavirus. To prevent this cancer, two actions can be use: the primary prevention with vaccination and the secondary prevention with screening wich is the subject of this thesis. The ambition of this work was to evaluate HPV screening efficiency compared to cervical smear in individual and then in national screening.

For that, we selected more than 500 patients from a Toulouse gynecologist office, where HPV testing and cervical smear were done at the same time. The results of these two methods showed two areas of doubt when the results were not the same (HPV+/FCV- and HPV-/FCV+). We did not have a gold standard (biopsy) and lots of datas were not completely full, that's why we had chosen to select values from an international meta-analysis as our references. So we could compared these two screening methods in terms of sensibility, sensitivity, predictive values (positive or negative), diagnostic benefit (positive or negative), but also in terms of economic. We can conclude, in agreement of the new recommendations of the National Cancer Institute, that HPV test is a better medical and economic alternative than smear cervical in cervical cancer screening. To improve the extension of screening of this cancer, as it was done for colon cancer, a self-screening seems to be the best solution; moreover the number of French gynecologists would fall down in the next few years and this could make bigger the problematic of medical deserts.

Vers un seul test de dépistage du cancer du col de l'utérus

De par son incidence et sa mortalité, le cancer du col de l'utérus représente un défi à la fois français et mondial. Le facteur de risque majeur de ce cancer est l'infection virale par les Papillomavirus. Les actions mises en place pour prévenir ce cancer sont la prévention primaire avec la vaccination et la prévention secondaire avec le dépistage, qui fait l'objet de ce sujet de thèse. L'objectif principal de ce travail a consisté à évaluer l'efficacité du test HPV par rapport au frottis cervico-vaginal en dépistage individuel puis au niveau national.

Pour cela, nous avons sélectionné plus de 500 patientes d'un cabinet gynécologique de la région toulousaine où le test HPV et le frottis avaient été réalisés simultanément chez les patientes volontaires. Les résultats des deux méthodes ont permis d'obtenir deux zones d'incertitude lorsque les résultats n'étaient pas identiques (HPV+/FCV- et HPV-/FCV+). N'ayant pas de gold standard (biopsie) et de nombreux biais étant présents, nous avons choisi de prendre comme référence les valeurs retenues dans la méta-analyse de l'Institut National du Cancer (2016). Ainsi, nous avons pu comparer les deux méthodes de dépistage en termes de sensibilité, de spécificité, de valeurs prédictives (positive et négative), de gains diagnostiques (positif et négatif) mais également en termes médico-économique. Nos résultats nous permettent de conclure, en accord avec les nouvelles recommandations de l'Institut National du Cancer, à la supériorité tant dans l'amélioration de la qualité des soins qu'en gain financier du test HPV par rapport au frottis cervico-vaginal.

Pour optimiser la couverture de dépistage de ce cancer, de la même manière que cela est fait pour le cancer du côlon, un test d'auto-dépistage semble représenter la solution la plus adaptée, d'autant plus que le nombre de gynécologues en France devrait chuter fortement dans les prochaines années aggravant ainsi la problématique des déserts médicaux.

Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative: THESE DE PHARMACIE

MOTS CLES: Cancer du col de l'utérus - Dépistage - Frottis - Test HPV

CAZAL Julie

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

35 Chemin des maraîchers

31062 TOULOUSE CEDEX