



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Place du test HPV réalisé 3 mois après conisation dans le pronostic
d'évolutivité des lésions de haut grade au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 07 Octobre 2020 à 16h
au Pôle Formation
par **Clémence DOMONT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier HOBER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Hortense BAFFET

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LEXIQUE

AIS : adénocarcinome *in situ*

ASC-H : atypical squamous cells that cannot exclude HSIL (cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée)

BG : bas grade

CIN : cervical intraepithelial neoplasia (néoplasie intra-épithéliale du col)

CO : cut-off (seuil de détection)

CRIC : Centre International de recherche sur le cancer

FCV : frottis cervico-vaginal

HAS : Haute Autorité de Santé

HC2 : Hybrid Capture 2

HG : haut grade

HPV : human papilloma virus

HR : hazard ratio

HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

INCa : Institut national du cancer

LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade)

LIEBG : lésion intra-épithéliale de bas grade

LIEHG : lésion intra-épithéliale de haut grade

OR : odds ratio

PCR : polymerase chain reaction

RLU : relative light unit (unité de lumière relative)

RR : risque relatif

SFCPCV : Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

TABLE DES MATIERES

RESUME	7
INTRODUCTION	8
1. Généralités sur le cancer du col de l'utérus et des lésions de haut grade	8
a. Epidémiologie	8
i. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	8
ii. Epidémiologie de l'infection à HPV et des lésions de haut grade	8
b. Histoire naturelle des dysplasies et cancer du col	9
i. Human papillomavirus.....	9
1. Structure	9
2. Classification.....	11
3. Mécanismes d'infection, création des dysplasies et leurs évolutivités	12
2. Prise en charge des LIEHG	15
3. Test HPV et sa place dans le suivi post-traitement des LIEHG	16
a. Principe des tests.....	16
i. Hybridation liquide avec amplification de signal.....	16
ii. Amplification de cible	17
b. Place du test HPV dans le dépistage primaire	19
c. Place du test HPV dans le suivi post-thérapeutique.....	20
i. Risque de récurrence post-traitement.....	20
ii. Performance du test HPV après traitement d'une LIEHG	21
1. Par rapport à la cytologie	21
2. En association avec la cytologie	21
iii. Recommandations sur la réalisation du test HPV dans le suivi post- thérapeutique.....	24
4. Diagnostic des récurrences de LIEHG post-thérapeutique et facteurs de risque de récurrence	29
a. Diagnostic de récurrence	29
b. Facteurs de risque de récurrence après conisation	29
5. Suivi post-thérapeutique au CHU de Lille	30
MATERIEL ET METHODE	31
1. Type d'étude	31
2. Population	31
3. Conisation	32
4. Suivi habituel au CHU de Lille.....	32

5. Test HPV.....	33
6. Analyses statistiques.....	34
RESULTATS	36
1. Description	36
a. Description de la population.....	36
b. Description des examens.....	38
c. Taux de récurrence.....	40
2. Analyses statistiques.....	43
a. Test HPV.....	43
i. Prédicteur d'anomalies cytologiques	43
b. Marges d'exérèse.....	46
c. Facteurs associés	47
DISCUSSION	50
1. Place du test HPV en post conisation	50
a. Prédicteur d'anomalies cytologiques et histologiques	50
b. Délai de réalisation du test HPV	51
c. Performance en fonction des marges de conisation	53
2. Marges d'exérèse.....	53
3. Facteurs de risque de récurrence	55
a. Taille de la pièce de conisation	55
i. En fonction du risque de récurrence	56
ii. Selon la réalisation d'une colposcopie	56
iii. Risque obstétrical	56
b. Antécédent de traitement.....	57
c. Statut ménopausique et âge	58
d. Contraception orale.....	58
e. Parité.....	59
f. Tabagisme	59
4. Limites de l'étude	59
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	62

RESUME

CONTEXTE – En France, la prévalence du cancer du col de l'utérus diminue grâce au programme de dépistage permettant la détection de lésions à un stade précoce, particulièrement des lésions intra-épithéliales de haut grade (LIEHG). La découverte d'une LIEHG (CIN 2 et/ou CIN 3) nécessite alors le plus souvent une prise en charge par conisation. De nouvelles recommandations ont été publiées par l'INCa en 2019 sur le suivi post-thérapeutique de ces lésions. Un test HPV est réalisé à 6 mois de la conisation quel que soit le statut des marges. Au CHU de Lille, nous réalisons depuis longtemps un test HPV, un FCV et une colposcopie 3 à 6 mois après la chirurgie. Le but de notre étude est d'évaluer la place du test HPV réalisé 3 mois après conisation pour LIEHG.

METHODE – Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique sur 126 patientes ayant été traitées par conisation pour LIEHG au CHU de Lille. Nous avons étudié les performances du test HPV réalisé à 3 mois de la conisation afin de détecter la persistance/récidive de lésions intra-épithéliales ainsi que les éventuels facteurs de risque de récurrence.

RESULTAT – Un test HPV positif réalisé à 3 mois de la conisation est associé à la présence d'anomalies cytologiques à M3 et M9 post opératoires ($p < 0,0001$) et d'anomalies histologiques ($p < 0,0001$). Les sensibilités et les VPN du test HPV étaient très bonnes pour le dépistage des anomalies histologiques (BG et HG), respectivement de 80% et de 96,6%, et excellentes (100%) pour le diagnostic histologique de HG. La sensibilité était de 71% et la VPN de 93% pour le dépistage d'anomalies cytologiques à M3. Les marges de conisation non saines sont associées au test HPV positif ($p = 0,0014$), à la présence d'anomalies cytologiques à M3 ($p = 0,0009$) et d'anomalies histologiques ($p = 0,0036$). Cependant, elles ne sont pas associées au risque de FCV pathologique à M9 ($p = 0,0953$). Le volume de la pièce d'exérèse n'est pas associé à la présence d'anomalies cytologiques ou à un test HPV positif en post-thérapeutique. L'âge, l'antécédent de pathologie cervicale, le tabagisme, la ménopause, la contraception hormonale ne sont pas associés au risque de récurrence.

CONCLUSION – Le test HPV réalisé à 3 mois de la conisation est prédictif d'anomalies cytologiques et histologiques en post opératoire. Les marges d'exérèse non saines sont un facteur de risque puissant d'avoir, à la fois un test HPV positif à 3 mois de la conisation signant la persistance de l'infection HPV, et aussi des anomalies cytologiques et histologiques. Le volume de la pièce de conisation n'influençant pas le risque d'avoir un test HPV positif et un FCV pathologique à M3, il paraît indispensable de réduire la taille du conisat pour limiter le risque obstétrical.

INTRODUCTION

1. Généralités sur le cancer du col de l'utérus et des lésions de haut grade

a. Epidémiologie

i. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent et le quatrième cancer le plus meurtrier chez la femme dans le monde en 2018 (1).

En France, il s'agit du douzième cancer le plus fréquent et de la douzième cause de mortalité par cancer chez la femme. Il est responsable de 2 920 nouveaux cas et de 1 120 décès par an en France (2).

Dans les pays développés comme la France, l'incidence et la mortalité dues au cancer du col de l'utérus ont été diminuées de plus de moitié ces 30 dernières années, ceci grâce à la mise en place de la prévention primaire et secondaire (3).

Le cancer du col est d'évolution lente. Il met en moyenne plus de 10 ans à se développer depuis la primo-infection à HPV jusqu'à l'apparition des différentes lésions dysplasiques et du cancer invasif (4).

Dans 90% des cas il s'agit d'un carcinome épidermoïde (malpighien) et dans 10% des cas d'un adénocarcinome (5).

ii. Epidémiologie de l'infection à HPV et des lésions de haut grade

La prévalence de l'infection à HPV atteint un pic entre 20 et 25 ans. Dans la plupart des cas il s'agit d'une infection transitoire, avec environ 90% d'élimination spontanée du virus en 2 ans. En cas d'infection persistante, la patiente est exposée à un risque de développer une lésion intra-épithéliale cervicale (6).

Les données épidémiologiques suggèrent une augmentation de la prévalence et de l'incidence des lésions dysplasiques ainsi qu'une diminution de la moyenne d'âge des patientes atteintes (7). La prévalence est maximale entre l'âge de 30 et 44 ans (8). On estime que l'incidence de ces lésions est passée de 26,1/100 000 en 2000 à 30,1/100 000 en 2009 soit une augmentation de 2% par an (9,10). En France, l'incidence des lésions de haut grade est encore mal connue (4). Néanmoins, plus de 36 500 conisations et plus de 15 000 exérèses au laser ont été comptabilisées en 2013 pour le traitement de lésions intra-épithéliales tous grades confondus. De plus, 34 000 femmes ont été hospitalisées pour un diagnostic de néoplasie intra-épithéliale ; 74.5% présentaient une LIEHG (11).

b. Histoire naturelle des dysplasies et cancer du col

i. Human papillomavirus

Les lésions dysplasiques et le cancer du col de l'utérus sont attribuables à une infection persistante à l'HPV. C'est un élément nécessaire mais non suffisant à l'apparition d'une lésion néoplasique. Les HPV à haut risque sont la cause de quasiment tous les cancers du col de l'utérus puisque détectés dans plus de 99% des cas (11).

1. Structure

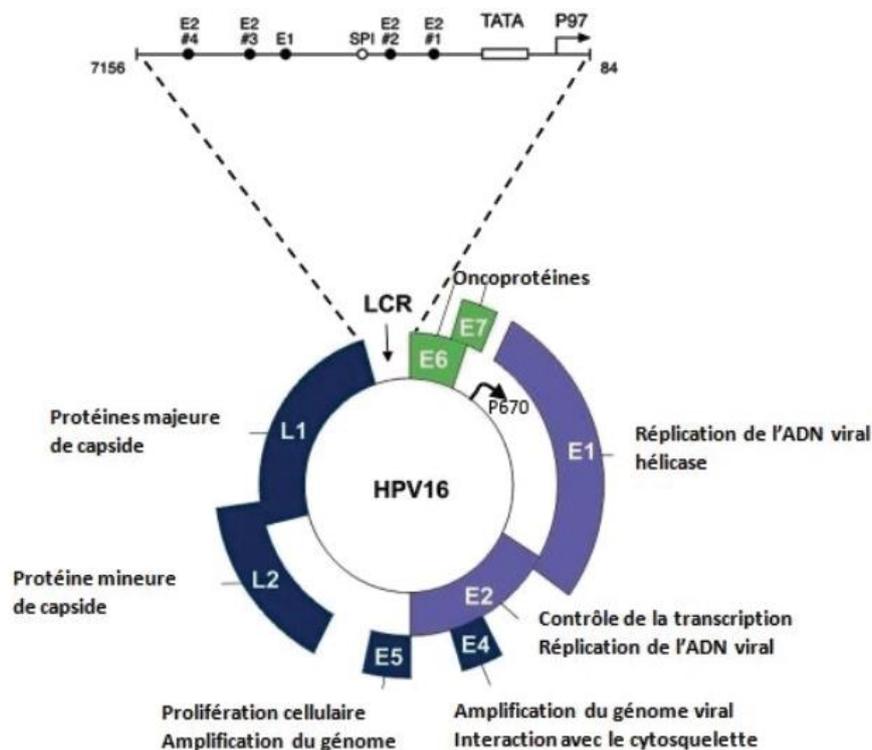
Ce sont des virus nus (non enveloppés). Ils sont très résistants dans le milieu extérieur, ce qui facilite leur transmission. Leur génome est composé d'un ADN circulaire double brin, d'environ 8 000 paires de nucléotides, dont un seul brin est codant.

Les HPV ont tous la même organisation génétique et sont divisés en 3 régions (12) :

- la région E (early) codant pour les protéines précoces, non structurales, mises en jeu dans :

- l'interaction avec la cellule hôte (E5-E6-E7) et participant au processus oncogène,
- la réplication du génome viral (E1-E2), la régulation de la transcription (E2) et la ségrégation de l'ADN viral dans les cellules en division (E2),
- la maturation et le relargage des particules virales (E4), la stimulation de la prolifération cellulaire (E5) ;
- la région L (late) codant pour les protéines tardives de la capside virale (L1-L2) ;
- la région LCR (long control region) contrôlant l'expression et la réplication du génome viral.

Organisation du génome de l'HPV 16



M. Naspetti et S. Beaudin

2. Classification

Les papillomavirus appartiennent à la famille de Papillomaviridae. Chaque papillomavirus infecte une espèce hôte spécifique, ainsi les Human PapillomaVirus (HPV) infectent uniquement l'homme (13,14). Plus de 200 HPV infectent les épithéliums cutanés, cependant on dénombre environ 40 types d'HPV pouvant infecter les épithéliums muqueux dont ceux de la sphère génitale féminine.

Les premières classifications répartissent les HPV en différentes catégories selon leur association au risque de transformation cancéreuse : les HPV à bas risque, les HPV à haut risque et les HPV à risque intermédiaire (15). Les HPV à bas risque, comme les HPV 6 et 11, peuvent induire des lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les HPV à haut risque sont à l'origine des lésions dysplasiques et éventuellement de cancer. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de plus de 2 tiers des cancers du col (16–18). L'HPV 16 est le génotype le plus lié à la rapidité d'invasion des cellules du col de l'utérus et est, à lui seul, la cause de plus de la moitié des cancers du col de l'utérus dans le monde (19,20).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) publie une nouvelle classification, non superposable aux classifications précédentes (15). Il distingue 3 groupes : les HPV oncogènes, les HPV probablement ou possiblement oncogènes et les HPV non classables pour leur potentiel oncogène.

Classification des HPV muqueux selon leur risque oncogène

Classification CRIC	Niveau de risque épidémiologique	Génotypes HPV muqueux
Groupe 1 (oncogènes)	HPV à haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Groupe 2A (probablement oncogènes)	HPV à haut risque	68
Groupe 2B (possiblement oncogènes)	HPV à risque intermédiaire	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97
Groupe 3 (non classable selon leur potentiel oncogène)	HPV à bas risque	6, 11

3. Mécanismes d'infection, création des dysplasies et leurs évolutivités

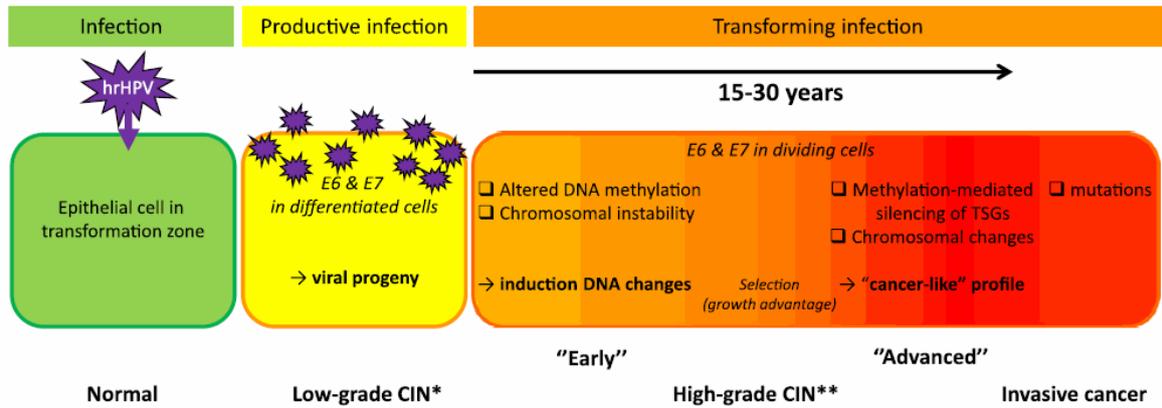
L'infection de la sphère génitale par HPV se transmet habituellement lors d'un rapport sexuel mais elle peut aussi se transmettre par voie cutanée. Les cellules cibles des HPV sont les cellules malpighiennes ou les cellules glandulaires du col de l'utérus. Les néoplasies intra-épithéliales affectent le plus souvent l'épithélium malpighien et se développent à partir de la jonction cylindro-malpighienne, zone de fragilité des épithéliums cervicaux (7).

Comme tous les virus, les HPV sont obligatoirement intracellulaires. Ils doivent libérer leur génome et leurs protéines accessoires dans la cellule hôte. Ils pourront ensuite se répliquer en utilisant la machinerie enzymatique de celle-ci.

Il existe 3 sortes d'infections en fonction de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées : l'infection latente, l'infection productive et l'infection transformante (5).

- L'infection latente est définie comme la pénétration du virus dans les cellules basales principalement sans expression de ses gènes, que ce soit dans les cellules superficielles ou basales, et sans induire d'anomalie morphologique de l'épithélium.
- L'infection productive est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs (L1 et L2) dans les cellules superficielles de l'épithélium et se traduit histologiquement par la présence de lésions de bas grade (condylomes plans/CIN 1). L'épithélium malpighien présente alors des anomalies architecturales et cytologiques dans son tiers inférieur (21). A ces stades, il existe de bonnes chances de régression spontanée de l'infection et des lésions de l'ordre de 77 à 80,1% à 2 ans (16,22).
- L'infection transformante est déterminée par l'expression des gènes viraux précoces (E6 et E7) dans les couches basales et se traduit histologiquement par des lésions de haut grade (CIN 2 et 3). Les anomalies architecturales et cytologiques sont comprises, dans ce cas, entre le tiers et les 2 tiers de la hauteur de l'épithélium (CIN 2) voire la totalité de la hauteur de l'épithélium (CIN 3). Pour ces lésions, le potentiel de régression est plus faible, et le risque de progression vers une lésion cancéreuse plus important, du fait de l'accumulation de modifications de l'ADN induites par l'HPV (23). Selon l'INCa, les lésions de type CIN 2 à 2/3 ont un pourcentage de régression de 50% à 1 an. Les lésions de type CIN 3 ont un taux de régression de 1,3% à 2 mois et de progression de 1,8% à 4 semaines (22).

Schéma représentant la carcinogénèse cervicale médiée par l'HPV

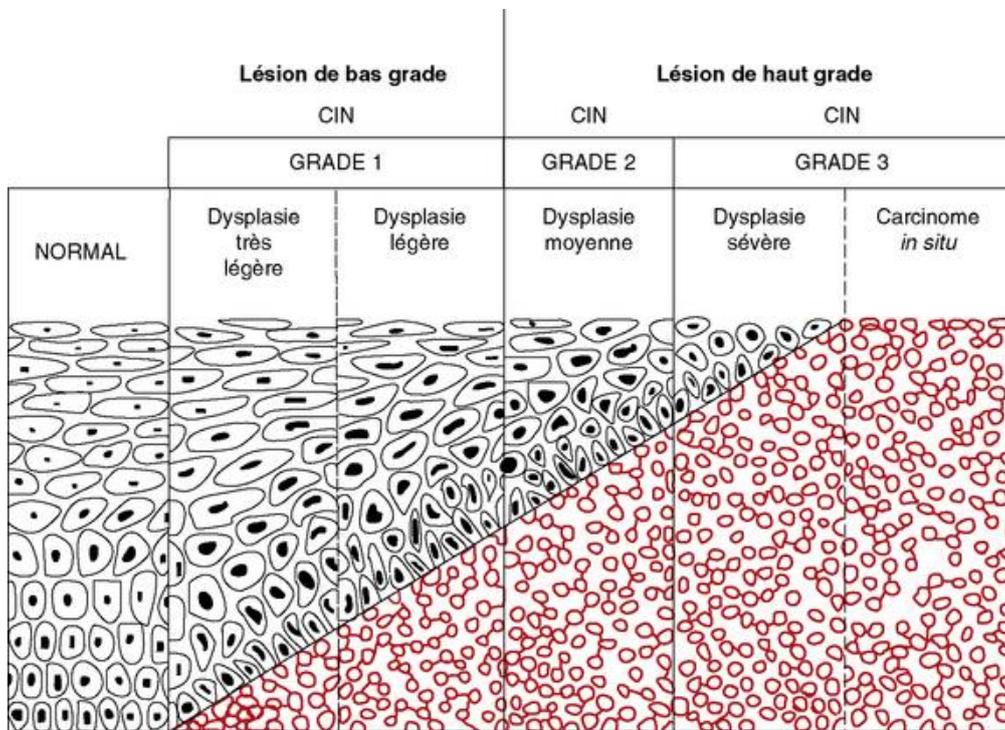


* CIN1 & subset CIN2: Productive CIN
 ** Subset CIN2 & CIN3: Transforming CIN

Saskia M. Wilting, Renske D.M. Steenbergen.

Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia

Classification des lésions intra-épithéliales du col



clemedicine.com/7-cancer-du-col/

2. Prise en charge des LIEHG

Etant donné le risque d'évolutivité, il est recommandé de traiter les LIEHG dès le diagnostic établi (14,22). Le choix de la méthode thérapeutique dépend des données de la colposcopie. Si la colposcopie est satisfaisante, une électrorésection à l'anse diathermique (ERAD) sous contrôle colposcopique est recommandée.

L'ERAD est la technique préconisée car elle est simple, peu coûteuse et permet une analyse histologique de la pièce. Le statut des marges de conisation est un élément clé du succès thérapeutique.

Les risques obstétricaux liés au geste d'exérèse sont l'accouchement prématuré, le petit poids de naissance et l'augmentation de la mortalité périnatale. Selon la méta-analyse de Kyrgiou et al., le risque relatif d'accouchement prématuré avant 37 SA est de 1,87 (24). La morbidité obstétricale dépend du volume et de la profondeur de la pièce du cône. En effet, plus la hauteur du cône est élevée, plus le risque d'accouchement prématuré augmente (24). Il est donc recommandé de réaliser la conisation sous contrôle colposcopique afin de réduire les dimensions de la pièce opératoire et donc de diminuer l'impact obstétrical sans pour autant compromettre la qualité de l'exérèse.

Si la lésion ne présente aucun signe d'invasion à l'examen colposcopique, qu'elle est peu étendue et que la jonction pavimento-cylindrique est visualisée dans sa totalité, une destruction ou une abstention-surveillance peut être proposée chez la femme de moins de 30 ans, acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie +/- biopsie(s) tous les 6 mois pendant 2 ans maximum). Il ne s'agit pas d'une recommandation mais d'une option.

Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), il est recommandé de faire une exérèse haute plus ou moins associée à un curetage endocervical. L'hystérectomie n'est pas recommandée.

3. Test HPV et sa place dans le suivi post-traitement des LIEHG

a. Principe des tests

Le test HPV est une méthode de détection de l'ADN ou de l'ARNm HPV. Les tests disponibles utilisent des formats de détection variables (détection combinée de plusieurs HPV sans identification du génotype, génotypage partiel, génotypage complet). Ils mettent en œuvre des méthodes de détection/révélation très variables (amplification de cible, amplification de signal, hybridation inverse). Les 2 approches utilisées en pratique courante sont l'amplification de signal et l'amplification de cible (12,25). L'hybridation in situ effectuée sur les cellules ou sur le tissu présente une excellente spécificité mais sa sensibilité clinique reste insuffisante, c'est pourquoi elle n'est plus utilisée en pratique.

i. Hybridation liquide avec amplification de signal

La première trousse mise sur le marché est la trousse Hybrid Capture 2. L'échantillon du col est lysé et l'ADN est dénaturé à l'aide d'une solution basique. Des sondes ARN sont ajoutées à l'échantillon pour détecter la présence de l'ADN viral et former des hybrides HPV ADN-ARN. L'analyse porte sur les 13 HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) car ce sont ceux les plus fréquemment retrouvés dans le cancer du col de l'utérus.

Les hybrides formés sont ensuite capturés par des anticorps anti-hybrides et sont immobilisés (12). Après lavages, chaque hybride retenu est mis en évidence par les

anticorps anti-hybrides couplés à plusieurs molécules de l'enzyme phosphatase alcaline qui permet une amplification du signal. On ajoute à l'enzyme un substrat chimioluminescent qui conduit à l'émission d'une lumière évaluée par un luminomètre. La mesure est exprimée en unités de lumière relative (relative light unit RLU). Un calibrateur interne définit le seuil de détection (cut-off ; CO). Les échantillons sont comparés au calibrateur et sont considérés comme :

- positifs si le ratio RLU/CO est supérieur ou égal à 1
- négatifs si le ratio RLU/CO est strictement inférieur à 1.

L'inconvénient de l'Hybrid Capture 2 est son incapacité à différencier plusieurs types d'HPV lors d'une infection multiple.

ii. Amplification de cible

La technique d'amplification de cible consiste en une amplification sélective de l'ADN viral et augmente de façon exponentielle la séquence virale. La technique la plus fréquemment utilisée est la polymérase chain reaction (PCR). Cette technique nécessite une extraction et une purification de l'ADN au préalable. Elle utilise des amorces qui ciblent une séquence hautement conservée du gène L1 et elle est potentiellement capable de détecter tous les HPV muqueux mais ceci sans distinction de génotype. Plusieurs PCR ont été développées avec des amorces consensus GP5/6 et sa version étendue GP5+/6+, ainsi qu'avec des amorces dégénérées MY09/11 et sa version modifiée PGMY09/11 (12).

Des techniques de génotypage ont été développées à partir des produits de PCR. Il s'agit le plus fréquemment de techniques d'hybridation inverse consistant à déposer les produits de PCR sur des sondes spécifiques. La détection est obtenue par des

réactions chromogéniques ou par fluorescence. L'interprétation des résultats peut être visuelle ou automatisée par un scanner ou encore par cytométrie en flux.

De nouvelles technologies basées sur la PCR quantitative (qPCR) en temps réel ont été développées. Cette dernière est basée sur l'utilisation de sondes fluorescentes et permet de détecter en temps réel la synthèse des amplimères de chaque cycle de PCR. L'utilisation de sondes spécifiques couplées à différents fluorophores permet l'identification de types particuliers comme les génotypes 16 et 18. Plusieurs trousseaux commerciales ont été validés sur le principe de détection séparée des génotypes 16 et 18 : cobas® 4800 HPV Test, Real Time HR HPV, GeniID Real-Time HPV assay® et Xpert® HPV.

Les techniques de qPCR permettent la quantification du nombre de copies d'ADN cible et la mesure de la charge virale. Cependant, cette dernière n'est pas utilisée en pratique courante car la standardisation des seuils n'est pas encore définie.

Des tests basés sur la détection de l'ARN viral ont été développés pour la détection des oncoprotéines virales. En effet, comme expliqué précédemment, c'est l'expression des oncogènes E6 et E7 qui est nécessaire au processus de carcinogénèse. Ces tests sont très performants dans le dépistage des lésions de haut grade.

Les performances des tests basés sur la PCR dépendent de plusieurs conditions, telles que les procédures d'extraction de l'ADN, les différences dans les méthodes d'échantillonnage et le transport/stockage des échantillons, et surtout l'utilisation de différentes polymérases pour les réactions de PCR (26).

b. Place du test HPV dans le dépistage primaire

L'objectif principal du test HPV dans le cadre du dépistage est la détection d'infections susceptibles de développer des lésions dysplasiques. D'après le rapport de l'INCa publié en juillet 2019, le dépistage par test HPV permet une diminution de l'incidence des cancers invasifs plus importante que le dépistage par examen cytologique (27). En 2014, Ronco et al. ont publié une méta-analyse de 4 essais randomisés contrôlés européens, visant à évaluer la place de la cytologie versus le test HPV pour le dépistage de lésions cancéreuses. Les 176 464 patientes ont été suivies en moyenne 6,5 ans. Dans cette étude, la protection conférée par le test HPV contre le cancer du col invasif était 60 à 70% plus élevée que celle procurée par la cytologie (28). C'est pourquoi le test HPV est recommandé et remboursé dans le dépistage des femmes âgées de plus de 30 ans, selon les recommandations de l'HAS 2019.

Pour obtenir un dépistage efficace, il est nécessaire d'obtenir un équilibre entre une excellente sensibilité clinique et une bonne spécificité du test car il faut éviter au maximum le risque de faux négatifs. Cependant, une faible augmentation de la sensibilité peut augmenter de façon significative le nombre de faux positifs.

Pour chaque test HPV, des critères de qualité sont requis pour le dépistage (29) :

- La sensibilité du test pour le dépistage des CIN 2+ doit être au minimum égale à 90% de celle du test Hybrid Capture 2 qui atteint 94,6% à 97,7%. Elle doit être évaluée sur au moins 60 prélèvements déjà typés par un test validé et associés à un diagnostic histologique de CIN 2+.
- La spécificité du test pour le dépistage des CIN 2+ doit être au minimum de 98 % de celle du test HC2 qui atteint 90,7% à 94,1%. Elle doit être évaluée sur au

moins 800 prélèvements déjà typés par un test validé et ne présentant pas de diagnostic histologique de CIN 2+.

- L'évaluation de la reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être menée sur 500 prélèvements dont un tiers doit avoir été testé HPV positif par un test validé, avec un pourcentage de concordance supérieur ou égal à 87%.

Une liste des troussees validées dans le cadre du dépistage est disponible sur le site du Centre national de référence des papillomavirus humains (30).

c. Place du test HPV dans le suivi post-thérapeutique

i. Risque de récurrence post-traitement

Les femmes ayant subi une conisation sont plus susceptibles de développer un cancer du col de l'utérus, comme le montrent Sand et al. dans une étude danoise publiée en 2017. Ce surrisque de cancer est maximal pendant les 2 années suivant le traitement et persiste 25 ans après la conisation avec un HR à 2,56 (31).

Toutes les études s'accordent à dire que le principal facteur de risque de récurrence est la persistance d'un type d'HPV à haut risque (32), en particulier le génotype 16 ou le même génotype qu'en pré-conisation (33). Il paraît donc intéressant de dépister la persistance de l'HPV après traitement d'une dysplasie de HG.

Heymans et al., (34) dans une étude rétrospective, comparent le test HPV au génotypage HPV et trouvent une sensibilité identique mais une meilleure spécificité en cas de génotypage. L'INCa recommande la réalisation d'un test HPV et non d'un génotypage, probablement parce que les sensibilités sont similaires.

ii. Performance du test HPV après traitement d'une LIEHG

1. Par rapport à la cytologie

Dans une méta-analyse de 15 études, Arbyn et al. (35) comparent la performance du test HPV avec celle de la cytologie dans le cadre du suivi post-thérapeutique pour LIEHG. Le test HPV a une excellente sensibilité (93%) et il est plus sensible que la cytologie (ratio de 1,25 ; IC95% : 1,15-1,36). Mais il n'y a pas de différence significative concernant la spécificité : 81% pour le test HPV versus 84% pour la cytologie (ratio de 0,97 ; IC95% : 0,93-1,02). De plus, la réalisation concomitante des 2 tests n'augmente pas la sensibilité et diminue la spécificité en comparaison au test HPV réalisé seul.

Une revue de littérature de Kocken et al., à partir de 7 études prospectives et 1 étude cas-témoin réalisées entre 2003 et 2011, s'est intéressée aux données de la cytologie, du test HPV et de l'association de ces 2 tests lors de la surveillance post conisation (36). Les auteurs démontrent que le test HPV a une meilleure sensibilité que la cytologie (sensibilité relative 1,15 ; IC95% 1,06–1,25 (p=0,001)) sans pour autant présenter une moins bonne spécificité (spécificité relative 0,95; 0,88–1,02 (p=0,13)). Ils suggèrent donc que le test HPV soit inclus dans le suivi à 6 mois.

2. En association avec la cytologie

Dans l'étude de Kocken et al. citée ci-dessus, la sensibilité du cotesting (test HPV + cytologie) est légèrement meilleure (95%), ce qui est intéressant chez les femmes à haut risque de récurrence. Néanmoins la spécificité y est plus faible (67%) (36).

Dans l'étude prospective de Gosvig et al., la sensibilité du cotesting était identique à la sensibilité du test HPV seul pour le dépistage d'une récurrence de LIEHG mais la spécificité était diminuée (37).

Asciutto et al. se sont intéressés à l'association du test HPV et de la cytologie dans le suivi post conisation (38). Les 260 patientes étaient revues 6 mois après la conisation

DOMONT Clémence

et bénéficiaient des 2 tests. Le cotesting avait une sensibilité de 95,2% et une spécificité de 78,6% pour la détection d'anomalies cytologiques en post conisation.

Les sensibilités du cotesting et du test HPV seul sont donc globalement similaires, ceci explique pourquoi les nouvelles recommandations de l'INCa indiquent la réalisation d'un test HPV seul en post conisation.

Performances diagnostiques du test HPV et/ou de la cytologie réalisés après conisation

Nom de l'étude	Type d'étude	Effectif	Lésion initiale	Délai	Test utilisé	Se	Sp	VPP	VPN
Arbyn et al.	Méta-analyse	15 études	Haut grade	3 à 9 mois	Test HPV	93 (85–97)	81 (74–86)	-	-
					Cytologie	72 (66–78)	84 (80–87)	-	-
Kocken et al.	Méta-analyse	1513	Haut grade	6 mois	Test HPV	92 (87-96)	76 (67-84)	-	-
					Cytologie	79 (72-85)	81 (74-86)	-	-
					Test HPV + cytologie	95 (91-98)	67 (60-74)	-	-
Gosvig et al.	Prospective	588	Haut grade	4-6 mois	Test HPV	95,2 (76,2-99,9)	82,4 (79-85,4)	16,7 (10,5-24,6)	99,8 (98,8-100)
					Cytologie	81 (58,1-94,6)	85,2 (82-88)	16,8 (10,1-25,6)	99,2 (97,9-99,8)
					Test HPV + cytologie	95,2 (76,2-99,9)	73,2 (69,3-76,8)	11,6 (7,3–17,4)	99,8 (98,7-100)
Asciutto et al.	Prospective	260	Anomalies cytologiques	6 mois	Test HPV + cytologie	95,2 (90-100)	78,6 (73-85)	-	99,2 (97,2-100)
Alonso et al.	Prospective	203	CIN 2-3	6-12 mois	Test HPV	97,2 (94,9-99,5)	81,4 (76,0-86,8)	53 (46,1-59,9)	99,3 (98,2-100)
					Cytologie	83,3 (78,2-88,4)	92,2 (88,5-95,9)	69,8 (63,5-76,1)	96,3 (93,7-98,9)
					Test HPV + cytologie	100	76,6 (70,8-82,4)	48 (41,1-54,9)	100
Lin et al.	Prospective	75	CIN 3	3 à 6 semaines	Test HPV	100	47,9	51,9	100

En conséquence, le test HPV, réalisé en moyenne dans les études entre 3 et 12 mois, a une bonne sensibilité, est plus sensible que le frottis pour détecter une récurrence de LIEHG et a aussi une excellente VPN (proche de 99%), ce qui signifie que si le test HPV est négatif alors on peut éliminer de façon quasi certaine une lésion. Une des explications de la différence de sensibilité est que le col utérin en post opératoire est inflammatoire et subit des remaniements cicatriciels qui peuvent perturber l'interprétation du FCV et de la colposcopie. Cependant, le test HPV a une mauvaise VPP (16-50%). Un test positif ne signifie pas forcément qu'il y ait une lésion et des examens complémentaires (colposcopie) sont donc nécessaires afin d'infirmier ou confirmer le diagnostic de récurrence.

iii. Recommandations sur la réalisation du test HPV dans le suivi post-thérapeutique

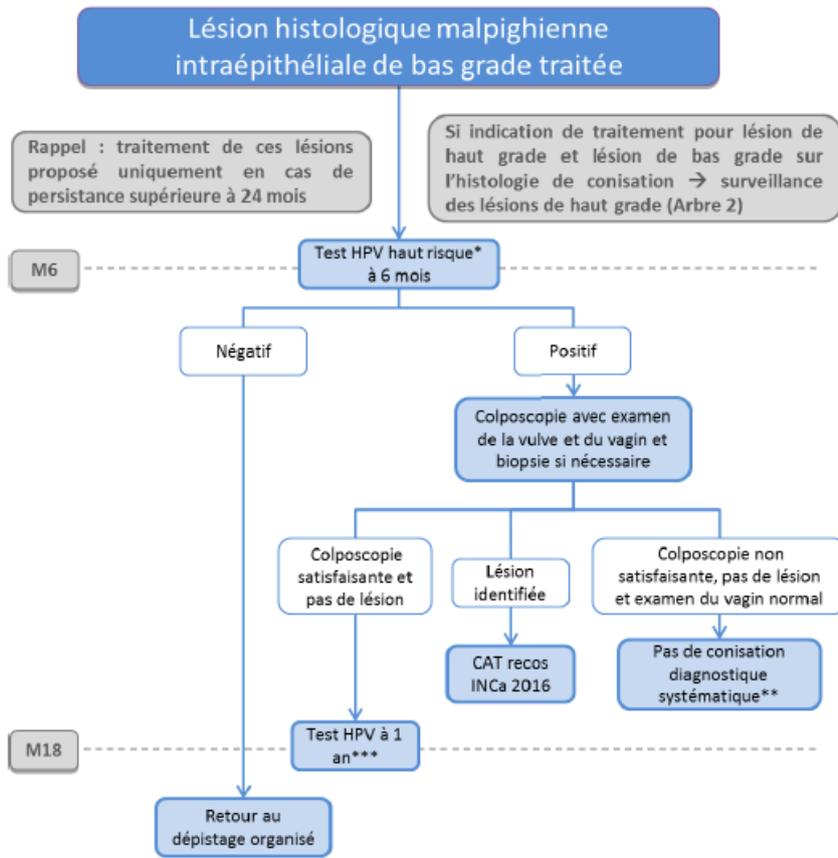
The European Society of Gynecological Oncology, the European Society for Radiotherapy and Oncology et the European Society of Pathology ont publié en mai 2019 des recommandations pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus (39). Pour les patientes ayant eu un traitement épargnant la fertilité, ils préconisent une surveillance rapprochée par un spécialiste. Le suivi doit comprendre la réalisation d'un test HPV associé ou non à un examen cytologique. La colposcopie doit être réalisée par un colposcopiste expérimenté mais reste une option. Le suivi doit avoir lieu tous les 3-4 mois les 2 premières années puis tous les 6-12 mois les 3 années suivantes. Puis les patientes peuvent retourner au programme de dépistage de la population générale ou bénéficier d'un suivi individualisé en fonction des facteurs de risque de récurrence (grade C). Si le test HPV à haut risque est négatif à 6, 12 et 24 mois, le suivi peut être plus espacé et un test HPV est à réaliser tous les 3 à 5 ans (grade C).

En septembre 2019, l'INCa publie de nouvelles recommandations pour le suivi des lésions intra-épithéliales après la réalisation d'une conisation (40). Quelle que soit l'indication de la conisation, un test HPV est à réaliser 6 mois après le traitement. Les nouvelles recommandations sont détaillées ci-dessous.

Dans le cas d'une conisation réalisée pour LIEBG persistante au-delà de 2 ans :

- si le test HPV est négatif alors un retour au dépistage organisé est recommandé, c'est-à-dire un test HPV tous les 5 ans ;
- si le test HPV est positif, la réalisation d'une colposcopie avec examen de la vulve et du vagin est recommandée.
 - Si la colposcopie est satisfaisante et ne met pas de lésion en évidence, un test HPV est à réaliser 1 an plus tard.
 - Si la colposcopie met en évidence une lésion, il est possible de se référer aux recommandations de l'INCa de 2016.
 - Si la colposcopie est non satisfaisante et ne met pas de lésion en évidence, aucune attitude n'est recommandée ; il est possible d'effectuer une conisation diagnostique, une nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, une cytologie, un curetage de l'endocol ou encore un test HPV.

Arbre décisionnel : Surveillance des patientes traitées pour une LIEBG



CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

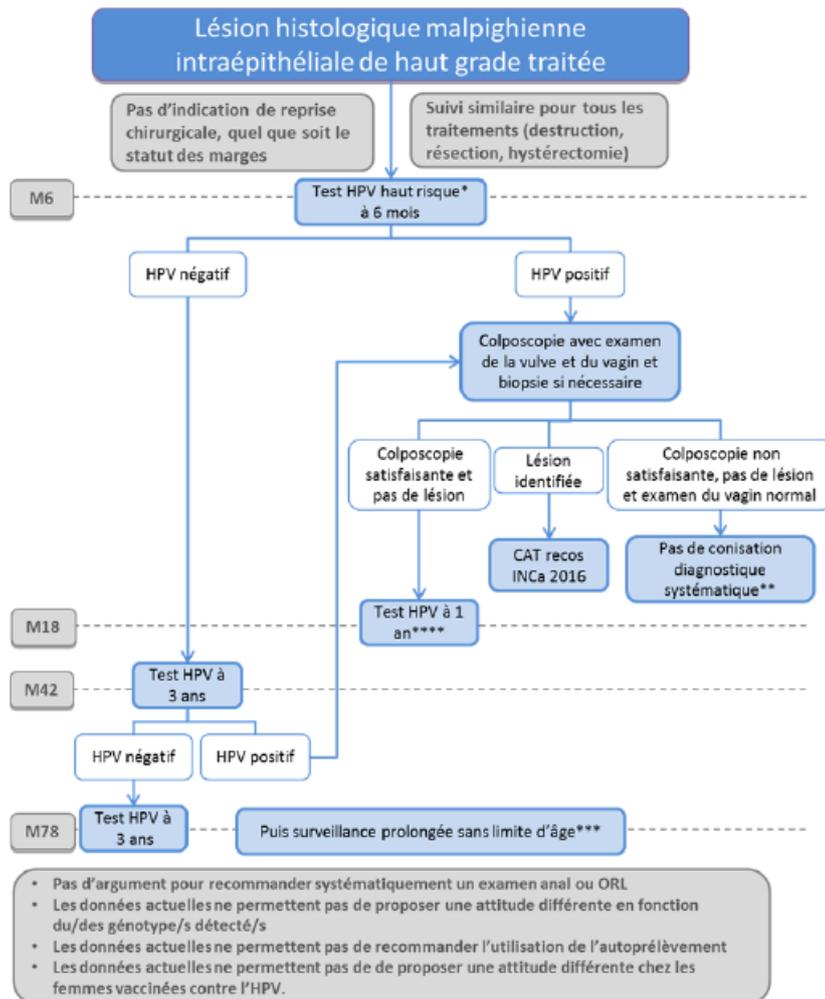
Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus / Thésaurus, septembre 2019.

Dans le cas d'une conisation réalisée pour LIEHG, un test HPV est à réaliser à 6 mois quel que soit le statut des marges de conisation :

- si le test HPV est négatif, il doit être renouvelé à 3 ans. S'il est de nouveau négatif, il est recommandé de le renouveler 3 ans plus tard. Si le test est cette fois positif, il est recommandé de réaliser une colposcopie ainsi qu'un examen de la vulve et du vagin. Le suivi doit être prolongé tous les 3 ans et sans limite d'âge (c'est-à-dire au-delà de 65 ans).

- si le test HPV est positif, une colposcopie est recommandée avec examen de la vulve et du vagin.
 - Si la colposcopie est satisfaisante et ne met pas de lésion en évidence, il est recommandé de réaliser un test HPV à 1 an.
 - Si une lésion est retrouvée à la colposcopie, il faut se référer aux recommandations de l'INCa 2016.
 - Si la colposcopie n'est pas satisfaisante et qu'aucune lésion n'est retrouvée avec un examen de la vulve et du vagin normal, aucune attitude particulière n'est recommandée. Il est possible d'effectuer une conisation diagnostique, une nouvelle colposcopie dans des conditions optimales (préparation oestrogénique), une cytologie, un curetage de l'endocol ou encore un test HPV.

Arbre décisionnel : Surveillance des patientes traitées pour une LIEHG



CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer exactement les modalités et périodicités de la surveillance prolongée.

**** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus / Thésaurus, septembre 2019.

4. Diagnostic des récidives de LIEHG post-thérapeutique et facteurs de risque de récurrence

a. Diagnostic de récurrence

Le diagnostic de récurrence est difficile à définir dans la littérature car il peut inclure les notions de persistance lésionnelle (lésion résiduelle post-traitement) et de récurrence lésionnelle (lésion formée à distance du traitement).

Selon les nouvelles recommandations de l'INCa, une colposcopie n'est indiquée qu'en cas de test HPV positif. Cet examen réalisé après conisation comporte certaines difficultés pour le colposcopiste car la zone de jonction et les lésions endocervicales sont plus difficilement visualisables, surtout en cas de sténose cervicale, complète ou partielle, post cicatricielle. Dans une étude observationnelle réalisée chez 274 patientes ayant subi une conisation, Monteiro et al. retrouvent une incidence de sténose cervicale à hauteur de 7,66% (41).

Des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical sont à réaliser en fonction des données de la colposcopie. En cas de récurrence des lésions de haut grade, une nouvelle conisation est indiquée.

b. Facteurs de risque de récurrence après conisation

L'INCa publie en 2019 une revue de littérature sur les facteurs de risque de récurrence après conisation pour LIEHG (22).

Les marges de conisation non saines sont un facteur majeur de risque de récurrence (RR de 4.8) par rapport aux marges saines. Le risque est d'autant plus important en cas de marges endocervicales non saines avec un taux de récurrence de 16,3% contre 7,2% en cas de marges non saines en exocervicales (42).

Un antécédant de traitement pour LIEBG ou LIEHG est aussi retrouvé comme facteur de risque de récurrence. Ceci pourrait être expliqué par des facteurs de prédisposition génétique et de déficience immunitaire des patientes atteintes, qui aboutiraient à une diminution de la clairance de l'HPV.

Les facteurs suivants ne sont, quant à eux, pas associés à un surrisque de récurrence selon l'INCa : type de traitement, taille du conisat, statut ménopausique, prise de contraceptif oral, âge au premier rapport sexuel, nombre de partenaires, parité, âge et tabagisme.

5. Suivi post-thérapeutique au CHU de Lille

Avant la publication des recommandations de l'INCa 2019 sur la surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus, nous réalisions au CHU de Lille un contrôle 3 à 6 mois après la conisation. D'après les recommandations de l'HAS en 2002, ce premier contrôle permettait la réalisation d'un FCV et d'une colposcopie associée ou non à des biopsies et à un curetage de l'endocol. Si ces examens étaient normaux, un nouveau contrôle était recommandé 6 mois puis 1 an plus tard car la sensibilité du FCV est imparfaite. Au CHU de Lille, nous réalisions en plus du FCV et de la colposcopie, un test HPV.

Les objectifs de notre étude sont donc l'évaluation de l'impact du test HPV réalisé à 3 mois de la conisation sur le pronostic d'évolutivité des LIEHG (persistance, récurrence) et la recherche d'éventuels facteurs pronostiques associés.

MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée dans le service de gynécologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Cette étude a pour but l'évaluation de la place du test HPV réalisé 3 mois après une conisation, dans le pronostic d'évolution des LIEHG dans les 2 ans suivant la conisation.

2. Population

Au départ, l'étude portait sur 147 femmes âgées de 24 à 62 ans, ayant été traitées par conisation entre octobre 2013 et septembre 2018 au CHU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Indication de conisation pour lésion intra-épithéliale de haut grade (CIN 2 ou 3) après examen colposcopique et biopsie(s) ;
- Indication de conisation pour cytologie de haut grade et biopsie(s) de bas grade (CIN 1) ou non contributive(s), et dans le cas de lésion intra-épithéliale de haut grade décelée lors de l'anatomopathologie de la pièce de conisation.

Vingt et une femmes ont donc été exclues car la conisation avait été réalisée pour lésion intra-épithéliale de bas grade persistante et confirmée par l'anatomopathologie de la pièce de conisation. Le nombre de patientes finalement incluses dans notre étude était de 126 femmes.

Les patientes ont été incluses à partir des registres de 2 médecins recevant les patientes en consultation de pathologie cervicale. Les données ont été collectées à l'aide du logiciel SILLAGE et concernaient le résultat du test HPV post conisation, les

FCV post conisation, l'anatomopathologie, le volume et les marges de la pièce de conisation, l'âge, la cytologie d'entrée, les antécédents de pathologie cervicale, le tabagisme, la contraception, la ménopause, l'immunodépression, la gestité et la parité.

3. Conisation

Dans notre centre et sur cette période, la conisation était réalisée sous anesthésie générale par différents chirurgiens à qui étaient référées les patientes de consultation de pathologie cervicale par les 2 médecins colposcopistes. Préalablement au geste, un examen du col sous colposcopie était de nouveau effectué afin de repérer la zone de jonction et la (ou les) zone(s) de transformation atypique pour guider le geste chirurgical. La conisation était réalisée à l'anse diathermique retirant la lésion décrite. La pièce de conisation était repérée par la mise en place d'un fil avant d'être adressée en anatomopathologie. Le compte-rendu anatomopathologique précisait le résultat histologique, les dimensions de la pièce opératoire et les marges de conisation en exo et endo-cervicales. Dans notre étude était considérée comme « en marges saines », une lésion qui n'avait pas de contact avec les berges d'exérèse, quel que soit le nombre de millimètres de tissu sain autour.

4. Suivi habituel au CHU de Lille

Lors de la période de l'étude, et avant les nouvelles recommandations INCa 2019, les patientes étaient revues en consultation 3 à 6 mois après la conisation par un des 2 médecins colposcopistes. Lors de cette consultation un test HPV, un FCV et une colposcopie étaient réalisés. Si le FCV et la colposcopie étaient normaux à M3, alors les patientes étaient revues 9 mois puis 21 mois après la conisation pour renouveler le FCV. Si le FCV était pathologique de bas grade, alors le rythme de suivi était le même et le médecin réalisait une colposcopie et si besoin une (ou des) biopsie(s) lors

des consultations de suivi. Si le FCV lors du suivi était pathologique de haut grade, alors une colposcopie avec biopsie(s) était réalisée dans un court délai. Pour les patientes ayant au moins une biopsie ou un FCV de haut grade, une nouvelle conisation était indiquée. Pour celles ayant un FCV et/ou une biopsie de bas grade, un suivi rapproché pouvait être envisagé. Le suivi était donc indépendant des résultats du test HPV.

Les critères de persistance/récidive, dans notre étude, sont basés sur la présence d'anomalies cytologiques de bas grade ou de haut grade lors des FCV réalisés après la conisation ainsi que sur l'anatomopathologie des biopsies ou pièces de seconde conisation. Les femmes ayant 3 FCV normaux (M3, M9, M21) lors du suivi étaient considérées comme ne récidivant pas.

5. Test HPV

La trousse utilisée au CHU de Lille est le cobas® 4800 HPV Test (Roche Diagnostics). Il s'agit d'un test in vitro qualitatif qui permet la détection de 14 types d'HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68), et qui identifie spécifiquement les HPV 16 et 18, les 12 autres étant regroupés sous l'appellation « HR panel ». Il utilise l'amplification de l'ADN par réaction de polymérisation en chaîne et d'hybridation des acides nucléiques (43).

Deux procédures sont à respecter :

- préparation des échantillons pour l'extraction de l'ADN viral et de l'ADN cellulaire ;
- amplification par PCR des séquences d'ADN cibles de l'HPV et de bêta-globuline.

Les sondes nucléotidiques sont marquées par quatre fluorophores et permettent la mesure indépendante des signaux de l'HPV 16, de l'HPV 18, des autres HPV à haut risque (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et de la bêta-globuline. La détection du gène de la bêta-globuline humaine permet le contrôle de la cellularité de l'échantillon et différencie les échantillons négatifs pour l'HPV de ceux présentant une masse cellulaire trop faible pour le détecter. Les tests négatifs doivent donc présenter un signal de détection de bêta-globuline compris dans un intervalle prédéfini pour être déclarés valides.

Des résultats négatifs indiquent que les concentrations d'ADN d'HPV sont soit indétectables soit en quantité inférieure au seuil prédéfini par le test. Des résultats positifs indiquent la présence d'HPV à haut risque mais n'élimine pas les co-infections avec des HPV à bas risque. La présence de sang, de gel vaginal ou de produits d'hygiène vaginale dans les pots à échantillon peuvent entraîner des résultats faussement négatifs.

Les prélèvements des échantillons cervicaux sont recueillis dans le milieu Roche Cell Collection Medium au CHU de Lille.

6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives (âge, volume de la pièce de conisation, gestité, parité) sont décrites à l'aide de la moyenne et l'écart type ainsi que la médiane et les valeurs minimales et maximales. Les analyses statistiques de ces variables sont réalisées à l'aide du test U de Mann-Whitney.

Pour les variables qualitatives, ce sont le test du Khi-2 et le test de Fisher Exact qui permettent ces analyses statistiques.

DOMONT Clémence

Les tests statistiques sont utilisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

La valeur du p-value est utilisée pour déclarer un test statistiquement significatif et quantifier la significativité statistique.

RESULTATS

1. Description

a. Description de la population

Notre étude a inclus 126 patientes âgées de 24 à 62 ans traitées par conisation pour lésion intra-épithéliale de haut grade. La moyenne d'âge était de 35,6 ans.

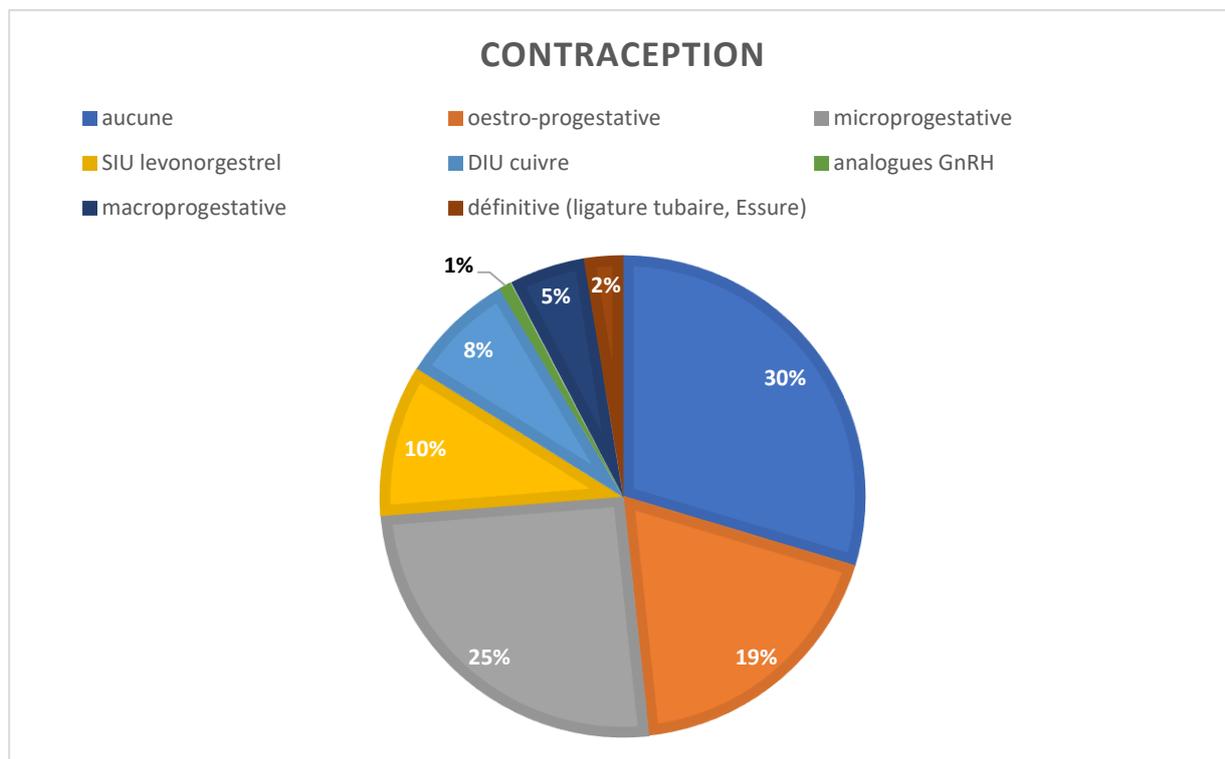
Nous recherchions un antécédent de pathologie cervicale correspondant à un traitement par laser ou par conisation, quel que soit le type de lésion (BG ou HG), et le retrouvions chez 10,4% des patientes.

Le tabagisme était considéré comme « présent » s'il était actif et « non présent » si les patientes n'avaient jamais fumé ou présentaient un tabagisme sevré. Près de 2 tiers d'entre elles présentaient un tabagisme actif dont 40,57% quantifié à moins de 15 cigarettes/jour et 21,7% à plus de 15 cigarettes/jour. Les patientes non fumeuses représentaient 37,74% : 32,08% d'entre elles n'avaient jamais fumé et 5,66% étaient sevrées.

Dans notre population, 6,45% des patientes étaient ménopausées. Aucune d'entre elles ne recevait de traitement hormonal de la ménopause.

93,55% des patientes n'étaient donc pas ménopausées. L'utilisation de leur moyen de contraception est détaillée dans la figure ci-dessous.

Figure : Moyens de contraception



L'immunodépression était recherchée et considérée comme présente si les patientes avaient un statut VIH positif ou prenaient un traitement immunosuppresseur. Dans notre recueil, 2 patientes étaient porteuses du VIH, soit 1,63% et 4 prenaient un traitement immunosuppresseur, soit 3,25%.

La gestité et la parité étaient recueillies comme variables quantitatives. La gestité était de 2,6 en moyenne par femme (+/- 2,47 DS). La parité était de 1,63 par femme (+/- 1,36 DS).

Tableau 1 : Descriptif de la population

Variables étudiées		Effectif n (%)
Antécédent de pathologie cervicale	Non	112 (89,6%)
	Oui	13 (10,4%)
	Total	125 (100)
	Manquant	1
Tabagisme	Jamais	34 (32,08%)
	Sevré	6 (5,66%)
	Actif <15 cig/j	43 (40,57%)
	Actif >15 cig/j	23 (21,7%)
	Total	106 (100)
	Manquants	20
Ménopause	Non	116 (93,55%)
	Oui	8 (6,45%)
	Total	124 (100)
	Manquants	2
Contraception	Aucune	35 (29,66)
	Hormonale	71 (60,16)
	Non hormonale	12 (10,17)
	Total	118 (100)
	Manquants	8
Statut VIH	Non	121 (98,37)
	Oui	2 (1,63)
	Total	123 (100)
	Manquants	3
Traitement immunosupresseur	Non	119 (96,75)
	Oui	4 (3,25)
	Total	123 (100)
	Manquants	3

b. Description des examens

Dans la cytologie d'entrée dans la maladie, on retrouvait 29,03% des femmes ayant initialement un FCV ASCUS HPV +, 27,42% un FCV LSIL, 21,77% un FCV HSIL et 21,77% un FCV ASCH.

L'indication de conisation était posée selon les résultats de la (ou les) biopsie(s) du col réalisée(s) lors d'une colposcopie et du FCV. La biopsie était de haut grade de type CIN 3 pour 53,23% des patientes et de type CIN 2 chez 38,71%. Elle était de bas

grade chez 4,84% des patientes et non contributive chez 3,23%. Dans ces 2 derniers cas, le FCV ayant indiqué la réalisation de la colposcopie était de haut grade (HSIL ou ASCH) et l'histologie de la pièce de conisation retrouvait une lésion de haut grade (CIN 2 ou CIN 3).

Les résultats anatomopathologiques des pièces de conisation étaient classés en 4 groupes : CIN 3, CIN 2, CIN 1 et absence de dysplasie. Le pourcentage de CIN 3 atteignait 68,25%, de CIN 2 de 20,63% et de CIN 1 de 7,94%. L'absence de dysplasie représentait 3,17% des pièces. Dans notre étude, le pourcentage des pièces de conisation ayant une anatomopathologie de haut grade atteignait 88,88%.

En ce qui concerne les marges, 38,83% des pièces de conisation étaient « non in sano », c'est-à-dire que la lésion était au contact des berges d'exérèse. Selon le type de marges, 4,76% des conisations étaient en marges non saines en endocervicales, 30,16% en exocervicales et 3,97% ni en endo ni en exocervicales.

Le volume de la pièce était calculé d'après le compte rendu anatomopathologique. En moyenne, il était de 5,6 cm³ (+/- 3,15 DS).

Le test HPV était réalisé de façon systématique lors de la consultation de contrôle 3 mois après la conisation. Il est revenu positif chez 28,8% des patientes. L'HPV 16 était le plus retrouvé, positif chez 14,4% de l'ensemble des tests réalisés et représentant la moitié des tests positifs. L'HPV 18 représentait 2,7% (1 seul cas) et les autres HPV 47,2% des tests positifs.

Tableau 2 : Descriptif des résultats d'examen

Variables étudiées		Effectif n (%)
Cytologie d'entrée dans la pathologie	ASCUS HPV +	36 (29,03)
	LSIL	34 (27,42)
	HSIL	27 (21,77)
	ASCH	27 (21,77)
	Total	124 (100)
	Manquants	2
Histologie de la biopsie avant conisation	Non contributive	4 (3,23)
	CIN1	6 (4,84)
	CIN2	48 (38,71)
	CIN3	66 (53,23)
	Total	124 (100)
	Manquants	2
Histologie de la pièce de conisation	Pas de dysplasie	4 (3,17)
	CIN1	10 (7,94)
	CIN2	26 (20,63)
	CIN3	86 (68,25)
	Total	126 (100)
	Manquants	0
Marges de conisation	Saines	77 (61,11)
	Non saines	49 (38,89)
	Total	126 (100)
	Manquants	0
Marges de conisation non saines	En endoç	6 (12,2)
	En exoç	38 (77,6)
	Ni en endo ni en exoç	5 (10,2)
	Total	49 (100)
	Manquants	0
Test HPV	Négatif	89 (71,2)
	Positif	36 (28,8)
	Total	125 (100)
	Manquant	1
Typage HPV si test HPV positif	16	18 (50)
	18	1 (2,78)
	Panel	17 (47,22)
	Total	36 (100)
	Manquant	1

c. Taux de récurrence

Le FCV réalisé après la conisation était pathologique (BG et HG) chez 16,8% des femmes à 3 mois de la conisation, puis ce pourcentage diminuait à 9,32% à 9 mois et

5,41% à 21 mois. Parmi ces frottis pathologiques, seuls 4,8% étaient de haut grade à 3 mois post conisation, 2,4% à 9 mois et 0% à 21 mois. La diminution des FCV anormaux de HG à partir de M9 est expliquée en grande partie par le fait qu'un certain nombre de patientes ont bénéficié d'une 2^{ème} conisation à M3 ou M9 et sortent de nos statistiques (4% de nouvelles conisations à M3 et 2,3% à M9) et que très peu de récurrences de LIEHG apparaissent à partir de M9 (2 patientes). Ces résultats laissent à penser que la majorité des récurrences observées dans notre population sont plutôt une persistance lésionnelle précoce après conisation, qu'une récurrence plus tardive.

Tableau 3 : Descriptif des FCV post conisation

Variables étudiées		Effectif n (%)
FCV M3	Normal	104 (83,2)
	Bas Grade	15 (12)
	Haut Grade	6 (4,8)
	Total	125 (100)
	Manquant	1
FCV M9	Normal	107 (90,68)
	Bas Grade	8 (6,78)
	Haut Grade	3 (2,54)
	Total	118 (100)
	Manquants	8
FCV M21	Normal	105 (94,59)
	Bas Grade	6 (5,41)
	Haut Grade	0
	Total	111 (100)
	Manquants	15

Vingt-cinq patientes ayant au moins un FCV pathologique durant les 21 mois de suivi bénéficiaient d'une ou plusieurs colposcopie(s), dont 20 d'entre elles avec réalisation de biopsie(s). Parmi ces 20 femmes, 9 présentaient une histologie de haut grade sur les résultats de biopsie(s), et toutes avaient un test HPV positif à 3 mois.

Au total, 7,14% des patientes présentaient une histologie de haut grade après conisation pour CIN 2+.

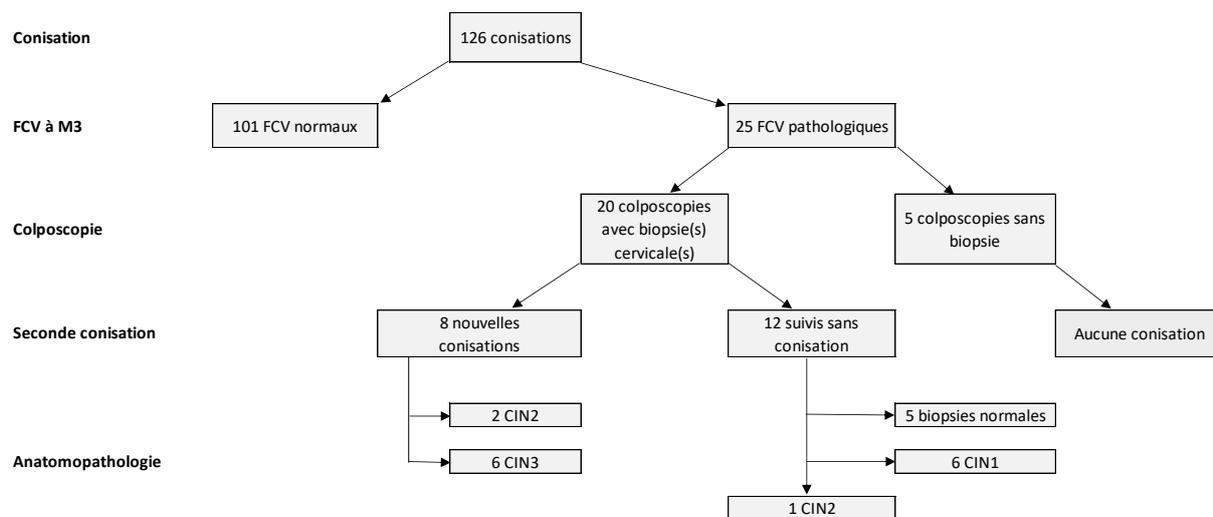
Tableau 4 : Descriptif des histologies post conisation

Histologie	Effectif n (%)
Normale ou absence	111 (81,1)
CIN 1	6 (4,76)
CIN 2	3 (2,38)
CIN 3	6 (4,76)

Chez une patiente, la biopsie lors de la colposcopie post conisation retrouvait un CIN 2 mais il n'y a pas eu de nouvelle conisation car la patiente a été perdue de vue.

Huit patientes ont donc été traitées par une nouvelle conisation : 5 d'entre elles 3 mois après la première conisation et les 3 autres 9 mois après. Par ailleurs, 77,7% des patientes présentant un diagnostic de LIEHG avaient eu une conisation en marges non saines. Ces deux éléments confirment notre impression première d'une majorité de persistance lésionnelle post-traitement de lésions de HG plutôt que de récurrence à distance.

Dans notre population, nous avons donc calculé un pourcentage de 6,3% de deuxième chirurgie pour persistance ou récurrence de lésion de HG dans les 9 premiers mois de suivi après conisation pour LIEHG. L'anatomopathologie de la seconde conisation retrouvait 100% de LIEHG (6 CIN 3 et 2 CIN 2).

Schéma représentant les récives dans notre étude

2. Analyses statistiques

a. Test HPV

i. Prédicatif d'anomalies cytologiques

Dans notre étude concernant les FCV réalisés à M3, nous retrouvons pour 89 tests HPV négatifs, 83 FCV normaux (soit 93,26%) et 6 FCV pathologiques (soit 6,74%) dont aucun FCV de HG. Sur 35 tests positifs, 20 patientes avaient des FCV normaux (soit 57,14%) et 15 des FCV pathologiques (soit 42,86%) dont 6 de HG. D'après le test du Khi-2, la relation statistique était fortement significative entre test HPV positif et risque de récive au FCV à M3 ($p < 0,0001$). Etant donné le trop faible nombre de patientes ayant une récive de HG à la cytologie, il n'a pas été possible de réaliser de test statistique.

La sensibilité du test HPV pour la détection d'anomalies cytologiques (de BG ou de HG) 3 mois après la conisation est de 71,43%, la spécificité de 80,58%, la VPP de 42,86% et la VPN de 93,26%.

Tableau 5 : Analyse statistique entre FCV à M3 et résultat du test HPV

FCV M3 \ Test HPV	Normal	Pathologique	Total
Négatif	83 (93,26%)	6 (6,74%)	86
Positif	20 (57,14%)	15 (42,86%)	35
Total	103	21	

De la même façon, après un test HPV négatif, le FCV réalisé à 9 mois de la conisation était normal dans 97,7% des cas et pathologique dans 2,3% des cas (2 FCV de BG et aucun de HG). Pour un test HPV positif, il y avait 70% de FCV normaux et 30% pathologiques (6 FCV de BG et 3 de HG). Le test statistique utilisé ici était le test du Fisher exact. On retrouvait une relation significative entre test HPV positif et FCV pathologique à M9 ($p < 0,0001$).

La sensibilité du test HPV pour la détection d'anomalies cytologiques (de BG ou de HG) à M9 est de 81,82%, la spécificité de 80,19%, la VVP de 30% et la VPN de 97,7%.

En ce qui concerne le FCV réalisé 21 mois après la conisation, un test HPV négatif était associé à 96,55% de FCV normaux et 3,45% de FCV pathologiques. Pour un test HPV positif, 86,96% des FCV étaient normaux et 13,04% pathologiques. Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée car l'effectif des FCV à M21 était trop faible.

ii. Prédicatif d'anomalies histologiques

Chez les patientes présentant une histologie de BG ou de HG durant leur suivi, 20% avaient un test HPV négatif et 80% un test positif. Pour celles présentant une histologie de HG (CIN 2 ou CIN 3), 100% des tests HPV étaient positifs. 96,63% des patientes ayant un test HPV négatif ne présentaient pas de lésions histologiques, donc 3,37%

des femmes ayant un test négatif présentaient une histologie pathologique mais uniquement de BG. Selon le test de Fisher exact, il existe une association statistiquement significative entre test HPV positif et récurrence histologique (de BG et de HG) durant les 21 mois de suivi post conisation ($p < 0,0001$) et par là même, entre test HPV positif et LIEHG ($p < 0,0001$).

Tableau 6 : Analyse statistique entre histologie et résultat du test HPV

Histologie \ Test HPV	Absence de lésion	Lésions de BG ou de HG	Total
Négatif	86 (93,63%)	3 (3,37%)	89
Positif	24 (66,67%)	12 (33,33%)	36
Total	110	15	

Le test HPV a donc une sensibilité de 80% pour le diagnostic d'anomalies histologiques (de BG et de HG) et de 100% pour la détection de CIN 2 ou 3. La VPN du test HPV est de 100% pour le dépistage de LIEHG à l'histologie mais la VPP n'est que de 25% et la spécificité de 76%.

Tableau 7 : Synthèse des performances du test HPV pour le diagnostic de récurrence cytologique et histologique

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
FCV M3 BG+HG	71,43	80,58	42,86	93,26
FCV M9 BG+HG	81,82	80,19	30	97,7
Histologie BG+HG	80	78,18	33,33	96,63
Histologie HG	100	76,72	25	100

b. Marges d'exérèse

Nous avons croisé les données des marges d'exérèse des pièces de conisation avec les résultats des FCV réalisés lors des consultations de suivi.

Sur 76 femmes ayant eu une conisation réalisée en marges saines, 70 (92,11%) présentaient un FCV normal à 3 mois et les 6 autres (7,89%) un FCV pathologique dont 1 HG. A l'inverse, pour les 49 conisations réalisées en marges non saines (en exo et/ou en endocervicales), 69,39% des FCV à 3 mois étaient normaux et 30,61% étaient pathologiques dont 5 HG. L'analyse statistique réalisée à l'aide du test du Khi-2 montrait une association significative entre marges d'exérèse non saines et récurrence des lésions au FCV à 3 mois de la conisation ($p=0,0009$).

Tableau 8 : Analyse statistique entre marges d'exérèse et FCV M3

FCV M3	Normal	Pathologique	Total
Marges			
Saines	70 (92,11%)	6 (7,89%)	76
Non saines	34 (69,39%)	15 (30,61%)	49
Total	104	21	

Mais on ne retrouvait pas d'association significative entre marges d'exérèse non saines et FCV pathologiques à M9 ($p=0,0953$).

Les marges de conisation non saines étaient aussi associées de manière significative au risque de récurrence histologique ($p=0,0036$). Pour les conisations réalisées en marges saines, 94,81% des femmes ne présentaient pas de récurrence histologique.

Tableau 9 : Analyse statistique entre marges d'exérèse et histologie

Histologie \ Marges	Pas de lésion	Lésions de BG ou de HG	Total
Saines	73 (94,81%)	4 (5,19%)	77
Non saines	38 (77,55%)	11 (22,45%)	49
Total	111	15	

De plus, nous avons croisé les résultats du test HPV et des marges de conisation. En cas de marges saines, le test HPV était négatif chez 81,58% des femmes et positif chez 18,42%. Mais si la conisation était réalisée en marges non saines (en exo et/ou en endocervicales), alors le test HPV était négatif dans 55,1% des cas et positif dans 44,9% des cas. Le test du Khi-2 montrait une association significative entre marges d'exérèse non saines et test HPV positif ($p=0,0014$).

Tableau 10 : Analyse statistique entre marges d'exérèse et test HPV

Test HPV \ Marges	Négatif	Positif	Total
Saines	62 (81,58%)	14 (18,42%)	76
Non saines	27 (55,1%)	22 (44,9%)	49
Total	89	36	

c. Facteurs associés

Concernant le volume de la pièce de conisation, nous avons utilisé le test U de Mann-Whitney. Celui-ci montrait une distribution du volume de conisation équivalente entre

FCV normal et pathologique à 3 mois et 9 mois. Donc le volume de conisation n'est pas considéré comme facteur prédictif de récurrence dans notre étude.

Tableau 11 : Distribution du volume de la pièce de conisation en cm³ en fonction du FCV à M3 et à M9

		Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
FCV M3	Normal	5,70	0,49	15,0	5,1
	Pathologique	5,23	0,36	11,6	5,75
FCV M9	Normal	5,72	0,36	15,0	5,1
	Pathologique	5,56	1,0	10,2	5,75

De plus, nous avons croisé les données du test HPV et du volume de la pièce de conisation. Nous ne retrouvons pas d'association significative entre résultat du test et volume selon le test U de Mann-Whitney.

Tableau 12 : Distribution du volume de la pièce de conisation en cm³ en fonction du test HPV

		Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Test HPV	Négatif	5,79	0,36	15,0	5,1
	Positif	5,18	0,48	12,12	5,15

Nous ne retrouvons pas non plus d'association significative entre le volume de la pièce et les marges de conisation.

Tableau 13 : Distribution du volume en cm³ en fonction des marges de la pièce de conisation

		Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Marges	Saines	5,85	1,56	15,0	5,1
	Non saines	5,22	0,36	13,34	4,46

L'âge des patientes au moment de la conisation n'est pas considéré comme facteur de risque de récurrence car de distribution identique entre les groupes FCV normaux et FCV pathologiques à M3 et M9.

Tableau 14 : Distribution de l'âge en fonction du FCV à M3 et à M9

		Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
FCV M3	Normal	35,6	24	61	34
	Pathologique	36	25	62	31
FCV M9	Normal	35,3	24	61	34
	Pathologique	40,6	29	62	41

Enfin, pour les facteurs suivants : antécédent de pathologie cervicale, tabagisme actif, ménopause et contraception hormonale vs non hormonale, on ne retrouve pas de relation significative entre leur présence et le risque de récurrence d'anomalies cytologiques 3 mois et 9 mois après la conisation.

DISCUSSION

1. Place du test HPV en post conisation

Dans notre étude, le test HPV réalisé à 3 mois de la conisation se révèle positif dans 28,8% des cas et négatif dans 71,2% des cas.

a. Prédicatif d'anomalies cytologiques et histologiques

La positivité du test HPV réalisé 3 mois après la conisation pour lésion de haut grade est fortement associée au risque de persistance/récidive de lésion de bas ou de haut grade aux FCV à M3, à M9 et à l'histologie.

La sensibilité du test HPV est bonne pour la détection d'anomalies cytologiques à M3 (71,43%) et M9 (81,82%). Elle est très bonne pour le dépistage d'anomalies histologiques (80%) et excellente pour celles de HG (100%). La spécificité est correcte aux alentours de 80%.

La VPN du test HPV est excellente pour le diagnostic d'anomalies cytologiques et histologiques, expliquant le très faible risque de récurrence si celui-ci est négatif.

Cependant, la VPP est faible, ce qui signifie donc qu'un test HPV positif n'entraîne pas forcément de lésions.

Une étude rétrospective française publiée par Retmuller et al. (44) s'est intéressée à l'apport du test HPV dans le suivi post conisation des CIN 2+. Cette étude incluait 386 conisations. Un test HPV était réalisé entre 3 et 6 mois après la chirurgie et revenait positif dans 22,5% des cas, ce qui est sensiblement similaire à notre étude. Si les marges d'exérèse étaient saines, 16,7% des patientes avaient un test HPV positif à 3 mois, contre 18,42% dans notre étude. Et si les marges n'étaient pas saines, le pourcentage de tests HPV positifs était de 41,1% contre 44,9% dans notre étude. Le

pourcentage de seconde conisation ou hystérectomie était de 4,7%. Dans cette étude, la sensibilité et la VPN du test HPV étaient de 100% pour le dépistage de lésions résiduelles ou de récurrence de HG à l'histologie ou à la cytologie.

Dans la méta-analyse (18 études) d'Arbyn et al. (42) de 2017, le taux de récurrence de LIEHG est de 6,6%, sensiblement comparable à celui de notre étude qui est de 7,14%. La sensibilité du test HPV réalisé 3 à 9 mois après conisation pour LIEBG ou LIEHG était de 91% et la spécificité de 83,8% pour la détection de LIEHG à l'histologie ou à la cytologie durant le suivi post-traitement.

Dans la méta-analyse de Kocken et al. (36), incluant 1513 patientes ayant subi une conisation pour LIEHG, le test HPV était réalisé à 6 mois post-traitement. La sensibilité du test pour la détection de CIN 2+ à l'histologie était de 92% et la spécificité de 76%.

Polman et al. (45) ont publié en 2017 une étude prospective sur 299 patientes ayant eu une conisation pour LIEHG. La sensibilité du test HPV pour la détection de lésions de haut grade à l'histologie était de 84,6%, la spécificité de 76,2% et la VPN de 97,1%.

Enfin, Ascitutto et al. ont étudié chez 260 patientes l'association entre le test HPV et le résultat de la cytologie réalisée à 6 mois de la conisation. Un test HPV positif était associé à la présence d'anomalies cytologiques de HG et de BG ($p < 0,001$) et un test HPV négatif avait une excellente VPN pour la détection d'un HSIL à la cytologie (99,2% ; IC95% 97,2-100) (38).

b. Délai de réalisation du test HPV

Dans notre étude, le test HPV est réalisé entre 3 et 6 mois après la conisation. Mais dans la plupart des études évaluant les performances du test HPV, celui-ci est réalisé 6 mois après la conisation.

Tan et al. ont étudié les performances du test HPV en fonction du délai de réalisation du test après la conisation chez 888 patientes. Le test HPV réalisé à 6 mois était positif chez 27% d'entre elles et l'était encore chez 20% à 24 mois du traitement (47). La sensibilité du test HPV pour la détection de CIN 2+ était de 100% lorsqu'il était réalisé à 6 mois, de 67% à 12 mois et de 86% à 24 mois. La comparaison des résultats au cours des différents temps de réalisation du test HPV n'a pas été réalisée. La sensibilité est donc variable au cours du suivi mais il reste difficile d'en évaluer la tendance.

Ainsi, dans une étude prospective de 2019 réalisée chez 204 patientes ayant bénéficié d'une conisation pour LIEHG, Demarquet et al. retrouvent un délai moyen de récurrence histologique de LIEHG de 11,4 mois (46).

Gosvig et al. ont, quant à eux, publié une étude prospective en 2015 réalisée chez 588 patientes ayant également subi une conisation pour LIEHG. Vingt et une femmes ont récidivé dans un délai médian de 8,4 mois (de 1,8 à 27,3 mois) (39). Le délai médian de la première consultation était de 3,4 mois. Lors de cette consultation, un test HPV était réalisé et revenait positif chez 20,4% des femmes.

Néanmoins les données de la littérature montrent que les taux de récurrence des LIEHG s'étalent dans le temps. Ces récurrences semblent être plus importantes dans les premières années suivant la conisation mais peuvent persister jusqu'à au moins 25 ans.

Dans l'étude de Sand et al. (31) incluant 59 464 femmes ayant eu une conisation pour CIN 3 ou carcinome in situ, le risque relatif de développer une lésion cancéreuse 25 ans après la conisation était de 2,56 par comparaison avec les femmes ayant toujours présenté des FCV normaux durant leur suivi.

Ces données militent donc pour la réalisation d'un test HPV à 6 mois de la conisation et pour la répétition de ce test dans le temps (40).

c. Performance en fonction des marges de conisation

Nous retrouvons une association très significative entre marges de conisation non saines et test HPV positif ($p=0,0014$).

Chen et al. (46) partant du principe que des marges positives après conisation pour LIEHG sont un facteur de risque de récurrence, ont cherché d'autres facteurs de risque dont le test HPV réalisé à chaque consultation durant le suivi (de 20 mois en moyenne). Dans leur étude rétrospective sur 216 femmes, une récurrence était observée chez 92,31% des femmes infectées par l'HPV présentant des marges positives, contre 7,69% des femmes non infectées par l'HPV présentant des marges positives ($p<0,001$).

Lin et al. (47) ont voulu déterminer si le test HPV était un facteur prédictif de néoplasie résiduelle chez les femmes traitées par conisation pour CIN 3 et ayant des marges non saines. Cette étude retrouvait une sensibilité et une VPN de 100% pour la détection d'une lésion résiduelle.

2. Marges d'exérèse

Dans notre étude, les marges d'exérèse sont saines pour 61,11% des conisations et non saines dans 38,89% des cas. La notion de conisation réalisée en marges saines ou non saines a une grande importance. En effet, nous retrouvons une association significative entre marges d'exérèse non saines et récurrence de lésions cervicales au FCV à M3 et à l'histologie. Cependant, cette association n'est pas retrouvée entre marges non saines et FCV à M9. Ceci peut être expliqué par la notion d'une « persistance » lésionnelle en cas de conisation en marges non saines, ayant pour

conséquence ces anomalies précoces au FCV de M3. Les « récurrences » tardives (anomalies au FCV de M9) impliquant une clairance et une nouvelle contamination à l'HPV ne sont pas, quant à elles, liées aux marges de conisation mais probablement plutôt à la susceptibilité immunitaire individuelle à l'infection aux HPV.

La plupart des études s'accordent à dire que les marges de conisation non saines sont un facteur de risque significatif de récurrence après conisation pour LIEHG.

Dans une méta-analyse incluant 44 446 femmes suivies pendant au moins 18 mois après la conisation, Arbyn et al. retrouvaient un risque relatif de 4,8 (IC 3,2-7,2) de récurrence en cas de conisation « non in sano » par rapport à une conisation « in sano » (42). De plus, ce risque de récurrence était plus important en cas de marges non saines en endocervicales (16,3%) qu'en exocervicales (7,2%).

Dans une étude prospective de 36 144 femmes ayant eu une conisation, Sand et al. retrouvaient un HR à 4,63 (3,31–6,48) en cas de marges positives contre 0,94 (0,70–1,25) en cas de marges négatives (31).

Debarge et al. ont publié en 2003 une étude prospective chez 205 patientes, réalisée au CHU de Lille (48). L'association entre lésion résiduelle (histologie et 1^{er} FCV pathologiques durant la 1^{ère} année post-thérapeutique) et marges d'exérèse non saines était significative ($p < 0.0001$). Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre récurrence (lésion histologique prouvée après 2 FCV post conisation normaux) et marges non saines. Cette étude ne montre pas d'association significative entre le statut des marges et le résultat du test HPV à 3 mois post conisation contrairement à la nôtre.

Il paraît donc logique d'avoir une surveillance rapprochée et d'autant plus vigilante en cas de marges d'exérèse non saines. Cependant, les nouvelles recommandations de l'INCa de septembre 2019 ne différencient pas le suivi des patientes en post conisation

selon le statut des marges (40). Pour toutes les patientes ayant subi une conisation, il est recommandé que la 1^{ère} consultation ait lieu à 6 mois avec réalisation du test HPV et ce, quel que soit le statut des marges. Certes, le risque global de récurrence post conisation est faible, et donc légèrement majoré en cas de marges non saines, mais l'anxiété générée par la prise en charge de la pathologie HPV chez les femmes conisées est aussi à prendre en compte. Le praticien est de toute façon amené à réévaluer les patientes conisées en consultation post opératoire en leur rendant leurs résultats anatomopathologiques. Il pourrait être discuté chez les femmes ayant eu une conisation en marges non saines de réduire le délai de réalisation du test HPV de 6 mois (recommandations de l'INCa de 2019) à celui de la consultation post opératoire (3-4 mois) afin de ne pas laisser trop longtemps ces patientes en attente d'un nouveau diagnostic.

3. Facteurs de risque de récurrence

Dans notre étude, le volume de la pièce d'exérèse, l'antécédent de pathologie cervicale, l'âge, la ménopause, la contraception hormonale, le tabagisme ne sont pas retrouvés comme facteurs de risque de récurrence d'une lésion de haut grade après traitement par conisation.

a. Taille de la pièce de conisation

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre volume de la pièce de conisation et :

- FCV à M3 et M9 ;
- test HPV ;
- marges de conisation.

i. En fonction du risque de récurrence

Dans la littérature, les dimensions de la pièce de conisation ne sont pas retrouvées comme facteur de risque de récurrence.

Demarquet et al., dans une étude de cohorte prospective chez 204 femmes publiée en 2019, ne retrouvaient pas d'association entre le volume de la pièce et le risque de récurrence (49).

Dans l'étude rétrospective de Del Mistro et al. (50) incluant 760 patientes traitées par conisation pour CIN 2+, la taille de la pièce d'exérèse n'était pas un facteur de risque de récurrence de LIEHG.

ii. Selon la réalisation d'une colposcopie

Dans l'étude prospective de Preaubert et al. (51) réalisée chez 249 patientes, le volume de la pièce de conisation était réduit si le geste opératoire était réalisé sous colposcopie ($p=0,016$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative en ce qui concerne les marges de conisation selon que la conisation est réalisée ou non sous colposcopie ($p=0,937$).

Heineman et al. (52) ont recherché l'impact de la réalisation de la colposcopie pendant la conisation chez 285 patientes. Les résections ont été réalisées « à l'aveugle », sous contrôle colposcopique ou guidées par une colposcopie au préalable. Ils ne retrouvent pas de différence significative en termes d'échec de traitement entre les 3 catégories. Cependant, lorsque la conisation est réalisée sous colposcopie, la hauteur du cône est réduite ($p=0,008$).

iii. Risque obstétrical

Il est bien démontré dans la littérature que l'augmentation de la taille de la pièce d'exérèse est associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré.

Noehr et al. ont étudié plus de 3 000 accouchements après conisation. La profondeur du cône était retrouvée comme facteur de risque d'accouchement prématuré avec une augmentation de 6% du risque par millimètre supplémentaire excisé (62).

Dans la méta-analyse de Kyrgiou publiée en 2016 incluant 71 études, le taux de naissances prématurées était corrélé à la profondeur et au volume du cône et ce risque augmentait progressivement avec la profondeur du cône (2 fois plus élevé en cas de hauteur du conisat > 10 mm, 3 fois plus élevé en cas de hauteur > 15-17 mm et 5 fois plus élevé en cas de hauteur > 20 mm) (63).

Ceci montre bien l'intérêt de la réalisation de la conisation sous colposcopie, surtout chez les femmes en âge de procréer, puisque :

- le volume de la pièce de conisation est diminué si le geste chirurgical est réalisé sous colposcopie ;
- la profondeur de la pièce d'exérèse est corrélée au risque obstétrical et notamment d'accouchement prématuré.

Au total l'ensemble de ces données montre que la réalisation d'une conisation sous contrôle colposcopique permet la diminution du volume des pièces opératoires sans impacter le risque de conisation en marges non saines, ni celui de persistance de l'HPV en post opératoire, ni celui de récurrence lésionnelle (persistance ou récurrence). En revanche le pronostic obstétrical des conisations à petit volume est meilleur.

b. Antécédent de traitement

Dans l'étude de Demarquet et al., un antécédent de conisation est retrouvé comme facteur de risque de récurrence avec un HR = 21,6 (IC 95% = 3,5-135,3) (49). L'indication de la conisation n'était pas précisée.

Cependant, un antécédent de traitement pour LIEBG ou LIEHG n'était pas un facteur de risque de récurrence dans l'étude prospective de Fambrini et al. (56), incluant 52 conisations pour LIEHG.

c. Statut ménopausique et âge

Les données concernant le statut ménopausique et l'âge comme facteurs de risque de récurrence après conisation sont discordantes.

Dans une étude rétrospective sur 160 patientes, So et al. (57) recherchent les facteurs de risque associés à la persistance de l'HPV à haut risque après une conisation pour HSIL. Dans cette étude, l'âge > 50 ans et le statut ménopausique sont des facteurs de risque de récurrence.

Dans une étude rétrospective réalisée chez 104 patientes, Ayhan et al. n'ont pas retrouvé d'association significative entre le risque de récurrence après conisation pour LIEHG en marges non saines et le statut ménopausique ou l'âge > 37 ans (58).

Chen et al. (46) ne retrouvent pas de différence significative pour les patientes de plus de 50 ans ($p=0,14$) mais ils retrouvent un risque de récurrence plus important chez les femmes ménopausées ($p=0,045$).

Ces résultats peuvent être expliqués par une plus grande difficulté à effectuer l'exérèse complète des lésions, du fait de l'atrophie des muqueuses génitales après la ménopause. De plus, l'immunité cellulaire se dégrade avec l'âge et peut expliquer la persistance de l'HPV.

d. Contraception orale

Dans l'étude prospective de Ruano et al. réalisée chez 97 patientes, la prise de contraception orale n'est pas retrouvée comme facteur de risque de récurrence après conisation pour LIEHG (59).

e. Parité

Dans les études de Ayhan et al., Ruano et al., Silva M et al. et Chen et al., la parité n'est pas retrouvée comme facteur de risque de récurrence (46,58–60).

On remarque donc que les facteurs suivants : âge, statut ménopausique, contraception hormonale et parité n'influencent que peu voire pas du tout le risque de récurrence de LIEHG alors que l'antécédent de traitement du col est plus nettement retrouvé comme facteur de risque. Ceci est en faveur d'une immunité particulière chez ces patientes qui auraient une capacité plus faible à la clairance de l'HPV une fois rencontré.

f. Tabagisme

Dans plusieurs études, le tabagisme n'est pas retrouvé comme facteur de risque de récurrence d'une lésion précancéreuse (58,59,61).

Néanmoins, dans une étude cas-témoins réalisée chez 100 patientes, Silva et al. retrouvent une association significative entre le tabagisme et le risque de récurrence (OR = 4,22) (60).

Kocken et al., quant à eux, estiment que le tabagisme est un facteur de risque de récurrence mais uniquement si la patiente fume plus de 10 cigarettes par jour (62).

4. Limites de l'étude

Notre étude comporte certains biais. Cette étude est rétrospective et n'a donc pas l'impact d'une étude prospective. De plus, elle ne comporte pas un nombre important de patientes.

Les critères de persistance/récurrence sont basés sur la cytologie et sur l'histologie. L'histologie est le paramètre est le plus performant pour le diagnostic de récurrence. Cependant, le FCV est réalisé de manière systématique chez toutes les patientes

revues lors du suivi post conisation alors que la (ou les) biopsie(s) du col ne sont réalisée(s) qu'en cas de signes pathologiques repérés à la colposcopie. Ceci a donc pu entraîner un biais lors de la réalisation des analyses statistiques entre test HPV et récurrence histologique des lésions, et ce, d'autant plus que la colposcopie est un examen subjectif. Son interprétation, la réalisation ou non de biopsie(s) et l'endroit de leur réalisation sont opérateur-dépendant. Néanmoins, nous avons limité ce biais car les colposcopies étaient réalisées par seulement 2 médecins adhérant à la charte de qualité de la SFCPCV.

Nous n'avons pas pu étudier les paramètres suivants : FCV à M21, typage HPV, immunodépression car le nombre de patientes était trop faible.

CONCLUSION

S'il est positif, le test HPV réalisé 3 mois après une conisation est associé à un risque d'anomalies cytologiques à M3 et M9 et d'anomalies histologiques de HG durant les 21 premiers mois de suivi. La sensibilité et la VPN du test HPV pour le dépistage d'une récurrence de lésions de HG sont excellentes, ce qui en fait un test indispensable chez ces femmes à risque de récurrence. Cependant, la VPP étant médiocre, un test HPV n'est pas synonyme de récurrence et des investigations complémentaires par colposcopie sont à réaliser.

Les marges de conisation non saines sont associées à la persistance du portage HPV (test HPV positif) et augmentent à la fois le risque d'anomalies au FCV à M3 mais aussi le risque de persistance/récurrence de LIEHG à l'histologie. Il convient donc d'être d'autant plus vigilant chez ces patientes ayant un risque de lésion « résiduelle » accrue alors que leur risque de « récurrence » à distance (FCV M9) ne semble pas être impacté par le statut des marges. Ces données peuvent nous amener à discuter un suivi plus précoce chez les femmes dont la conisation a été réalisée en marges non saines.

Dans notre étude, le volume de la pièce de conisation n'est pas associé au risque de récurrence. Ceci milite pour la réalisation des conisations sous colposcopie, a minima, étant donné la morbidité obstétricale associée au volume du conisat chez ces femmes en âge de procréer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 nov 2018;68(6):394-424.
2. Santé Publique France. Cancer du col de l'utérus.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. janv 2019;393(10167):169-82.
4. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cancer_col_uterus__connaissances.pdf
5. Bergeron C. HVP et cancer : classification des lésions. 17 oct 2008;
6. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 19 oct 2017;372(1732).
7. Baldauf J-J, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intraépithéliales du col. 6 févr 2013;
8. Duport N, Haguenoer Ken, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". InVS, Juin 2007.
9. Woronoff A-S, Molinié F, Trétarre B. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. </data/revues/00074551/v106i3/S0007455118303709/>. 4 mars 2019;
10. Woronoff A-S. Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim. N° thématique. Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses.
11. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki6 - HAS [Internet]. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf
12. Guenat D, Riethmuller D, Ramanah R, Morel A, Aubin F, Mouglin C, et al. Diagnostic moléculaire des papillomavirus humains (HPV) : quel(s) test(s) en pratique clinique ? 14 nov 2016;
13. Orth G, Blanc B. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In 2006. p. 15-33.
14. Prétet J-L, Perrard J, Soret C, Averous G, Vuitton L, Carcopino X, et al. Infections à papillomavirus et lésions associées. 12 juin 2019;

15. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de Virologie Médicale* - 2e édition.
16. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infectious Diseases*. 29 juill 2009;9(1):119.
17. Fröberg M, Östensson E, Belkić K, Oštrbenk A, Poljak M, Mints M, et al. Impact of the human papillomavirus status on the development of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women negative for intraepithelial lesions or malignancy at the baseline: A 9-year Swedish nested case-control follow-up study. *Cancer*. 2019;125(2):239-48.
18. Radley D, Saah A, Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. *Hum Vaccin Immunother*. 03 2016;12(3):768-72.
19. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, Sanjosé S de, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*. 2012;131(10):2349-59.
20. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. févr 2018;47:2-13.
21. Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath). Tumeurs du col utérin.
22. INCA 2017 - Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale /Thésaurus [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansfl.org/document/inca-2017-cat-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale/>
23. Wilting SM, Steenbergen RDM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia. *Papillomavirus Res*. 12 avr 2016;2:85-8.
24. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease - Kyrgiou, M - 2017 | Cochrane Library.
25. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human Papillomavirus Technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1 juin 2003;2003(31):80-8.
26. Castle PE, Schiffman M, Gravitt PE, Kendall H, Fishman S, Dong H, et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods. *Journal of Medical Virology*. 2002;68(3):417-23.
27. Haute Autorité de santé T. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. :234.

28. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*. 8 févr 2014;383(9916):524-32.
29. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International Journal of Cancer*. 2009;124(3):516-20.
30. Liste des trousse de détection et de génotypage des HPV validées par les fabricants de milieux. :2.
31. Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjær SK. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3—A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cancer*. 2018;142(9):1759-66.
32. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Santo LD, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *International Journal of Cancer*. 2017;141(1):8-23.
33. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 21 déc 2018;97(51).
34. Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *International Journal of Cancer*. 2011;129(4):903-9.
35. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine*. nov 2012;30:F88-99.
36. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. mai 2012;125(2):500-7.
37. Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015;94(4):405-11.
38. Asciutto KC, Henic E, Darlin L, Forslund O, Borgfeldt C. Follow up with HPV test and cytology as test of cure, 6 months after conization, is reliable. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016;95(11):1251-7.
39. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch*. 1 juin 2018;472(6):919-36.

40. INCA 2019 - Surveillance post thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus.
41. Monteiro ACS, Russomano FB, Camargo MJ de, Silva KS da, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. Sao Paulo Med J. juill 2008;126(4):209-14.
42. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis - ScienceDirect. déc 2017;
43. HPV Testing Solutions [Internet]. Diagnostics. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-hpv.html>
44. D. Riethmuller, C. Gabelle, R. Ramanah, J.-L. Sautière, J.-L. Prétet, J.-P. Schaal, B. Kantelip, C. Mouglin, R. Maillet. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2–3 : À propos de 386 cas. EM-Consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/166431/alertePM>
45. Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, Kemenade FJ van, Spruijt JWM, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. International Journal of Cancer. 2017;140(2):423-30.
46. Chen J, Wang Z, Wang Z, Yang X. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. Medicine (Baltimore). 12 oct 2018;97(41).
47. Lin C-T, Tseng C-J, Lai C-H, Hsueh S, Huang K-G, Huang H-J, et al. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. American Journal of Obstetrics and Gynecology. avr 2001;184(5):940-5.
48. Debarge VH, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. Gynecologic Oncology. 1 sept 2003;90(3):587-92.
49. Demarquet E, Mancini J, Preaubert L, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, et al. Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion A Prospective Cohort Study. 2019;
50. Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Da Re F, Baboci L, et al. Long-Term Clinical Outcome after Treatment for High-Grade Cervical Lesions: A Retrospective Monoinstitutional Cohort Study. BioMed Research International. 9 juin 2015;2015:e984528.
51. Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. Journal of Lower Genital Tract Disease. janv 2016;20(1):15–21.

52. Heineman M, Mancini J, Villeret J, Agostini A, Houvenaeghel G, Boubli L, et al. Treatment failure following excision therapy of CIN: the impact of direct colposcopic vision during procedure. *Arch Gynecol Obstet.* 1 avr 2016;293(4):825-31.
53. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology.* déc 2009;114(6):1232–1238.
54. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet].* 28 juill 2016 [cité 15 juill 2020];354. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964801/>
55. Yoon BS, Seong SJ, Song T, Kim M-L, Kim MK. Risk factors for treatment failure of CO2 laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2. *Arch Gynecol Obstet.* juill 2014;290(1):115-9.
56. Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Bussani C, Fallani MG, Andersson KL, et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology.* 1 avr 2008;109(1):59-64.
57. So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet.* 1 janv 2019;299(1):223-7.
58. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* juin 2016;201:1-6.
59. Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(3):245-51.
60. Silva M de M, Coutinho I, Heráclio S de A, Fittipaldi H, Katz L. Factors Associated With the Persistence/Recurrence of CIN2/3 in Women Submitted to Loop Electrosurgical Excision Procedure in a Teaching Hospital in Northeastern Brazil: A Case-Control Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* oct 2014;18(4):286-90.
61. Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, et al. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. *Int J Clin Oncol.* 1 oct 2017;22(5):921-6.
62. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology.* mai 2011;12(5):441-50.

AUTEUR : Nom : Domont

Prénom : Clémence

Date de soutenance : 7 Octobre 2020

Titre de la thèse : Place du test HPV réalisé 3 mois après conisation dans le pronostic d'évolutivité des lésions de haut grade au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *Gynécologie*

DES + spécialité : *Gynécologie Médicale*

Mots-clés : récurrence, surveillance, conisation, lésions intraépithéliales de haut grade, test HPV

Résumé : CONTEXTE – En France, la prévalence du cancer du col de l'utérus diminue grâce au programme de dépistage permettant la détection de lésions à un stade précoce particulièrement des LIEHG. La découverte d'une LIEHG nécessite alors le plus souvent une prise en charge par conisation. De nouvelles recommandations ont été publiées par l'INCa en 2019 sur le suivi post-thérapeutique de ces lésions. Un test HPV est réalisé à 6 mois de la conisation quel que soit le statut des marges. Au CHU de Lille, nous réalisons un test HPV, un FCV et une colposcopie 3 à 6 mois après la chirurgie. Le but de notre étude est d'évaluer la place du test HPV réalisé 3 mois après conisation pour LIEHG.

METHODE – Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique sur 126 patientes ayant été traitées par conisation pour LIEHG au CHU de Lille. Nous avons étudié les performances du test HPV réalisé à 3 mois de la conisation afin de détecter la persistance/récurrence de lésions intra-épithéliales ainsi que les éventuels facteurs de risque de récurrence.

RESULTAT – Un test HPV positif réalisé à 3 mois de la conisation est associé à la présence d'anomalies cytologiques à M3 et M9 ($p < 0,0001$) et d'anomalies histologiques ($p < 0,0001$). Les sensibilités et les VPN du test HPV étaient très bonnes pour le dépistage des anomalies histologiques (BG et HG), respectivement de 80% et de 96,6%, et excellentes pour le diagnostic histologique de HG. La sensibilité était de 71% et la VPN de 93% pour le dépistage d'anomalies cytologiques à M3. Les marges de conisation non saines sont associées au test HPV positif ($p = 0,0014$), à la présence d'anomalies cytologiques à M3 ($p = 0,0009$) et d'anomalies histologiques ($p = 0,0036$). Cependant, elles ne sont pas associées au risque de FCV pathologique à M9 ($p = 0,0953$). Le volume de la pièce d'exérèse n'est pas associé à la présence d'anomalies cytologiques ou à un test HPV positif. L'âge, l'antécédent de pathologie cervicale, le tabagisme, la ménopause, la contraception hormonale ne sont pas associés au risque de récurrence.

CONCLUSION – Le test HPV réalisé à 3 mois de la conisation est prédictif d'anomalies cytologiques et histologiques en post opératoire. Les marges d'exérèse non saines sont un facteur de risque puissant d'avoir, à la fois un test HPV positif à 3 mois de la conisation signant la persistance de l'infection HPV, et des anomalies cytologiques et histologiques. Le volume de la pièce de conisation n'influençant pas le risque d'avoir un test HPV positif et un FCV pathologique à M3, il paraît indispensable de réduire la taille du conisat pour limiter le risque obstétrical.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier HOBBER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Hortense BAFFET