

Université des Antilles
Faculté des Sciences
École Doctorale Pluridisciplinaire

Thèse pour le Doctorat en Recherche Clinique, Innovation
technologique, Santé Publique

Nadège CORDEL

**Infections ano-génitales par les papillomavirus humains
oncogènes chez les femmes en Guadeloupe**

Sous la direction de Mr Eustase JANKY

Soutenue le 16 mars 2017 à la Faculté des Sciences Exactes et Naturelles

N :

Jury :

Mr Raymond CESAIRE, PUPH, EA 4437, Université des Antilles, **Examineur**

Mr Nicolas DUPIN, PUPH, Inserm 1016, Université Paris-Descartes, **Rapporteur**

Mr Jean GONDRY, PUPH, Inserm 1105, UFR de Médecine d'Amiens, **Rapporteur**

Mme Annie LANNUZEL, PUPH, Inserm UMR 1127, Université des Antilles, **Examineur**

Mr Eustase JANKY, PUPH, EA 4546, Université des Antilles, **Directeur**

Pour mes fils, **Lucas et Matis** ,

A **Yvonne et André CORDEL**, mes grands-parents maternels,

« Il n'est rien dont ne vienne à bout le travail joint à la persévérance ».

Du Dyscole - IV^e s. av. J.-C. Ménandre, poète grec, né vers 343 av. J.-C.

Remerciements :

- **Mon Directeur de thèse**, pour son soutien et ses conseils
- **Mes Rapporteurs et Examineurs**, pour leur expertise et l'intérêt porté à mon travail
- **L'équipe du laboratoire CELTEC (cancer et environnement localisation tête et col-EA 4546) en la personne de sa directrice, Mme le Professeur Suzy DUFLO**, qui m'a accueillie pour mener mes travaux de recherche
- **Mme le Docteur Cécile HERRMANN**, pour sa collaboration dynamique, enthousiaste et productive
- **Mr Benoît TRESSIERES**, pour sa patience, sa disponibilité et sa collaboration sans faille depuis 10 ans
- **L'équipe du cabinet de Pathologie des Alyzées en la personne de Mme le Docteur Monique TRIVAL et de Mr le Docteur Youri SOCRIER**, pour leur accueil amical et leur collaboration
- **Mme le Professeur Camille RAGIN**, Présidente de l'African Caribbean Cancer Consortium pour son accueil chaleureux au sein du groupe de recherche et sa collaboration
- **L'équipe de la Bibliothèque Universitaire du campus de Fouillole en la personne de Mme Jeanne ARJOUNIN**, pour son aide et sa disponibilité
- **Mme le Directeur des Affaires Médicales et de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Pointe-à-Pitre en la personne de Mme Chantal LERUS**, pour son soutien et sa confiance
- **Mme le Directeur du pôle Santé Publique de l'Agence Régionale de la Santé-Guadeloupe en la personne de Mme Florelle BRADAMANTIS**, pour son soutien et sa confiance
- **Mme le Docteur Jacqueline DELOUMEAUX**, pour ses conseils et l'intérêt porté à mon travail
- **Mme et Mrs les Professeurs Marie BEYLOT-BARRY, Olivier CHOSIDOW, Pascal JOLY** pour leur amitié, leur enseignement, leur soutien et leurs conseils
- **Mme Corinne MINMIN**, pour son soutien amical constant y compris à cette soutenance

AVANT-PROPOS

En début d'année 2012, une jeune patiente guadeloupéenne, âgée de 19 ans, que je prenais en charge depuis 2 ans pour une maladie de Still très sévère, a sollicité mon autorisation pour recevoir le vaccin dirigé contre les papillomavirus humains (HPV).

Je lui ai demandé un temps de réflexion afin de vérifier l'indication de la vaccination et l'absence de contre-indication en lien avec sa maladie systémique auto-inflammatoire.

Mes recherches bibliographiques m'ont permis de répondre aux 2 questions et d'autoriser la vaccination mais elles ont fait émerger une 3ème question. **Ce vaccin anti-HPV ciblant les 2 types de papillomavirus humains oncogènes les plus fréquents, d'après la littérature, était-il bien adapté à la population des femmes des antilles?**

L'analyse des quelques données de la littérature disponibles sur le sujet a renforcé mon interrogation. Les travaux du Pr Camille Ragin (avec qui je collabore depuis lors) montraient que les infections à papillomavirus humains carcinogènes étaient fortement prévalentes dans les antilles anglophones (Tobago, Jamaïque) et que les génotypes de papillomavirus humains oncogènes HPV16 et HPV18 comptaient bien parmi les plus fréquents. Cependant, leur prévalence était moindre que celle d'autres génotypes à haut risque oncogène, en particulier les types HPV45, HPV58 et HPV52 non ciblés dans le vaccin.

Je me suis inscrite à l'Ecole Doctorale Pluridisciplinaire de l'Université des Antilles le 15 octobre 2012 dans le but d'entreprendre un travail de recherche qui permettrait d'apporter des éléments de réponse à mon questionnement.

ARTICLES A L 'APPUI DE CE TRAVAIL

- Cordel N, Bonnacarrere L, Tressières B. Squamous cell carcinoma in the Afro-Caribbean community an 11-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol* 2017: in press
- Ameline M, Bonnacarrère L, Tressières B, Hue K, Claudéon J, Blanchet P, Shout R, Saliou P, Cordel N. Incidence des cancers cutanés et non cutanés chez les transplantés rénaux Afro-Caribéens : données guadeloupéennes de 2004 à 2011. *Ann Dermatol Vénéréol* 2015 ;142: 534-40.
- Cordel N, Fofana M, Trival M, Tressières B. Le carcinome épidermoïde de la verge en population afro-caribéenne : données guadeloupéennes 2000-2012. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013 ;12: S446.
- Cordel N, Bonnacarrere L, Tressières B. Squamous cell carcinomas in Afro-Caribbean women. *J am Acad Dermatol* 2012; 67:788-9.

RESUME

Introduction : Les cancers viro-induits dont le chef de file est le cancer du col utérin lié au papillomavirus humain (HPV) représentent une cause importante de mortalité dans la Caraïbe. Ils ont récemment été désignés comme objectif de santé publique par les registres des cancers antillais. Pour autant, les données virologiques disponibles sont rares et concernent principalement les antilles anglophones. Des études de répartition génotypique menées à Tobago, en Jamaïque et à la Barbade montrent, en population générale, une forte prévalence des infections par les HPV à haut risque oncogène (HRHPV) et une prédominance de génotypes différents de ceux qui prévalent dans les pays du nord (i.e.: HPV16, HPV18) notamment les génotypes HPV45 et HPV58. Ces données soulèvent la question de l'existence d'un profil de distribution génotypique particulier dans la Caraïbe et la nécessité, le cas échéant, d'adapter la stratégie de prévention vaccinale des infections par les HPV à haut risque oncogène car les vaccins actuels ne ciblent que les génotypes 16 et 18 .

Objectifs : L'objectif principal du travail était de décrire la distribution génotypique (estimation de la prévalence des différents génotypes) des HPV oncogènes impliqués dans les infections de la sphère ano-génitale des femmes, en Guadeloupe. L'objectif secondaire était de préciser les facteurs démographiques, sociaux et cliniques associés à la présence d'une infection ano-génitale à HPV oncogène.

Patients et méthodes : Trois études ont été envisagées : i) une étude rétrospective, en population générale, à partir des données cytologiques et virologiques du cabinet de pathologie de Guadeloupe dont l'activité est la plus intense dans le domaine ciblé, ii) deux études prospectives conduites chez des femmes immunodéprimées, soit par une transplantation rénale, soit par une maladie systémique auto-immune. Cette population de femmes a été choisie car elle est caractérisée par une prévalence élevée d'infections ano-génitales à HPV oncogènes et une fréquence importante de complications carcinologiques HPV-induites, documentée dans la littérature.

Résultats : i) **étude rétrospective :** Sur la période du 1/01/2013 au 31/12/2014, 618 analyses cytologiques de frottis cervicaux couplées au génotypage HPV ont été colligées chez 618 patientes, d'âge médian 42 ans, prises en charge consécutivement. La prévalence des infections par les HPV à haut risque oncogène était de 36,1% [IC95%: 32,3; 40,0] sur l'ensemble de la cohorte avec la répartition suivante: HPV16 ou HPV18: 7,3% [IC95%: 5,4; 9,6], HRHPV à l'exclusion des types 16 et 18: 28,8% [IC95%: 25,3; 32,5]. La prévalence des infections à HRHPV de tout type et celle des types non 16 non 18 augmentait de façon parallèle et statistiquement significative ($p < 0,001$) au degré de sévérité cytologique variant respectivement de 25,1% [IC95% :21,1; 29,3] et 19,7%

[IC95%: 16,1; 23,7] pour les frottis avec cytologie normale, à 65,1% [IC95%: 55,2; 74,1] et 53,8% [IC95%: 43,8; 53,5] pour les frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée, et à 77,4% [IC95%: 5,9; 90,4] et 67,7% [IC 95%: 48,6-83,3] pour les frottis présentant une lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade.

ii) étude prospective chez les femmes transplantées du rein: Soixante et une patientes, afro-caribéennes, d'âge médian 53 ans, transplantées, en moyenne, depuis $5,9 \pm 5,4$ ans et recevant un schéma d'immunosuppression d'entretien conforme aux recommandations internationales ont été incluses. La prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes sur l'ensemble de la cohorte était de 90,2% [IC95%:79,8 ; 96,3](HPV à haut risque carcinogène: 59% [IC95%: 45,7 ; 71,4], HPV à faible risque carcinogène: 57,4% [IC95%: 44,1 ; 70,0]. La répartition des différents génotypes de HRHPV, toutes muqueuses confondues était la suivante : HPV52 (38,2%)>HPV39, HPV51 (16,4%)> HPV31 (12,7%)> HPV45 (9,1%)> HPV16 (7,3%)> HPV58 (5,5%)> HPV33, HPV56 (3,6%). Le type HPV18 n'était retrouvé dans aucun prélèvement muqueux. En analyse univariée, le statut de célibataire était associé de façon statistiquement significative ($p=0,008$) à une infection par au moins un HPV à haut risque oncogène, toutes muqueuses confondues avec un odds ratio de 4,4 [IC95%:1,4 ; 13,2]

iii) étude prospective chez les femmes atteintes de maladie systémique auto-immune:

Trente-cinq patientes, afro-caribéennes, d'âge médian 48 ans, prises en charge depuis $9,7 \pm 7,5$ ans, en moyenne, pour un lupus systémique ($n=16$), une sclérodermie systémique ($n=8$), une dermatomyosite ($n=7$) ou un pemphigus ($n=5$) ont été incluses. L'immunosuppression en lien avec le traitement de fond de leur maladie était caractérisée par une dose cumulée médiane de glucocorticoïdes de 21 195 mg (interquartile Q1-Q3 :7 650mg-35 070mg) associée à un traitement immunosuppresseur pour 24 patientes (68,5%).

La prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes était de 77,1% [IC95%: 59,9 ; 89,6] (HPV à haut risque oncogène et HPV à bas risque oncogène : 62,9% [IC95%: 44,9 ; 78,5].

Les génotypes représentés étaient par ordre de fréquence, toutes muqueuses confondues : HPV31 (33,3%)> HPV44, HPV58 (25,9%) >HPV39 (18,5%)> HPV16, HPV45, HPV52, HPV56 (14,8%)>HPV33, HPV59, HPV6 (11,1%)> HPV18 (7,4%).

L'analyse univariée mettait en évidence 2 facteurs de risque: un âge de début de vie sexuelle avant 18 ans et un diagnostic de sclérodermie systémique.

Conclusion : Nos 3 études montrent une forte prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes chez les femmes en Guadeloupe. Cette prévalence élevée apparaît nettement liée à la

prévalence des HPV à haut risque oncogène de type ni 16 ni 18 comme en atteste la distribution génotypique observée en population générale et en population immunodéprimée (i.e. prévalence forte du type HPV52 et à moindre degré des types HPV39 et HPV51 chez les patientes transplantées et des types HPV31, HPV58, HPV39, HPV45 chez les patientes présentant une maladie systémique auto-immune). Ces résultats confortent les données des études précédemment conduites dans l'arc antillais et constituent un argument pour élargir la protection vaccinale anti-HPV aux types non 16 non 18, dans le but d' optimiser la prévention primaire du cancer du col utérin, aux Antilles.

Le vaccin anti-HPV nonavalent, de commercialisation récente, semble représenter une option intéressante. En effet, les 5 types supplémentaires de HRHPV qu'il cible par rapport aux vaccins de 1ère génération (i.e.: HPV31, HPV33, HPV45, HPV52, HPV58) correspondent aux types des papillomavirus humains à haut risque oncogène ni 16 ni 18 qui circulent activement dans la Caraïbe, y compris deux types impliqués dans les cancers invasifs du col utérin aux antilles françaises: HPV33 et HPV45.

Les facteurs de risque d'infection par les HPV oncogènes identifiés dans notre travail correspondent aux facteurs largement documentés dans la littérature comme le début précoce des rapports sexuels ou le statut de célibataire. Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour investiguer l'association avec la sclérodémie systémique.

ABSTRACT

Introduction: Of the virus-related cancers, cervical cancer linked to the human papillomavirus (HPV), is one of the leading causes of mortality in the Caribbean. These cancers have recently been identified as an important public health problem by Caribbean cancer registries. However, virological data available are limited and related primarily to the English-speaking Caribbean. Genotypic distribution studies in Tobago, Jamaica and Barbados show a high HPV prevalence of high-risk HPV types (HR HPV) infections in the general population and a predominance of genotypes different from those of northern countries (i.e.: HPV16 and HPV18) in particular types HPV45 and HPV58. These data raise the question of the existence of a specific genotypic distribution profile in the Caribbean and the need, if required, to adapt vaccine prevention strategy against HRHPV infections because current vaccines only target genotypes 16 and 18.

Objectives: The main objective of this study was to describe the distribution of carcinogenic HPV types involved in anogenital infections of women in Guadeloupe. The second objective was to identify the demographic, social and clinical factors associated with the presence of oncogenic HPV infection of the anogenital area.

Patients and methods: Three studies were conducted: (i) a retrospective study concerning the general population based on cytological and virological data from the Guadeloupe pathology laboratory whose activity is the most intense in the targeted field; (ii) two prospective studies in women immunocompromised (i.e.: kidney transplant recipients, autoimmune systemic disease). This population of women was chosen because it is characterized by a high prevalence of HPV anogenital infections with frequent HPV-induced mucosal cancer complications reported in the literature.

Results: (i) retrospective study: During the period from 1/01/2013 au 31/12/2014 a total of 618 cytological analyzes of cervical smears coupled with HPV genotyping were consecutively collected from 618 patients, median age 42 years. The overall prevalence of high-risk HPV infections was 36.1% [95% CI 32.3-40] with the following distribution: HPV 16 or HPV 18: 7.3% [95% CI 5.4-9.6], HRHPV excluding types 16 and 18: 28.8% [95%CI: 25.3-32.5%]. The prevalence of HR HPV infections of all types and those of non-16 and non-18 types increased statistically significantly ($p < 0.001$) with the cytological severity range of 25.1% [95% CI 21.1; 29.3] and 19.7 [95% CI: 16.1; 23.7] for PAP smears with normal cytology at 65.1% [95% CI: 55.2;74.1] and 53.8% [95% CI: 43.8;53.5] for ASCUS smears and 77.4% [95% CI: 58.9; 90.4] and 67.7% [95% CI: 48.6; 83.3] for LSIL smears.

(ii) prospective study in kidney transplant women: Sixty-one afro-caribbean women, median age 53 years, transplanted for 5.9 ± 5.4 years and receiving a conventional immunosuppression regimen were included. The overall prevalence of anogenital HPV infections was 90.2% [95% CI: 79.8; 96.3] (HRHPV types: 59% [95% CI: 45.7; 71.4], HPV at low risk types: 57.4% [95% CI: 44.1; 70.0]). The distribution of the various genotypes of HR HPV, all mucosae combined was as follows: HPV52 (38.2%)> HPV39, HPV51 (16.4%)> HPV31 (12.7%)> HPV45 (9.1%)>HPV16 (7.3%)> HPV58 (5.5%)> HPV33, HPV56 (3.6%). The type HPV18 was not found in any mucosal samples. In univariate analysis, being single was statistically significantly associated ($p = 0.008$) with HRHPV infection with an odds ratio of 4.4 [95% CI: 1.4; 13.2].

(iii) prospective study in women with autoimmune systemic disease: Thirty-five afro-caribbean women, median age 48 years, with a diagnosis for 9.7 ± 7.5 years of systemic lupus erythematosus ($n = 16$), systemic sclerosis ($n = 8$), dermatomyositis ($n = 7$) or pemphigus ($n = 5$) were included. Immunosuppression in relation to the treatment of their disease was characterized by a median glucocorticoid cumulative dose of 21 195 mg (interquartile Q1-Q3: 7 650mg-35 070mg) associated with an immunosuppressive drug for 24 patients (68.5 %). Prevalence of HPV anogenital infections was 77.1% (27/35) [95% CI: 59.9; 89.6] (HRHPV types and low risk HPVtypes: 62.9% [95% CI: 44.9, 78.5]). The genotypes represented were in order of frequency, all mucous membranes included : HPV31 (33.3%)> HPV44, HPV58 (25.9%)> HPV39 (18.5%)> HPV16, HPV45, HPV52, HPV56 (14.8 %)> HPV33, HPV59, HPV6 (11.1%)> HPV18 (7.4%). The risk factors highlighted in univariate analysis were an age of onset of sexual life before 18 years and a diagnosis of systemic sclerosis.

Conclusion: Our 3 studies show a high prevalence of anogenital infections with carcinogenic HPV in women on the island of Guadeloupe. This high prevalence appears to be directly linked to the prevalence of high-risk, oncogenic HPVs of type non 16 and non 18, as evidenced by the genotypic distribution observed in the general population and the immunocompromised population (i.e. HPV 52 , HPV39, HPV51 in kidney transplant recipients and HPV31, HPV58, HPV39, HPV45 in patients with autoimmune systemic disease). These results are in accordance with data from studies previously carried-out in Caribbean. They constitute an argument for extending the protection against non-16 and non-18 HPV types infections with the aim of optimizing the basic prevention of cervical cancer in the caribbean countries. The nonavalent new HPV vaccine seems to constitute an interesting option. The 5 additional types of HR HPV that it targets compared to first generation vaccines (i.e.: HPV31, HPV33, HPV45, HPV52, HPV58) correspond to high risk HPV types nor16 nor18 that are actively marketed in the Caribbean, including two types involved in invasive cervical

cancer in the French West Indies: HPV33 and HPV45.

Risk factors for HPV infection identified in our study correspond to factors widely documented in the literature such as early onset of sexual intercourse or unmarried status. A larger study is needed to investigate the association with systemic sclerosis.

TABLES DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
ARTICLES A L 'APPUI DE CE TRAVAIL.....	5
RESUME	6
ABSTRACT.....	9
TABLES DES MATIÈRES	12
Liste des abréviations.....	16
Liste des figures	17
I. INTRODUCTION: INFECTIONS ANO-GENITALES PAR LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ONCOGENES ET CANCERS HPV-INDUITS	19
A. Les papillomavirus humains (HPV) oncogènes	19
1. Généralités	19
2. Caractéristiques du papillomavirus humain (HPV)	20
a) Le virion	20
b) Organisation génomique	21
B. Infection des épithéliums.....	22
1. Le cycle viral	22
2. Infection latente/ Infection active.....	25
3. Facteurs de risque des infections par les HPV	26
C. Oncogénèse	26
1. Processus de transformation cellulaire par les HPV	26
2. Pouvoir oncogène des HPV	28
a) Sur le plan moléculaire	28
b) Sur le plan clinique	28
3. Types de cancers HPV induits	28
D. Cancers ano-génitaux HPV induits et génotypes d'HPV carcinogènes impliqués.....	29
1. Données épidémiologiques mondiales.....	29
2. Données épidémiologiques européennes et nationales	31
3. Données épidémiologiques dans la Caraïbe.....	33
a) Description du bassin caribéen	33
b) Incidence des cancers ano-génitaux HPV induits dans la Caraïbe.....	36
c) Prévalence et distribution des types des HRHPV dans les cancers ano-génitaux en zone Caraïbe.....	37
E. Prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes et distribution génotypique des HPV impliqués.....	38
1. Données mondiales.....	38
2. Données nationales	39
3. Données caribéennes	40
a) Tobago	40
b) Jamaïque.....	41
c) Barbade	41
d) Bahamas	41
e) Antilles françaises	42
F. Prévention des infections ano-génitales par les HRHPV: la vaccination anti-HPV.....	42
1. Vaccins disponibles.....	42

a) Vaccin bivalent, tétravalent, nonavalent	42
b) Principes de fabrication et mode d'action	43
c) Immunogénicité	45
d) Efficacité	46
e) Le profil de tolérance	46
2. Population cible-schéma de vaccination.....	47
3. Couverture vaccinale	48
4. Efficacité sur la prévention primaire du cancer du col	48
II. OBJECTIFS.....	50
A. Étudier la répartition des différents génotypes des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes en Guadeloupe	50
1. En population générale	50
2. En population à haut risque de cancers ano-génitaux HPV induits, les patientes immunodéprimées.....	50
a) Population des femmes transplantées du rein en Guadeloupe	51
b) Population des femmes présentant une maladie systémique auto-immune	52
B. Étudier les facteurs associés à la présence d'une infection ano-génitale par les HPV oncogènes chez les femmes en Guadeloupe	52
1. Les facteurs de risque identifiés dans la littérature	52
2. Les facteurs de risque particuliers dans la population de Guadeloupe	52
a) Âge des femmes lors de la 1ère grossesse	52
b) Nombre d'enfants.....	53
c) Niveau socio-culturel	53
d) Habitat ville/campagne	53
C. Retombées attendues	53
1. Amélioration des connaissances épidémiologiques	53
2. Sensibilisation des patientes immunodéprimées au dépistage des cancers ano-génitaux	53
3. Identification d'une catégorie de patientes immunodéprimées à haut risque de complications carcinologiques-HPV induites	54
4. Mise en place d'un programme de surveillance adaptée chez les patientes immunodéprimées identifiées « à haut risque ».....	54
5. Contrôle des facteurs de risque.....	54
6. Prise en compte des données de la recherche pour orienter le programme vaccinal aux Antilles. .	54
III. PATIENTS ET METHODES	55
A. Choix du type d'étude	55
1. En population générale.....	55
2. En population immunodéprimée	55
a) Population des femmes transplantées du rein	55
b) Population des femmes atteintes de maladies systémiques auto-immunes	55
B. Recrutement des sujets	56
1. En population générale.....	56
a) Potentiel "patients"	56
b) Identification des sujets	57
2. En population immunodéprimée	57
a) Potentiel "patients"	57
b) Identification des sujets	57

C. Critères d'éligibilité.....	57
1. Critères d'inclusion.....	57
a) Etude rétrospective en population générale.....	57
b) Etudes prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	58
2. Critères d'exclusion.....	58
a) Etude rétrospective en population générale.....	58
b) Etudes prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	58
D. Critères de jugement.....	58
1. Critère de jugement principal.....	58
a) Etude rétrospective en population générale.....	58
b) Etudes prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	59
2. Critères de jugements secondaires.....	59
a) Etude rétrospective en population générale.....	59
b) Etudes prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	59
E. Procédures de la recherche.....	60
1. Etude rétrospective.....	60
2. Etudes prospectives.....	60
F. Diagnostic virologique-Techniques de détection et de génotypage des HPV oncogènes.....	60
1. Etude rétrospective en population générale.....	60
2. Etudes prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	61
G. Aspects statistiques.....	62
1. Étude rétrospective en population générale: méthodes statistiques utilisées.....	62
2. Études prospectives en population immunodéprimée HPV-rein97.1 et HPV-MSAI 97.1.....	63
a) Calcul de la taille des études.....	63
b) Méthodes statistiques employées.....	64
H. Aspects réglementaires.....	65
1. Comité d'Éthique.....	65
2. Autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP).....	65
3. Autorisation de l'Agence Nationale de sécurité du Médicament (ANSM).....	65
IV. RESULTATS.....	66
IV a. Distribution génotypique des HRHPV impliqués dans les infections cervicales en population générale de Guadeloupe.....	66
IV b. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes immunodéprimées en Guadeloupe.....	69
A. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes transplantées du rein en guadeloupe Acronyme : HPV-rein 97.1.....	69
B. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes antillaises immuno-déprimées par une maladie systémique auto-immune (Guadeloupe) Acronyme : HPV-MSAI 97.1.....	75

V. DISCUSSION.....	82
Va. Distribution génotypique des HRHPV impliqués dans les infections cervicales en population générale de Guadeloupe (étude rétrospective).....	82
V b. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes immunodéprimées en Guadeloupe (études prospectives)	84
A. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes transplantées du rein en guadeloupe Acronyme : HPV-rein 97.1.....	84
B. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes antillaises immuno-déprimées par une maladie systémique auto-immune (Guadeloupe) Acronyme : HPV-MSAI 97.1	87
VI. CONCLUSION.....	90
A. Propositions pour le suivi des patientes immunodéprimées à haut risque de carcinomes ano-génitaux HPV induits	90
1. Quel rythme de surveillance?.....	90
2. Selon quelles modalités?.....	91
B. Adaptation du programme vaccinal anti- HPV en Guadeloupe.....	91
VII. VALORISATION DU TRAVAIL-PERSPECTIVES	92
A. Publications	92
1. Articles publiés	92
2. Articles à venir	92
B. Projets de recherche clinique	92
1. Poursuite des inclusions dans l'étude HPV-MSAI 97.1.....	92
2. Prévalence et distribution génotypique des infections cervicales par les HPV à haut risque oncogène chez les femmes lupiques en zone Caraïbe.....	93
BIBLIOGRAPHIE	94
ANNEXES	106

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACIP : advisory committee on immunization practices

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance-atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

CIN : cervical intra epithelial neoplasia-dysplasie cervicale

CNR HPV : centre national de référence des papillomavirus humains

DIM : département d'informatique médicale

HPV : human papillomavirus-papillomavirus humain

HPVVAP study group : human papillomavirus vulva vagina anus and penis study group

HR HPV : high risk HPV- HPV à haut risque carcinogène pour l'homme

HSIL : high grade squamous intra-epithelial lesion- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

IARC : international agency for reserach on cancer

Insee : institut national de la statistique et des études économiques

LCR : long control region

LR HPV : low risk HPV-HPV à faible risque carcinogène pour l'homme

LSIL : low grade squamous intra-epithelial lesion- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

MSAI : maladie systémique auto-immune

ORF : open reading frame

PAE : polyadenylation early

PAL : polyadenylation late

PCR : polymerase chain reaction

pdb : paires de bases

VLP : viral-like particle -pseudo particule virale

WHO-ICO : World Health Organization- Institut Català d'Oncologia

LISTE DES FIGURES

Figure 1: arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae selon la classification de 2004 d'après de Villiers EM et al. Classification of papillomaviruses. <i>Virology</i> 2004; 324 : 17–27	20
Figure 2: structure de la capsid des papillomavirus d'après Trus BL et al . Novel structural features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 Å resolution. <i>Nat Struct Biol.</i> 1997;4 :413-20.....	21
Figure 3: schéma d'organisation génomique de HPV16 d'après Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. <i>Vaccine</i> 2012 ; 30S : F55-70.....	22
Figure 4: phénomènes de pénétration du virion-HPV dans la cellule cible, le kératinocyte de la couche basale d'après Schillet et al Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. <i>Nat Rev Microbiol</i> 2012 ;10 : 681-92	23
Figure 5: cycle viral au cours du cycle de renouvellement cellulaire d'après J Doorbar et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. <i>Vaccine</i> 2012 ; 30S : F55-70.....	24
Figure 6: koilocytes épidermiques sur coupe histologique coloration HES-fort grossissement.....	24
Figure 7 : d'après J Doorbar et al Human papillomavirus biology and disease association. <i>Rev Med Virol</i> 2015. Infection latente avec absence de production de virion et infection active avec réplication virale productive.	25
Figure 8: d'après J Doorbar et al Human papillomavirus biology and disease association. <i>Rev Med Virol</i> 2015 ; 25 : 2-23.....	27
Figure 9 : Carte de l'Arc Antillais avec les Grandes Antilles (Jamaïque, Cuba, République Dominicaine, Haïti, Porto Rico) et les Petites Antilles de Anguilla à Aruba.	33
Figure 10 :Population de l'Arc Antillais 2010-2011 d'après l'AREC (association de recherche et d'études Caraïbes-Université de Caen) http://atlas-caraibe.certic.unicaen.fr . Nombre d'habitants schématisé par un cercle et densité de la population indiquée en couleur selon les légendes ci-dessous.	35
Figure 11: Prévalence des types de HRHPV dans les infections cervicales à l'échelle mondiale chez les patientes présentant une cytologie cervicale normale, d'après Bruni et al Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents : meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. <i>J Infect Dis</i> 2010 ; 202 :1789-99.....	39
Figure 12: Principe de fabrication du vaccin anti-HPV reposant sur l'assemblage des protéines majeures de la capsid, L1, sans L2 et sans matériel génétique, aboutissant à la production de pseudo particules virales (VLP), d'après le laboratoire Merck.	43
Figure 13: Mode d'action du vaccin anti HPV sur la muqueuse du col utérin : les pseudo-particules virales (VLPs) induisent la production d'anticorps spécifiques des types d'HPV ciblés qui se fixent au virion et empêchent son internalisation dans les cellules basales épithéliales, d'après Schiller JT et al. Delivering on the promise : HPV vaccines and cervical cancer. <i>Nat Rev Microbiol</i> 2004; 2:343-7 et Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. <i>Nat Rev Microbiol</i> 2012 ;10 : 681-92	45

Figure 14: Statistiques de l'année 2016 concernant la domiciliation de la patientèle du laboratoire de pathologie des Alyzées et carte de la Guadeloupe. Les résultats des dépendances et collectivités sont signalés en bleu.	56
Figure 15 : position des différentes sondes oligonucléotidiques sur les bandelettes Inno Lipa HPV (4 contrôles et 28 génotypes)	62
Figure 16 : Prévalence des infections cervicales à HRHPV par classe d'âge et par grade cytologique	67
Figure 17: prévalence des différents types de HRHPV dans les infections cervicales avec cytologie normale en fonction des pays et comparaison avec la Guadeloupe	68
Figure 18 : prévalence des différents types d'HPV à haut risque (HRHPV) et faible risque (LRHPV) oncogènes, toutes muqueuses confondues (pourcentage calculé par rapport au nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif n=55)- HRHPV en bleu : 52,39,51,31, 45, 16, 58,33, 56 ; LRHPV en violet: 54, 74, 44, 6.....	71
Figure 19: prévalence des types d'HPV à haut risque oncogène en fonction de la localisation muqueuse (i.e. : cervicale, vulvaire, anale). Pourcentage calculé en fonction du nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif sur la muqueuse considérée (i.e. : col n=48, vulve n=50, anus n=49).....	72
Figure 20 : prévalence des différents types de HRHPV positifs sur 2 prélèvements réalisés à 24 mois d'intervalle au niveau de chaque muqueuse. Pourcentage calculé sur l'effectif de 15 patientes.	73
Figure 21 : analyse univariée des facteurs associés à la présence d'une infection ano-génitale à HPV à haut risque oncogène	74
Figure 22 : prévalence des différents types d'HPV à haut risque (HRHPV) et faible risque (LRHPV) oncogène, toutes muqueuses confondues (pourcentage calculé par rapport au nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif n=27)- HRHPV en bleu: 31,58,39,16,45,52,56,33, 59, 18 ; LRHPV en violet: 44, 6.....	76
Figure 23: prévalence des types d'HPV à haut risque oncogène en fonction de la localisation muqueuse cervicale, vulvaire, anale. Pourcentage calculé en fonction du nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif sur la muqueuse considérée (i.e. : col n=20, vulve n=23, anus n=22).	77
Figure 24: répartition des génotypes de HRHPV en fonction des types de pathologie systémique auto-immune.....	78
Figure 25: analyse univariée des facteurs associés à une infection ano-génitale à HPV, tous risques confondus	79
Figure 26: analyse univariée des facteurs associés à une infection ano-génitale à HPV à haut risque oncogène	80

I. INTRODUCTION: INFECTIONS ANO-GENITALES PAR LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS ONCOGENES ET CANCERS HPV-INDUITS

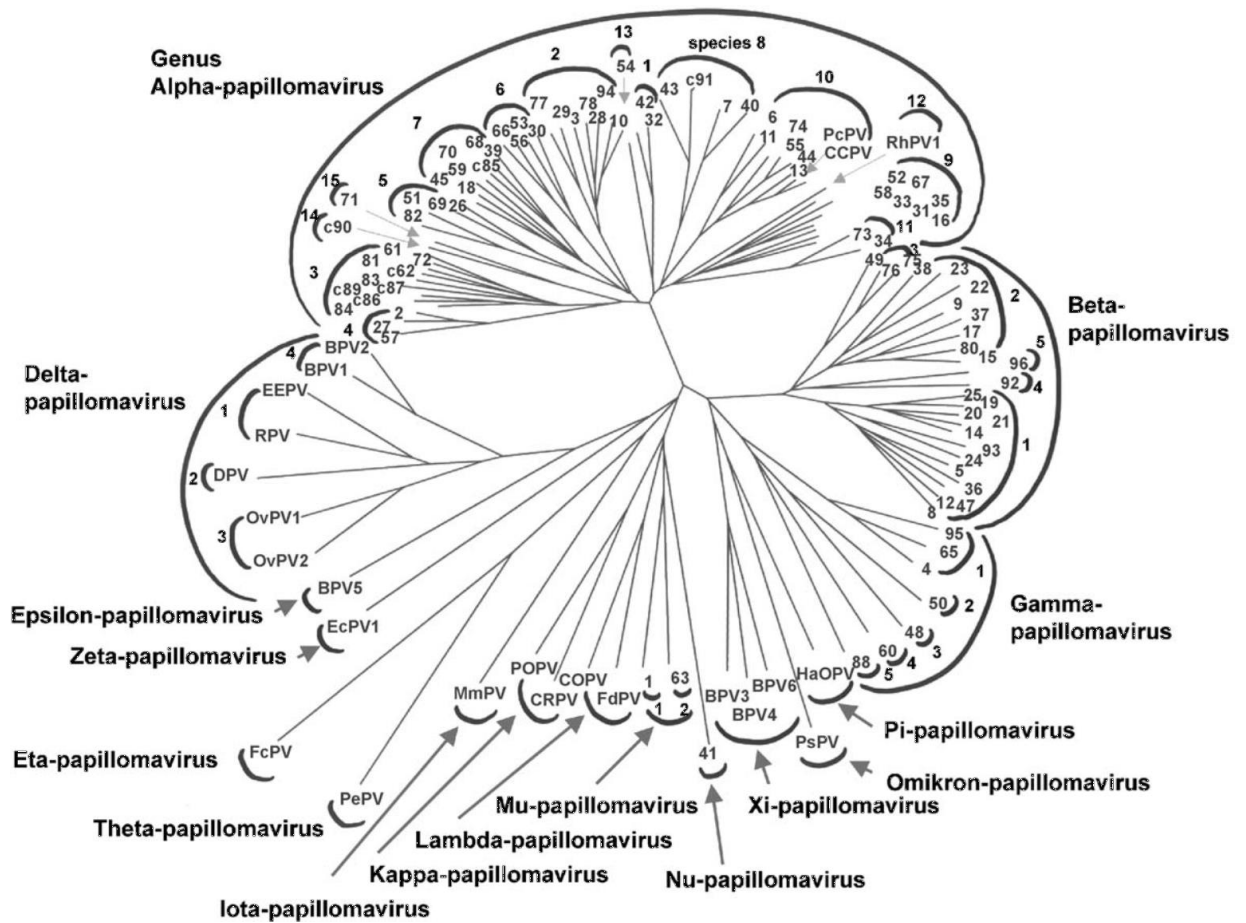
A. Les papillomavirus humains (HPV) oncogènes

1. Généralités

Les papillomavirus sont des petits virus à ADN, sans enveloppe, particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, dessiccation, solvant organique, détergent) et très répandus dans la nature. Ils infectent de nombreux mammifères avec une restriction d'espèce mais une propriété commune : un tropisme pour les cellules des épithéliums malpighiens.

Autrefois classés dans la famille des Papoviridae qui regroupait les Papillomaviridae (Pa) et les Polyomaviridae (Po) à partir de bases structurales (e.g.: petite taille, absence d'enveloppe, génome de faible poids moléculaire composé d'un ADN circulaire bicaténaire), ils constituent actuellement une famille à part entière, la famille des Papillomaviridae. Cette famille regroupe les papillomavirus spécifiques de différents mammifères, dont l'homme, mais également d'oiseaux et de reptiles avec un classement en genre (désigné par une lettre grecque), espèce (désignée par un chiffre de 1 à 15) et type représenté par un chiffre suivant l'acronyme BPV (bovine papillomavirus), HPV (human papillomavirus), OvPV (ovine papillomavirus) etc. : BPV6, HPV18, OvPV2 (1,2) (figure 1).

Figure 1: arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae selon la classification de 2004 d'après de Villiers EM et al. *Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324 : 17–27.*



2. Caractéristiques du papillomavirus humain (HPV)

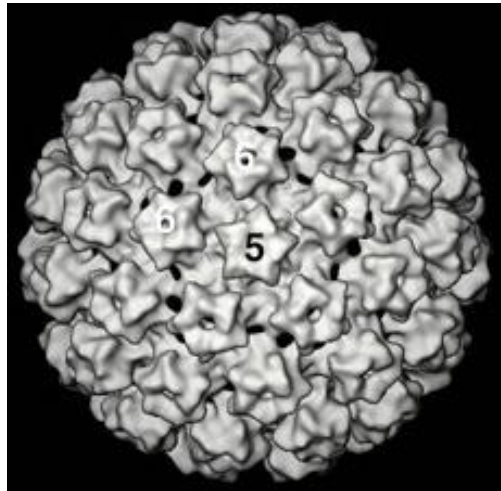
Plus de 150 types de papillomavirus humains ont été identifiés et séquencés (3). Ils sont classés en 5 genres : alpha, bêta, gamma, mu et nupapillomavirus, en fonction des séquences nucléotidiques de leur génome (1,2). Au sein de chaque genre, les types d'HPV sont caractérisés selon leur tropisme épithélial cutané ou muqueux et leur capacité à générer des infections asymptomatiques (comme la majorité des HPV des genres bêta et gamma), des lésions bénignes ou des tumeurs malignes.

a) Le virion

La particule virale (virion) du papillomavirus humain est constituée, comme tous les virus de la famille des Papillomaviridae, d'une capsidie icosaédrique de 55 à 60 nanomètres, composée de 72 capsomères et du génome viral sous forme d'un ADN circulaire double brin de 8 kb.

Deux protéines interviennent dans la constitution de la capsid : la protéine majeure L1 dont les 360 exemplaires sont assemblés en 72 pentamères et la protéine L2 (4) (figure 2).

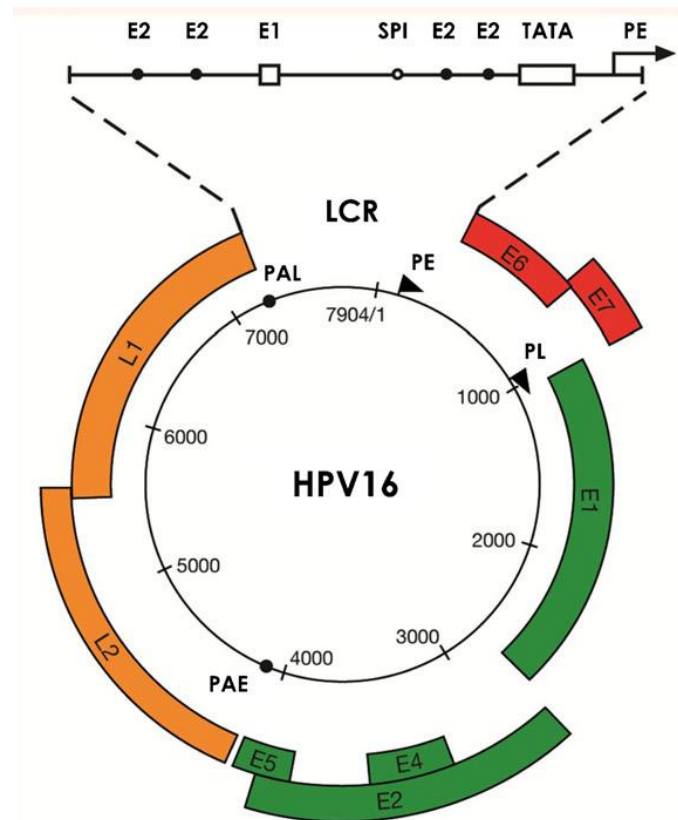
Figure 2: structure de la capsid des papillomavirus d'après Trus BL et al . Novel structural features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 A resolution. Nat Struct Biol.1997;4 :413-20.



b) Organisation génomique

Malgré sa petite taille de 8000 paires de bases, le génome viral de l'HPV contient l'information génétique suffisante pour la traduction de 8 à 10 protéines. Les gènes codant sont en nombre limité et localisés sur un seul des 2 brins d'ADN mais ils sont associés à des promoteurs et des signaux de polyadénylation permettant une transcription variable et un épissage alternatif. Une région régulatrice non codante ou LCR (long control region) est combinée avec 8 à 9 cadres de lecture ou ORF (open reading frame) organisés en une région précoce (E1 à E8, E pour "early") et une région tardive (L1, L2, L pour "late"). Grâce à une régulation transcriptionnelle additionnelle (i.e.: PAE "polyadenylation early", PAL, "polyadenylation late") la synthèse protéique se déroule en 2 temps: une phase précoce, temps de synthèse des protéines intervenant dans la réplication virale et son contrôle (E1, E2, E4) ou dans les processus de transformation cellulaire (E5, E6, E7) et une phase tardive temps de synthèse des protéines de structure de la capsid, L1 et L2 (3,5,6) (figure 3).

Figure 3: schéma d'organisation génomique de HPV16 d'après Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012 ; 30S : F55-70.



B. Infection des épithéliums

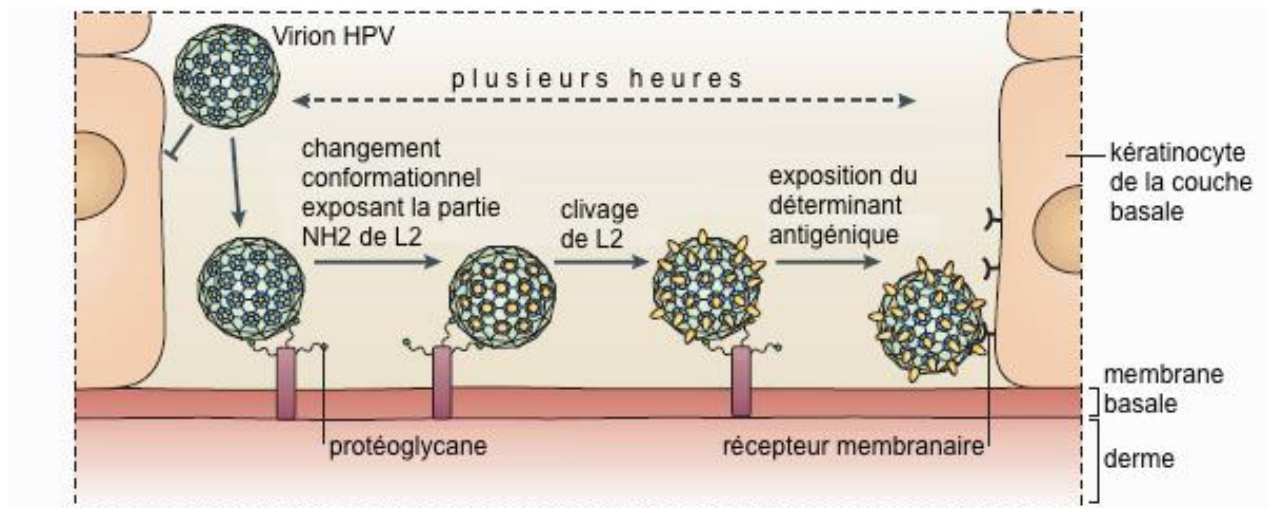
En raison de leur faible capacité codante, les petits virus à ADN comme les HPV dépendent du système enzymatique de la cellule hôte pour assurer la réplication de leur génome. Les HPV infectent spécifiquement les épithéliums pavimenteux pluristratifiés (épithéliums malpighiens) caractérisés par une activité de renouvellement permanent et de différenciation constante, depuis la couche profonde des cellules souches (kératinocytes de la couche basale) vers la couche superficielle où les cellules arrivées au terme de leur différenciation desquament.

1. Le cycle viral

Le virion-HPV pénètre dans l'épithélium, par le biais d'un microtraumatisme dont la conséquence est l'exposition des protéoglycanes de la membrane basale épithéliale. La liaison de la capside virale à ces protéoglycanes constitue l'étape préliminaire à l'infection des kératinocytes de la

couche basale épithéliale, cellules cible des HPV (3,6,7). Elle induit des modifications conformationnelles de la capside virale indispensables à l'adhésion secondaire du virion-HPV à la membrane cytoplasmique kératinocytaire. L'étape clé de ces changements conformationnels est l'exposition de la partie N-terminale de la protéine L2, originellement enfouie, qui est suivie d'un clivage protéique au niveau d'un site furine-proprotéine convertase conservé dans la famille des *Papillomaviridae*. Ce clivage de la protéine L2 induit d'une part, une perte d'affinité du virion pour les protéoglycanes de la membrane basale épithéliale et d'autre part, l'exposition du déterminant antigénique qui engage le virion dans le processus d'adhésion au kératinocyte, son récepteur spécifique étant situé sur la membrane cytoplasmique kératinocytaire. Le processus d'adhésion met en jeu une interaction moléculaire entre les glycosaminoglycanes membranaires et le récepteur kératinocytaire dont la caractérisation précise n'est pas connue (6, 7). L'internalisation survient au bout de plusieurs heures d'interaction par un mécanisme d'endocytose apparenté aux phénomènes de macropinocytose (figure 4). Dès la pénétration du virion dans le système endosomal de la cellule de la couche basale, l'ADN viral gagne le noyau pour une réplication immédiate (6).

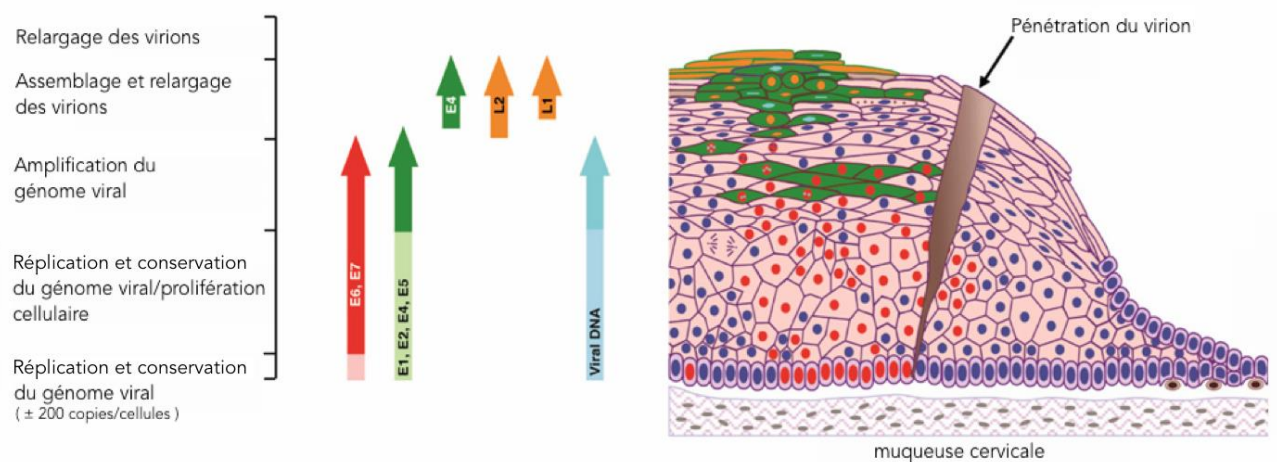
Figure 4: phénomènes de pénétration du virion-HPV dans la cellule cible, le kératinocyte de la couche basale d'après Schillet et al Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol* 2012 ;10 : 681-92



La multiplication virale est ensuite régulée par le processus de différenciation de la cellule hôte, le kératinocyte.

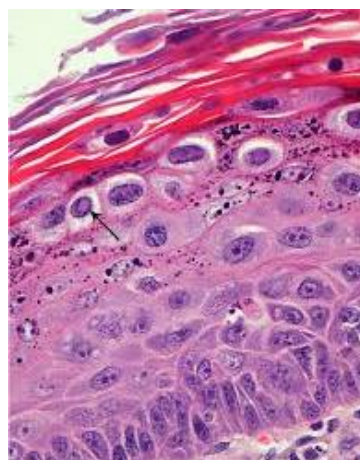
Comme indiqué dans le schéma ci-dessous, les étapes de la production virale (à gauche) sont étroitement liées à la synthèse des différentes protéines virales dans les couches de l'épithélium, chaque strate épithéliale correspondant à un degré de maturation kératinocytaire. La synthèse des protéines de capsid L1 et L2 et l'assemblage puis le relargage du virion ont lieu exclusivement dans les couches épithéliales superficielles où le kératinocyte ayant atteint son degré maximal de différenciation cellulaire, desquame (figure 5).

Figure 5: cycle viral au cours du cycle de renouvellement cellulaire d'après *J Doorbar et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012 ; 30S : F55-70.*



Sur le plan histologique, l'infection des kératinocytes par les virions HPV se traduit par un effet cytopathogène caractéristique. Le koilocyte, kératinocyte infecté, présente des modifications ultra structurales typiques: augmentation de la taille du noyau avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé, irrégularité des contours nucléaires, hyperchromasie, halo périnucléaire (figure 6).

Figure 6: koilocytes épidermiques sur coupe histologique coloration HES-fort grossissement

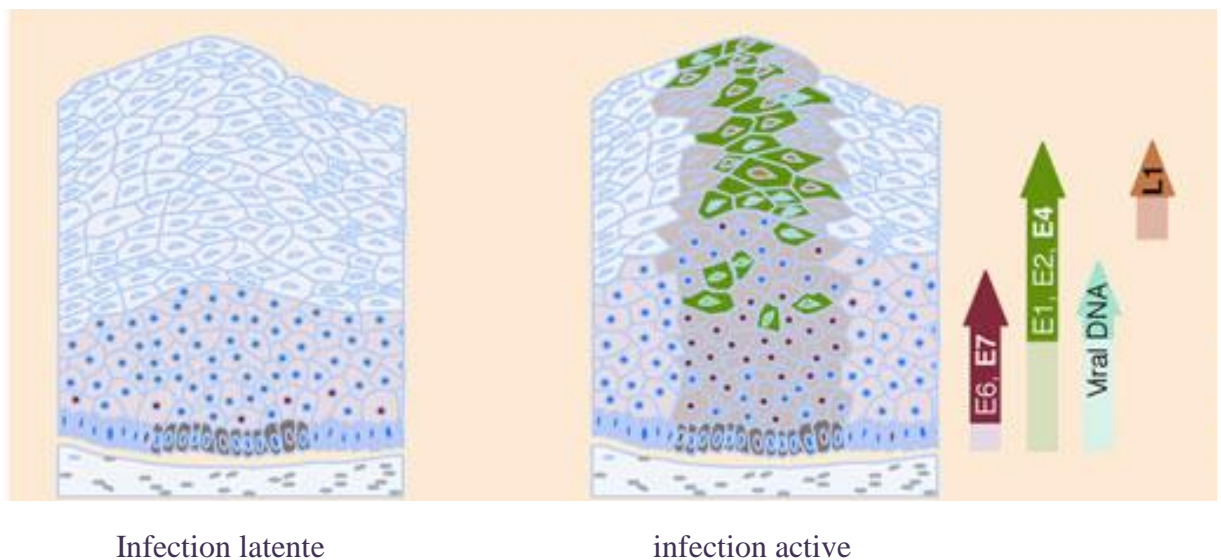


Le cycle viral strictement intra épithélial des papillomavirus, sans lyse cellulaire, virémie ou inflammation, constitue pour ces virus le moyen d'échapper aux mécanismes de l'immunité innée et adaptative de l'hôte et de réaliser une infection persistante (5,8). Sur le plan moléculaire, la stratégie d'évasion immunitaire des HPV est médiée par les protéines E5, E6 et E7. Elle implique une expression faible des protéines virales et des antigènes du système majeur d'histocompatibilité de classe I à la surface des kératinocytes infectés qui altère le processus de présentation antigénique aux lymphocytes T (8).

2. Infection latente/ Infection active

Le génome du virus HPV peut persister sous forme de copies épisomales dans les cellules de la couche basale et réaliser une infection latente ou donner lieu à une réplication virale avec synthèse protéique et production virale, rythmées par le processus de différenciation cellulaire de la cellule hôte (infection active) (3,5,6) (figure 7). Plusieurs travaux menés chez l'homme et chez l'animal ont montré que l'immunosuppression médiée par les lymphocytes T entraînait la réactivation des infections latentes (9).

Figure 7 : d'après J Doorbar et al *Human papillomavirus biology and disease association. Rev Med Virol* 2015. Infection latente avec absence de production de virion et infection active avec réplication virale productive.



3. Facteurs de risque des infections par les HPV

Les infections ano-génitales par les HPV sont considérées comme les maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le monde avec une prévalence en augmentation dans tous les pays et un risque global de 75% pour un individu d'être infecté au cours de sa vie sexuelle (5,10). Les facteurs de risque clairement identifiés, dans la littérature, sont le comportement sexuel avec partenaires multiples et l'immunosuppression en lien avec une infection VIH ou une transplantation d'organe. Le début précoce de l'activité sexuelle, le célibat, les antécédents de maladie sexuellement transmissible, le tabagisme actif, l'utilisation prolongée d'une contraception hormonale sont des facteurs largement documentés dans la littérature mais non retenus par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) dans son dernier rapport, en date de 2012 (10-12).

Des données publiées en 2014, issues du bras contrôle de l'essai randomisé en double aveugle (acronyme PATRICIA) portant sur l'efficacité du vaccin bivalent anti-HPV renforcent les résultats précédemment publiés et s'inscrivent dans une dynamique de révision potentielle du rapport de l'IARC (13). Neuf cent quatre-vingt deux jeunes femmes, âgées de 18 à 25 ans, indemnes d'infection à HPV à l'inclusion, ayant eu leur 1er rapport sexuel dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'essai ou au cours de l'essai ont été suivies sur le plan cytologique et moléculaire. Le délai d'apparition d'une primo-infection à HRHPV et/ou d'une dysplasie cervicale par rapport à la date du 1er rapport sexuel a été analysé ainsi que les facteurs de risque associés. L'effectif cumulé des jeunes filles ayant développé une primo-infection cervicale à HRHPV au cours du suivi était de 28%, 44%, 62% dans un délai respectif de 1 an, 2 ans et 4 ans. Les facteurs de risque statistiquement associés à la primo-infection étaient les suivants: les partenaires sexuels multiples, le célibat, un antécédent d'infection à chlamydiae trachomatis, la durée prolongée de la contraception hormonale.

C. Oncogénèse

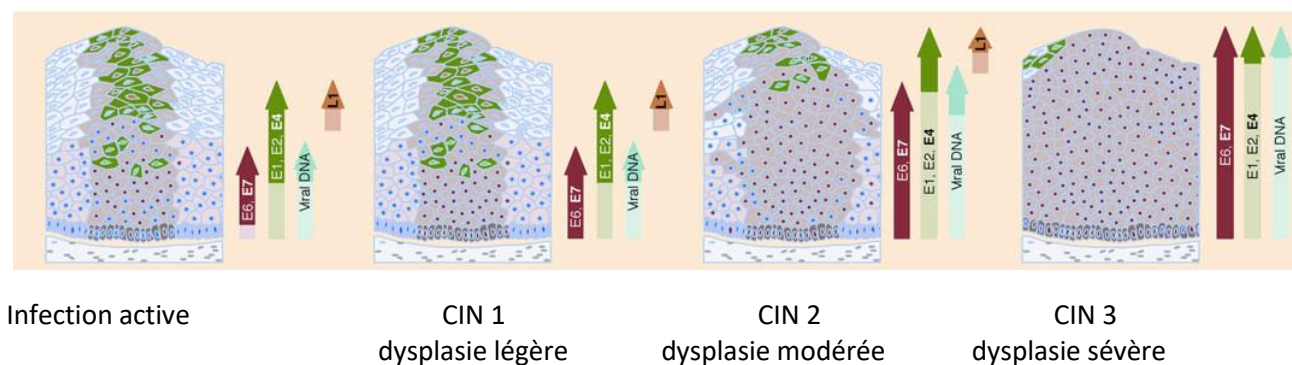
1. Processus de transformation cellulaire par les HPV

Afin d'exploiter au mieux les enzymes cellulaires pour la réplication de leur génome à faible capacité codante, les HPV incitent la cellule hôte à rester en voie de division active entraînant son immortalisation ou transformation cellulaire. Les études de biologie virale ont permis

d'appréhender les mécanismes moléculaires de l'oncogénèse médiée par les HPV (5,6). Les protéines codées par les gènes E6 et E7 inhibent le fonctionnement de deux protéines cellulaires majeures, anti-oncogènes et codées respectivement par les gènes « suppresseurs de tumeur » p53 et pRb, gène du rétinoblastome.

Dans le modèle des dysplasies cervicales (CIN) de grade 1 à 3, l'infection active de la CIN1 (cellules représentées en vert dans le schéma ci-dessous) qui est régulée par la différenciation épithéliale avec synthèse équilibrée de toutes les protéines virales pour aboutir à la formation du virion, devient progressivement non productive avec arrêt de la synthèse des protéines de la capside et augmentation de la synthèse des protéines du core (E1,E2,E4) , des protéines de transformation cellulaire (E6, E7) et de l'ADN viral (CIN2 et 3) (figure 8).

Figure 8: d'après J Doorbar et al Human papillomavirus biology and disease association. Rev Med Virol 2015 ; 25 : 2-23.



Ces modifications du comportement cellulaire s'accompagnent de modifications génétiques. A partir du stade CIN 2 et sous l'influence des protéines codées par les gènes E6 et E7, le génome viral est généralement intégré aux chromosomes du kératinocyte, favorisant leur instabilité (11,14). Parallèlement, les protéines E6 et E7 synthétisées de façon intense, augmentent leur activité de dégradation protéasomique des protéines issues des gènes suppresseurs de tumeur de la cellule hôte, p53 et pRb. La synthèse d'ADN erroné est stimulée, les mécanismes de réparation de l'ADN et l'apoptose des cellules au génome aberrant sont inhibés. Ces phénomènes entraînent une accumulation d'erreurs génétiques qui aboutit à la transformation cellulaire du kératinocyte (3,5,6, 11).

2. *Pouvoir oncogène des HPV*

a) **Sur le plan moléculaire**

Les différences de pathogénicité entre les types d'HPV sont étroitement liées aux différences fonctionnelles des protéines codées par les gènes E6 et E7 et à l'intensité de leurs interactions avec les protéines anti-oncogènes de la cellule hôte, produites par les gènes p53 et pRb (3,5,6). Ainsi les gènes E6 des HPV alpha à fort pouvoir oncogène (HR HPV) et des HPV alpha à faible pouvoir oncogène (LRHPV) diffèrent par les propriétés protéiques suivantes: intensité de la liaison à p53 et pRB (i.e.:forte pour HR HPV, faible pour LR HPV), capacité à dégrader les produits de synthèse de p53 et pRB (i.e.:nulle pour LR HPV), capacité à inhiber la réponse antivirale interféron de la cellule hôte (i.e.:forte pour HR HPV, faible pour LR HPV) (6,14). Les gènes E7 des HR HPV se distinguent de ceux des LR HPV par leur capacité à induire une instabilité génomique du kératinocyte (6,15).

b) **Sur le plan clinique**

Une classification des HPV en 4 groupes, en fonction de leur risque carcinogène pour l'homme, a été diffusée, en 2009, par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer à partir des résultats des études de distribution des types d'HPV dans les cancers du col de l'utérus, menées à l'échelle mondiale (11,16) (annexe 1).

-Groupe 1: haut risque carcinogène pour l'homme: **HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59**

-Groupe 2A: probablement haut risque carcinogène pour l'homme: **HPV68**

-Groupe 2B: possiblement haut risque carcinogène pour l'homme: **HPV 26, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82**

-Groupe 3: bas risque, non carcinogène pour l'homme: **HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84**

3. *Types de cancers HPV induits*

L'agence internationale de la recherche sur le cancer (IARC) a définitivement validé, en 2007, l'implication des HPV carcinogènes pour l'homme, dans les cancers du col utérin, du vagin, de la vulve, de la verge, de l'anus et de l'oropharynx en raison d'un fort niveau de preuve scientifique (17).

Selon le rapport WHO-ICO (World Health Organization- Institut Català d'Oncologia) publié en juin 2010, la prévalence mondiale des infections à HPV carcinogènes dans les cancers était estimée à 100% dans les cancers du col de l'utérus, 91% dans les cancers du vagin, 85% dans les cancers de l'anus, 50% dans les cancers de la verge, 40% dans les cancers de la vulve, 20% dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures, ces données variant avec la technique de détection utilisée, la taille des études et la zone géographique concernée (18).

D'autres cancers solides (i.e. poumons, prostate, vessie, côlon, œsophage, larynx, ovaires) ont été plus récemment rapportés comme potentiellement liés à une infection par les HPV carcinogènes et font l'objet de la dernière mise au point de l'IARC, publiée en 2012 (11). Les preuves épidémiologiques sont considérées comme insuffisantes pour le cancer de l'œsophage, peu concluantes pour le cancer de la prostate et contradictoires pour le cancer du poumon. Aucune conclusion n'est précisée concernant les cancers de la vessie, du côlon et des ovaires pour lesquels des données de prévalence faible des infections à HPV carcinogènes sont rapportées dans quelques études.

D. Cancers ano-génitaux HPV induits et génotypes d'HPV carcinogènes impliqués

1. Données épidémiologiques mondiales

D'après le dernier rapport WHO-ICO de 2010 qui intègre les données épidémiologiques mondiales (population mondiale des femmes d'âge > 15 ans: 2,34 millions), l'incidence annuelle des cancers ano-génitaux HPV induits est la suivante :

-cancer du col utérin : 529 409 nouveaux cas correspondant à une incidence standardisée de 15,2 cas/100 000 habitants qui place ce cancer au 2^{ème} rang des cancers féminins dans le monde, après le cancer du poumon

- cancer de l'anus : 99 000 nouveaux cas dont 60% en population féminine

Les autres cancers ano-génitaux HPV induits sont des cancers rares :

-cancer de la vulve : 26 800 nouveaux cas

-cancer du vagin : 13 200 nouveaux cas

-cancer de la verge : <1 cas/ 100 000 habitants mais incidence supérieure en Amérique latine, en Thaïlande, en Ouganda et dans certaines régions de l'Inde selon les données du rapport WHO

Les types d'HPV impliqués sont HPV16 et HPV18, en plus forte proportion, quel que soit l'organe

cible. En revanche, la proportion des types d'HPV à haut risque carcinogène (HRHPV) ni 16 ni 18 est variable en fonction de la localisation anatomique du cancer et de la zone géographique concernée avec une différence marquée entre les pays en voie de développement (i.e. : Afrique, Amériques centrale et du sud, Asie sauf Japon, Caraïbe, Océanie sauf Australie et Nouvelle Zélande) et les pays développés (Amérique du nord, Australie, Europe, Japon, Nouvelle Zélande)(16,18).

Le cancer invasif du col utérin est le cancer le mieux documenté sur le plan épidémiologique. Les 10 types de HRHPV les plus fréquents, en population mondiale globale, sont par ordre décroissant : **HPV16** (54,4%) > **HPV18** (16,5%) > **HPV58** (5,1%) > **HPV33** (4,7%) > **HPV45** (4,4%) > **HPV31** (3,6%) > **HPV52** (3,4%) > **HPV35** (1,9%) > **HPV39** (1,3%) > **HPV59** (1,3%) (16,18,19). Dans les pays développés, le type HPV58 est beaucoup moins fréquent (i.e. :1,8%) que dans les pays en voie de développement (i.e.:7,1%) alors que les fréquences des types HPV16 et HPV18 sont superposables (i.e. : 54,1% et 16,7% versus 54,7% et 16,3% respectivement) (18). De même les fréquences des autres types HRHPV 31, 33, 45, 52, 39, 59 sont très différentes entre les 2 régions du globe.

Quelques données de répartition génotypique des HRHPV sont disponibles pour le cancer de l'anus, 2^{ème} cancer HPV induit en terme d'incidence. Parmi les tumeurs anales malignes HPV positives, 87% sont rapportées au type HPV16 et 9% au type HPV18 (18).

Ces données sont corroborées par les résultats d'une étude récente menée par le groupe international de recherche HPV VVAP (HPV vulva vagina anus and penis), concernant 496 cancers de l'anus diagnostiqués entre 1986 et 2011, dans 24 pays (20). Parmi les 438 cancers invasifs HPV positifs, 354 (80,7%) étaient de type **HPV16**, 16 (3,6%) de type **HPV18**, 12 (2,7%) de type **HPV33**, 8 (1,9%) de type **HPV31** et 8 de type **HPV58**.

Le cancer vulvaire a fait l'objet d'une vaste étude rétrospective conduite par le même groupe de travail et comportant 1709 cas de cancers invasifs diagnostiqués dans 39 pays, entre 1980 et 2011 (21). Les échantillons biologiques comportaient de l'ADN de HRHPV dans 28,6 % des cas. Les types de HRHPV en cause étaient par ordre décroissant : **HPV16** (72,5%) > **HPV33** (6,5%) > **HPV18** (4,6%) > **HPV45** (3,3%) > **HPV52** (1,9%).

Une 3^{ème} étude du groupe international de recherche , HPV VVAP, s'est intéressée au cancer vaginal (22). Quatre cent-huit prélèvements de cancers invasifs diagnostiqués entre 1986 et 2011 dans 31 pays ont été analysés sur le plan moléculaire. Soixante-quatorze pourcents des prélèvements comportaient de l'ADN de HRHPV se répartissant entre les différents génotypes de la façon suivante : **HPV16** (59%) > **HPV18** (6%) > **HPV52** (6%) > **HPV73** (5%) > **HPV33** (4%) >

HPV56 (3%).

Plus récemment le même groupe international de recherche a étudié 1010 carcinomes invasifs de la verge, diagnostiqués dans 25 pays, entre 1983 et 2011 (23). L'analyse moléculaire pour les HRHPV était positive dans 33,1% des échantillons avec une prévalence variable en fonction de la zone géographique et une distribution génotypique caractérisée par la forte prévalence de **HPV16** (68,7%) par rapport à **HPV18** (1,5%) ; les types les plus fréquents après le type 16 étant **HPV33** (2,9%)>**HPV35**, **HPV45** (2,7%).

2. Données épidémiologiques européennes et nationales

Une étude récente couplant les données des registres européens disponibles (i.e. : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France , Islande, Irlande, Italie, Léthonie, Lituanie, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Slovaquie, Suède) et celui de la Suisse aux données résultant d'une revue de la littérature fournit les résultats suivants pour l'année 2013 (24) :

-**cancer du col utérin** : 34 708 nouveaux cas, IC95% [32 640 ; 36 793]

-**cancer de la vulve** : 9 544 nouveaux cas, IC95% [8 509 ; 10 596]

-**cancer de l'anus** : 4 562 nouveaux cas dans la population des femmes , IC95% [3 875 ; 5 265] et 2 729 nouveaux cas, IC95% [2 195 ; 3 279] dans celle des hommes.

-**cancer du vagin** : 2 171 nouveaux cas, IC95% [1 676 ; 2 684] .

Dans cette étude, les données de distribution génotypique sont globales et regroupent les prévalences des types 16/18 d'une part et des types 16/18/31/33/45/52/58 d'autre part, en lien avec l'objectif d'évaluation du bénéfice potentiel du nouveau vaccin anti-HPV par rapport aux vaccins anti-HPV de 1^{ère} génération. Ainsi les fréquences des HPV 16/18 et des HPV 16/18/31/33/45/52/58 sont estimées respectivement à :

-72,8%, IC95% [70,8 ; 74,7] et 89%, IC95% [87,5 ; 90,3] pour les cancers du col utérin,

-71,2%, IC95% [61,8 ; 79,6] et 85,6%, IC95% [77,1 ; 91,3] pour les cancers vaginaux,

-73,6% , IC95% [66,4 ; 79,9] et 84%, IC95% [77,6 ; 89,0] pour les cancers vulvaires ,

-87,1%, IC95% [80,7 ; 92,1] et 89,8%, IC95% [83,8 ; 94,2] pour les cancers anaux chez les femmes et chez les hommes.

La distribution génotypique a été analysée plus précisément dans la vaste étude internationale du groupe de recherche « retrospective international survey and HPV time trends » portant sur les échantillons biologiques de 10 575 cancers invasifs du col utérin dont 8977 positifs pour la détection d'ADN d'HPV (85%) inclus 2058 prélèvements européens (Bosnie-Herzégovine, Croatie,

Espagne, France, Grèce, Hollande, Italie, Pologne, Portugal, République Tchèque) (19). Les types les plus fréquents de HRHPV étaient : **HPV16** (66%)> **HPV18** (7%)> **HPV33** (6%) > **HPV45**(4%)> **HPV31**(3%)> **HPV52** (2%), **HPV58**(1%), les autres types ayant une fréquence inférieure à 1%.

Dans cette étude, de façon inattendue par rapport aux données de population mondiale du rapport WHO/ICO, le type HPV45, arrivait au 3ème rang par ordre de fréquence (i.e. : **HPV16**(61%)> **HPV18**(10%)> **HPV45**(6%)) sur l'ensemble des 8977 échantillons provenant principalement d'Europe, d'Amérique latine, d'Asie mais également d'Afrique, d'Amérique du nord et d'Océanie.

En France Hexagonale, les données épidémiologiques des cancers ano-génitaux HPV-induits reposent sur le recueil des registres régionaux. Entre 2008 et 2011, l'incidence annuelle standardisée du cancer du col utérin variait de 4,9 cas /100 000 habitants $IC_{95\%}[4,1; 5,7]$ dans le Bas-Rhin à 8,4 cas/100 000 habitants dans la région Lille-métropole $IC_{95\%}[7,2; 9,7]$ (25). Les chiffres pour les cancers ano-génitaux HPV induits rares ne sont pas publiés sur le site national.

Les principales données nationales de distribution génotypique des HPV à haut risque oncogène dans les cancers ano-génitaux, sont issues de 2 études multicentriques de grande envergure (acronyme EDITH) réalisées à partir d'échantillons biologiques de cancers invasifs du col utérin (n=516) et de l'anus (n=366) (26,27).

Parmi les 501 prélèvements de cancers cervicaux invasifs documentés par l'analyse virologique moléculaire, 115 (22%) avaient au moins 2 types d'HPV identifiés.

La prévalence des types d'HPV à haut risque carcinogène sur l'ensemble des échantillons était par ordre décroissant: **HPV16** (72,9%) >**HPV18** (18,8%) >**HPV31** (7%) >**HPV33** (4,1%) >**HPV68** (3,3%) >**HPV45** (3,1%) >**HPV52** (2,7%) >**HPV58** (2,3%) >**HPV39** (1,7%) >**HPV35** (1,6%) >**HPV51** (1,4%) >**HPV59** (1,2%) >**HPV56** (0,6%).

Cette répartition génotypique différente en population française de celle de la population mondiale globale illustre la variabilité de répartition des HRHPV non 16 non 18 en fonction des zones géographiques du globe (16,18). Ainsi le type HPV31 apparaît plus fréquent (i.e.: 7%) que dans la répartition mondiale globale (i.e.: 3,6%) (18,26).

Pour le cancer anal, l'étude EDITH V fournit les données de distribution génotypique des HRHPV suivantes: **HPV16** (75,4%)> **HPV18** (6%)>**HPV52** (5,2%) avec une différence de répartition en fonction du sexe statistiquement significative (27). Ainsi le type HPV16 est fortement représenté dans les prélèvements histologiques de cancers anaux chez les femmes tandis que les types HPV18, HPV31, HPV52, HPV58 sont plus fréquents dans ceux des hommes.

3. Données épidémiologiques dans la Caraïbe

a) Description du bassin caribéen

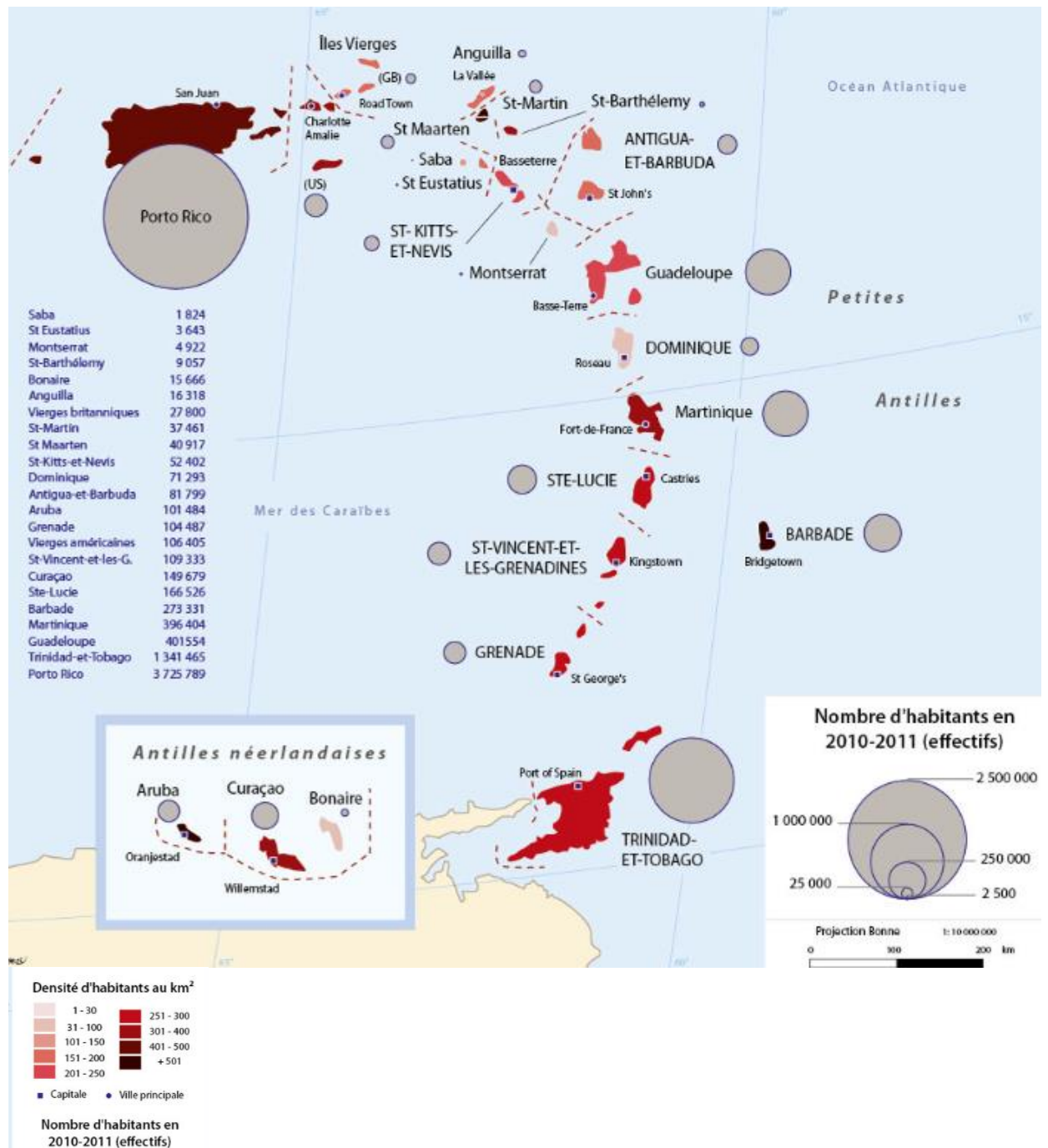
Le Bassin caribéen est un vaste espace de 4,3 millions de km² s'étirant sur plus de 4 000 km du nord au sud, géographiquement morcelé, situé entre l'Amérique du Nord et l'Amérique latine. Il est défini comme l'ensemble des territoires continentaux et insulaires qui bordent le Golfe du Mexique et la Mer des Caraïbes (ou Mer des Antilles). Les États qui le composent sont culturellement marqués par diverses influences : hispaniques, anglo-saxonnes, françaises et hollandaises. Les Caraïbes sont principalement constituées par l'arc antillais formé par les Grandes Antilles et les Petites Antilles (figure 9).

Figure 9 : Carte de l'Arc Antillais avec les Grandes Antilles (Jamaïque, Cuba, République Dominicaine, Haïti, Porto Rico) et les Petites Antilles de Anguilla à Aruba.



Les Caraïbes sont fortement peuplées mais avec de grandes disparités allant d'une population de 1800 habitants pour Saba à près de 3,8 millions d'habitants pour Porto Rico (figure 10). L'Archipel de la Guadeloupe qui comprend les îles de Guadeloupe, Marie-Galante, les Saintes, la Désirade ainsi que l'île de la Martinique sont parmi les régions les plus fortement peuplées de la Caraïbe avec une population respective de 400 132 et 378 243 habitants selon les données de l'Insee 2015 (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>).

Figure 10 : Population de l'Arc Antillais 2010-2011 d'après l'AREC (association de recherche et d'études Caraïbes-Université de Caen) <http://atlas-caraibe.certic.unicaen.fr>. Nombre d'habitants schématisé par un cercle et densité de la population indiquée en couleur selon les légendes ci-dessous.



b) Incidence des cancers ano-génitaux HPV induits dans la Caraïbe

Les registres caribéens des cancers sont peu nombreux (e.g.: Barbade, Guadeloupe, Martinique, Jamaïque, Trinidad et Tobago) et de mise en place récente.

Les données épidémiologiques caribéennes du rapport mondial WHO-ICO de 2010 sont basées sur 4 études cubaines et jamaïcaines, limitées au cancer du col utérin (18). Son incidence standardisée y est estimée à 20,8 cas annuels pour 100 000 habitants avec une prévalence des infections par les HRHPV de 61,1% IC95%[47,4; 76,5] calculée à partir d'un échantillon de 59 prélèvements histologiques (18).

Depuis 2010, les données des registres des Antilles françaises et plusieurs études d'incidence ont été publiées permettant de compléter les données épidémiologiques caribéennes parcellaires du rapport WHO-ICO (25, 28-30).

L'incidence annuelle standardisée des cancers ano-génitaux, d'après le registre des cancers de Guadeloupe, pour la période 2008-2013 est la suivante:

-cancer du col utérin: 9,29 cas/ 100 000 habitants IC95%[7.87 ;10.72], résultat comparable aux données des registres de France hexagonale et très inférieur aux données des études cubaine et jamaïcaine du rapport WHO-ICO.

-cancer de la vulve: 0,84 cas/100 000 habitants, IC95%[0.44 ;1.24]

-cancer de la verge: 1,77 cas/100 000 habitants , IC95%[1.13 ;2.41], incidence très supérieure à celle de l'incidence mondiale globale du rapport WHO-ICO de moins de 1 cas/100 000 habitants

-cancer du vagin: 0,64 cas/100 000 habitants IC95%[0.29 ;0.98]

-cancer de l'anus: 0,21 cas/100 000 hommes IC95%[0.03 ;0.44]; 0,40 cas/100 000 femmes IC95%[0.08 ;0.73].

Le carcinome de la verge a fait l'objet d'une étude d'incidence en population guadeloupéenne que nous avons conduite sur une période de 13 ans, entre le 1/ 01/2000 et 31/12/2012 (28). L'incidence annuelle brute a été estimée à 1,64 cas/100 000 habitants IC95%[1,17;2,23] et l' incidence standardisée à 1,47/100 000 habitants IC95%[1,00 ;1,93]. Ces résultats sont comparables aux données du registre des cancers de Guadeloupe.

c) Prévalence et distribution des types des HRHPV dans les cancers ano-génitaux en zone Caraïbe

Très peu de données sur la répartition génotypique des HPV à haut risque oncogène dans les cancers ano-génitaux, sont disponibles pour la région caribéenne.

L'étude guadeloupéenne rétrospective d'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés et muqueux que nous avons menée entre le 1/01/2000 et le 31/12/2010 nous a permis de documenter un effectif restreint de 10 carcinomes épidermoïdes anaux, vulvaires ou péniers survenus chez 9 patients Afro-Caribéens (29). La répartition génotypique était la suivante : HPV16 (n=4), HPV18 (n=2), HPV 31 (n=1), HPV 33 (n=1), HPV 35 (n=1), HPV 51 (n=1).

La seule étude disponible portant sur un large effectif concerne le cancer du col utérin en Martinique (30). Les échantillons biologiques de 131 cancers invasifs provenant de biopsies, de conisations ou de pièces opératoires d'exérèse (hystérectomie) ont été analysés. L'ADN des HRHPV été mis en évidence dans 80% des échantillons avec la répartition génotypique suivante: **HPV16** (47%) >**HPV35** (14%) >**HPV18** (10%) >**HPV33**(8%) >**HPV45**(6%) >**HPV51**(6%). Ces résultats semblent indiquer une implication majoritaire du type HPV16, en région caribéenne comme en France Hexagonale ou en Europe avec une répartition des types des HRHPV non 16 non 18 différente, comme attendu compte tenu de la variabilité géographique connue de cette donnée. En revanche, la proportion des types non 16 non 18 semble accentuée au détriment de la proportion des types 16 et 18 (cf données de l'étude EDITH : **HPV16** (72,9%) >**HPV18** (18,8%) > **HPV33** (4,1%) >**HPV45** (3,1%) >**HPV35** (1,6%) >**HPV51** (1,4%) (26).

E. Prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes et distribution génotypique des HPV impliqués

Le pré-requis des cancers ano-génitaux HPV induits étant les infections ano-génitales par un ou plusieurs HPV à haut risque carcinogène, la prévalence de ces infections et la répartition des différents types de HRHPV constitue un enjeu de santé publique en particulier pour les infections du col utérin.

1. Données mondiales

Les données mondiales sont issues du rapport WHO/ICO de 2010 et de 2 méta-analyses de grande envergure qui ont permis de documenter le rapport ou de le compléter après sa publication (31, 32). L'ensemble des études porte sur les infections cervicales. Les autres muqueuses génitales ont été exceptionnellement étudiées.

La prévalence brute mondiale des infections cervicales à HPV est estimée à 7,2% IC95% [9,6;9,9]. Elle varie en fonction des régions du monde avec un gradient nord-sud. Elle est également plus élevée dans les pays en voie de développement (i.e.: 14,3% IC95% [14,1;14,5]) que dans les pays développés (i.e.: 6,2% IC95% [6,2;6,3]) (32).

Pour chacun des 4 continents (absence de donnée pour l'Océanie) les données sont les suivantes:

-Afrique: 21,3% IC95% [20,5; 22,2]

-Amérique Latine et Caraïbes: 17,2% IC95% [16,9;17,5]

-Amérique du Nord: 4,8% IC95% [4,8;4,9]

-Asie: 10,9% IC95% [10,7;11,1]

-Europe: 9,7% IC95% [9,6;9,9]

Comme pour les cancers HPV induits, la distribution des différents génotypes d'HPV varie en fonction de la localisation anatomique étudiée et de la zone géographique concernée.

Dans le cadre le plus documenté des infections du col utérin avec cytologie normale, la méta-analyse mondiale montre, comme attendu, que le type HPV16 reste le plus fréquent, indépendamment du continent (figure 11). Comme dans le cancer du col, le type HPV 18 occupe le 2ème rang par ordre de fréquence. Toutefois, en Europe, le 2ème génotype d'HPV impliqué est le type 31. Ce résultat est intéressant car il est superposable à celui de l'étude française EDITH portant sur la distribution génotypique des HRHPV dans les cancers du col (26). Le type HPV52 est particulièrement fréquent en Afrique, en Amérique du nord, et en Asie. Le type HPV45 apparaît

Les types de HRHPV se répartissaient comme suit pour les infections cervicales avec cytologie normale : **HPV16** (3%)>**HPV51** (2,8%)> **HPV56** (2%)> **HPV53**(1,6%)> **HPV39** (1,3%)>**HPV31**, **HPV66** (1,2%)> **HPV52, HPV68** (1,1%)> **HPV45** (0,7%)>**HPV58, HPV59** (0,6%)> **HPV18** (0,5%).

Cette distribution inattendue par rapport aux données mondiales et européennes avec une sous-représentation du type HPV18 était reproductible quel que soit le grade cytologique. De plus, comme préalablement souligné dans les cancers du col utérin en France, à travers l'étude EDITH, le type HPV31 était fortement représenté par rapport au type HPV18. Cette forte représentation s'accroissait avec le grade cytologique plaçant le type HPV31 au 2^{ème} rang derrière HPV16 dans les frottis HSIL avec une prévalence de 12,2% versus 5,9% pour le type HPV18. Le type HPV52, au 3^{ème} rang derrière les types HPV16 et 18 dans les infections cervicales en Amérique du nord (Figure 10) avait également une prévalence nettement supérieure à celle du type HPV18 quel que soit le grade cytologique considéré (i.e. : 6,4% dans les ASC-US, 7,6% dans les LSIL, 7,6% dans les HSIL versus 2,8%, 4,2% et 5,9% respectivement pour le type HPV18. Les auteurs attribuent ces différences de répartition à la variabilité géographique connue de la distribution génotypique des HPV. Il est intéressant de noter que les 2 types d'HPV les plus fréquents dans les 867 prélèvements avec cytologie de grade HSIL de cette étude (i.e.**HPV16**(50,9%)>**HPV31**(12,2%)>>**HPV18**(5,9%)) étaient les mêmes que dans l'étude française EDITH III portant sur 493 biopsies de CIN 2/3, dysplasie de stade analogue selon la classification de Béthesda (i.e.: **HPV16**(62%)> **HPV31**(15%)>> **HPV18**(4%) (34, 35).

3. Données caribéennes

Dans le rapport WHO/ICO comme dans les 2 méta-analyses mondiales sus-citées (31,32), les données de prévalence caribéenne mentionnées (i.e.35,4% IC95% [29,0; 42,2] reposent sur une seule étude menée à Tobago, à partir d'un effectif de 212 femmes, publiée en 2007 (36).

Bien que l'infection ano-génitale à HPV ait la réputation d'être particulièrement fréquente dans la Caraïbe, très peu d'études ont été conduites dans cette région du monde. Toutefois, plusieurs travaux concernant les Antilles anglophones ont été publiés depuis 2007 et permettent de compléter les données de l'étude de Tobago.

a) Tobago

Cette étude menée par Camille Ragin et al a analysé les frottis cervicaux de 212 femmes, en majorité d'origine afro-caribéenne (83%), d'âge median 42 ans, recrutées dans la population

générale de Tobago sur la base d'un volontariat et indemnes de cancer ano-génital. La prévalence des infections à HPV était de 35,4% avec une infection multiple dans la moitié des cas (43/75: 57,3%). Les différents types de HRHPV se répartissaient comme suit: **HPV45**(10,7%)> **HPV16**, **HPV52** (6,7%)>**HPV31**, **HPV39** (5,3%)> **HPV18**, **HPV33**, **HPV51**, **HPV56**, **HPV59** (2,7%).

b) Jamaïque

Une étude jamaïcaine publiée en 2009 et menée à partir d'une population de 236 femmes, d'âge moyen 31 ans, dont 93% avaient un frottis cervico-vaginal normal, montre que plus de 80% d'entre elles présentaient une infection à HPV oncogènes avec la distribution génotypique suivante : **HPV 45** (21.7%)> **HPV 58** (18.8%)> **HPV16** (18.4%)> **HPV 35** (15.0%)> **HPV 18** (14.5%)> **HPV 52** (12.0%) > **HPV51** (11.1%) (37).

c) Barbade

A la Barbade, une étude menée en population générale, chez 413 femmes âgées de 18 à 65 ans a mis en évidence une prévalence de 33% des infection cervicales à HPV. Ces infections, multiples dans 29/95: 31% des cas, avaient une distribution génotypique où prédominait le type HPV45 comme en Jamaïque et à Tobago : **HPV45** (23%)> **HPV16** (18%)>**HPV52** (17%)> **HPV58** (11%) (38).

d) Bahamas

Aux Bahamas Camille Ragin et al ont récemment étudié les infections cervicales à HPV chez 167 femmes infectées par le VIH, d'âge moyen 40 ans, examinées consécutivement et dont 62% avait une cytologie normale au frottis. Comme attendu dans cette population immunodéprimée, la prévalence des infections cervicales à HPV était élevée (i.e.:70%). La répartition génotypique était la suivante: **HPV18**(34,9%)> **HPV58** (30,2%)> **HPV16**(27,9%)> **HPV52**(19,8%) >**HPV66** (18,6%) >**HPV68** 15,1% (39).

Ces études menées en zone Caraïbe anglophone retrouvent une distribution génotypique différente du profil décrit en population mondiale et continentale (Figure 10). La forte proportion des types non 16 non 18, qui sont placés le plus souvent au 1^{er} rang, soulèvent la question de l'existence d'un profil de distribution génotypique particulier dans la Caraïbe et la nécessité, le cas échéant, d'adapter la stratégie de prévention vaccinale des infections à HRHPV.

e) Antilles françaises

Une étude prospective a été conduite en Martinique, entre 2009 et 2014 (40). Mille soixante-quatre femmes, d'âge médian 52 ans, ont réalisé un frottis de dépistage du cancer du col couplé à une recherche d'HPV par PCR, sur invitation de leur mutuelle. Parmi les 1064 frottis cervico-utérins enregistrés, 1032 étaient normaux (97%). La prévalence des HRHPV était de 22,6 %. La distribution génotypique mettait en évidence une prédominance du génotype HPV51 et une faible représentation des génotypes HPV16 et 18 : **HPV51** (38%)> **HPV68** (36%)> **HPV52** (25%)> **HPV58, HPV33** (22%)> **HPV16** (17%)> **HPV31** (16%)> **HPV59** (15%)> **HPV45, HPV18** (14%).

La prévalence des infections ano-génitales par les HPV à risque carcinogène et leur distribution génotypique n'est pas documentée en Guadeloupe.

F. Prévention des infections ano-génitales par les HRHPV: la vaccination anti-HPV.

La prévention des infections ano-génitales par les HRHPV s'inscrit dans la démarche de prévention primaire des cancers ano-génitaux HPV induits et en particulier du cancer du col utérin responsable de 266 000 décès dans le monde, en 2012, selon le dernier rapport publié de l'IARC. (<http://globocan.IARC.fr>).

1. Vaccins disponibles

a) Vaccin bivalent, tétravalent, nonavalent

Trois vaccins sont actuellement disponibles dont 2 ont une autorisation française de mise sur le marché (AMM): Cervarix® et Gardasil®. L'AMM française est en cours d'obtention pour le 3ème vaccin dont la commercialisation est plus récente (Gardasil 9®).

Cervarix® est un vaccin bivalent dirigé contre les 2 types de HRHPV responsables de la majorité des cancers du col: HPV16 et HPV18.

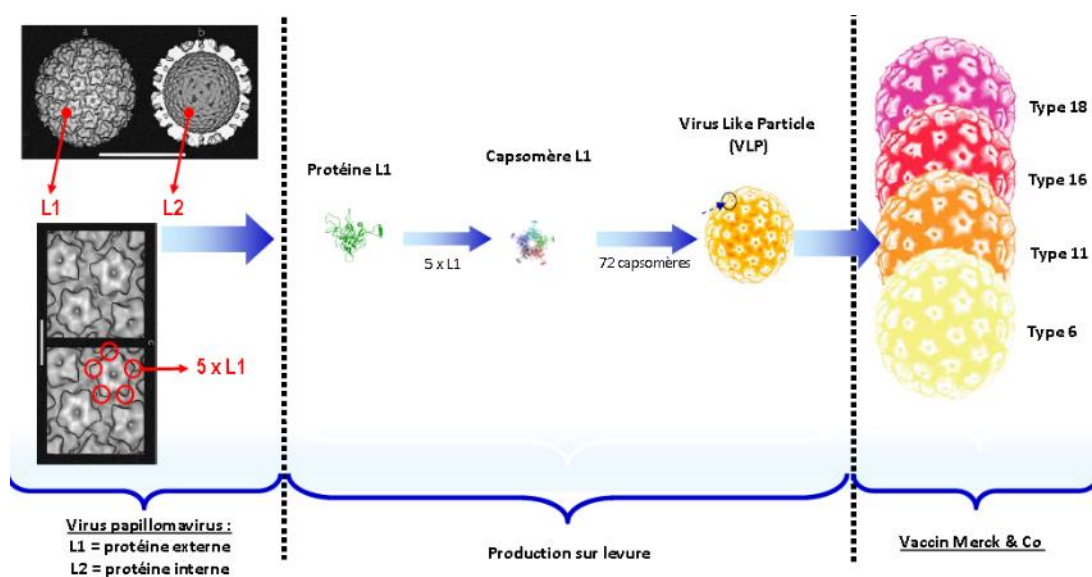
Gardasil® est un vaccin tétravalent qui cible, en plus des types à haut risque oncogène 16 et 18, deux types de LRHPV, HPV6 et HPV11, principaux responsables des condylomes ano-génitaux.

Gardasil 9® contient, en plus des 4 types précités, les HRHPV 31, 33, 45, 52, 58 dont l'implication est majoritaire dans les cancers ano-génitaux et dans les infections cervicales tant au niveau mondial global que européen, national et même caribéen (16-24, 26,27, 30-40). D'après les données épidémiologiques commentées précédemment, ce vaccin de nouvelle génération élargit le spectre de protection anti-HPV oncogène de 70% à 90% au minimum. Son utilisation prophylactique est recommandée, au même titre que les vaccins bivalent et tétravalent, par le comité américain des pratiques d'immunisation (ACIP- Advisory Committee on Immunization Practises) (41)

b) Principes de fabrication et mode d'action

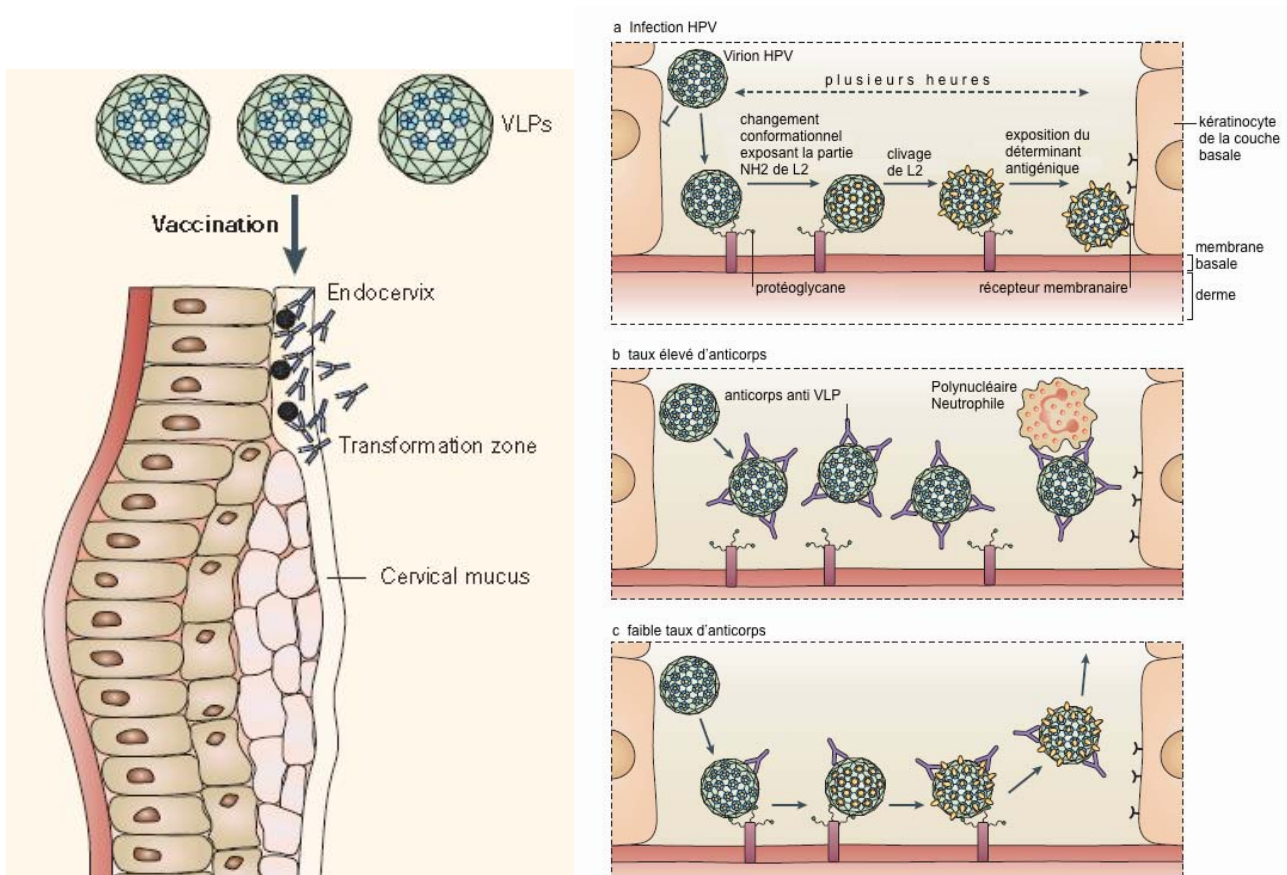
Le principe de fabrication, identique pour les 3 vaccins, repose sur l'utilisation d'une pseudo particule virale immunogène. Elle est élaborée à partir de la protéine majeure de la capsidie des papillomavirus, la protéine L1, synthétisée sous forme recombinante par des levures (*saccharomyces cerivisiae* -Gardasil®) ou des baculovirus d'insectes (Cervarix®). Cette capsidie synthétique ne contient pas d'élément génomique (figure 12). Elle est associée à un adjuvant aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe pour Gardasil®, hydroxyde d'aluminium associé à un monophosphoryl lipidique pour Cervarix®).

Figure 12: Principe de fabrication du vaccin anti-HPV reposant sur l'assemblage des protéines majeures de la capsidie, L1, sans L2 et sans matériel génétique, aboutissant à la production de pseudo particules virales (VLP), d'après le laboratoire Merck.



Les pseudo particules virales (VLP) immunogènes injectées par voie intra musculaire lors de la vaccination, induisent une production intense d'anticorps neutralisants dirigés contre les types d'HPV ciblés dans le vaccin. Ces anticorps transitent par la circulation générale pour atteindre les muqueuses ano-génitales, par transsudation. Ils y forment un film muqueux neutralisant qui empêche, grâce à leur liaison au virion HPV, l'internalisation de celui-ci dans les cellules basales épithéliales (figure 13) (42,43). Au niveau moléculaire, d'après des travaux menés sur la muqueuse cervicale à partir de modèles expérimentaux de souris, les anticorps anti-VLP interagissent avec les virions-HPV selon 2 mécanismes. A taux élevé, ils empêchent la liaison du virion aux protéoglycanes de la membrane basale épithéliale, étape initiale « clé » de l'infection (figure 13b). A taux plus faible, ils n'empêchent pas la liaison aux protéoglycanes, ni le clivage protéolytique de L2 mais l'étape suivante d'adhésion kératinocytaire est inhibée (figure 13c). L'hypothèse actuelle est une exposition insuffisante du déterminant antigénique viral à son récepteur membranaire kératinocytaire, en raison d'un masquage par l'anticorps anti-VLP (44).

Figure 13: Mode d'action du vaccin anti HPV sur la muqueuse du col utérin : les pseudo-particules virales (VLPs) induisent la production d'anticorps spécifiques des types d'HPV ciblés qui se fixent au virion et empêchent son internalisation dans les cellules basales épithéliales, d'après Schiller JT et al. *Delivering on the promise : HPV vaccines and cervical cancer. Nat Rev Microbiol 2004; 2:343-7* et Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol 2012 ;10 : 681-92*



c) Immunogénicité

Sur le plan immunologique, la réponse immunitaire innée et adaptative des vaccins bivalent et tétravalent montre que leur degré d'immunogénicité est élevé (45)

La capacité de Gardasil® et Cervarix® à induire, au long cours, une réponse immunitaire par la production d'anticorps neutralisants spécifiques anti HPV16 et anti HPV18 et non spécifiques anti HPV31 et anti HPV45 a été étudiée dans une cohorte de 1106 femmes, âgées de 18 à 45 ans, appariées en âge et randomisées pour recevoir, en double aveugle, un schéma vaccinal complet de l'un ou l'autre vaccin (46).

Les taux muqueux dans les sécrétions cervico-vaginales et sériques des anticorps spécifiques anti HPV16 et anti HPV18 étaient significativement plus élevés, dans le groupe du vaccin bivalent, 1 mois

après le dernier rappel (7 mois après la 1^{ère} injection), quelque soit l'âge. La différence, statistiquement significative, se maintenait à 2 ans et à 5 ans pour les anticorps sériques, néanmoins présents à un taux satisfaisant pour les 2 vaccins. Les taux muqueux d'anticorps spécifiques anti HPV16 et anti HPV18 devenaient comparables pour les 2 vaccins, 2 ans après la 1^{ère} injection vaccinale (47,48). Les anticorps dirigés contre HPV45 et HPV31 non ciblés dans les vaccins avaient, à 2 ans, un taux sérique comparable quel que soit le vaccin injecté (49).

En complément, une étude récemment publiée montre que l'immunogénicité sérique du vaccin tétravalent se maintient en plateau, un à niveau satisfaisant, de la 2^{ème} à la 9^{ème} année post-vaccinale (50).

Depuis l'étude princeps d'efficacité clinique, plusieurs essais randomisés de grande taille ont montré que l'immunogénicité de Gardasil 9® n'était pas inférieure à celle de Gardasil®. (51-53)

d) Efficacité

Les données d'efficacité des vaccins bivalent et tétravalent pour lesquels le recul d'utilisation est plus important, sont excellentes, d'après 3 grandes études, randomisées contre placebo, mesurant le taux de prévention d'apparition de lésions pré cancéreuses cervicales de haut grade (CIN3, vaccin bivalent: suivi 48 mois) ou vulvaires, vaginales et cervicales de bas grade (CIN1, VIN1, VaIN 1, vaccin tétravalent: suivi 42 mois) chez des patientes ayant reçu un schéma vaccinal complet (54,55). Les taux de prévention observés varient entre 100% et 96% selon le site anatomique étudié. Pour le col utérin, il est estimé à 100% dans la population naive d'infection à HPV, en particulier pour les CIN3, dernier stade avant le cancer invasif du col utérin. Le taux de prévention des lésions pré cancéreuses anales n'a été étudié que pour le vaccin tétravalent (56). Il est estimé à 77,5%.

e) Le profil de tolérance

Depuis leur AMM en 2006, en Europe et aux USA, les vaccins anti-HPV bivalent et tétravalent font l'objet d'une surveillance rapprochée de la pharmacovigilance (plan de gestion des risques, PGR) au niveau national mais également européen et mondial.

Les données de pharmacovigilance internationale (i.e.: Global Advisory Committee on Vaccine Safety) sur l'inocuité des vaccins anti-HPV sont qualifiées de "rassurantes" d'après les observations accumulées jusqu'en juin 2013. Par ailleurs, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a précisé dans son rapport de 2013 que *"les données de la littérature internationale et française ne*

montrent pas d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes ni plus particulièrement de la sclérose en plaque après une vaccination par Gardasil® (<http://ansm.sante.fr>).

Cette surveillance passive basée sur la notification des effets indésirables par les professionnels de santé est associée à une surveillance active à partir d'études menées par les firmes pharmaceutiques en coordination avec les autorités de santé et les agences règlementaires. En France, une étude cas/témoins s'appuyant sur les données informatisées du système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et portant sur 1,8 millions de jeunes filles, 600 000 vaccinées par Gardasil® versus 1,2 millions non vaccinées, a montré que le taux d'incidence des maladies auto-immunes n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf).

2. Population cible-schéma de vaccination

La population "cible" des vaccins anti-HPV est la population des jeunes filles n'ayant pas encore débuté de vie sexuelle, pour une meilleure efficacité du vaccin. Selon les dernières recommandations nationales (i.e. calendrier vaccinal édité en 2016 par le Ministère de la santé), l'âge préconisé de la vaccination, pour toutes les jeunes filles (qu'elles aient ou non débuté leur vie sexuelle), est 11-14 ans inclus pour le vaccin bivalent et 11-13 ans révolus pour le vaccin quadrivalent.

Le schéma vaccinal actuellement proposé est un schéma allégé par rapport au schéma initial de l'AMM, avec 2 doses espacées de 6 mois (57).

Pour les adolescentes âgées de 14 ans à 19 ans, n'ayant pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, un schéma dit "de rattrapage" est accessible avec 3 doses injectées en 12 mois maximum et idéalement à 0, 1 mois, 6 mois pour Cervarix® et 0, 2 mois, 6 mois pour Gardasil®. Ce schéma est également le schéma préconisé pour les sujets immunodéprimés d'âge inférieur à 26 ans (57).

Gardasil 9® dont l'AMM européenne date de juin 2015 a récemment bénéficié d'un allègement de son schéma d'administration en 2 doses, validé par l'Advisory Committee on Immunization Practices, suite aux données des essais thérapeutiques (57,58).

Malgré les recommandations des experts, les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance, les expériences américaine (programme de vaccination anti HPV pour les garçons âgés de

11 à 12 ans implémenté en 2011) et australienne (programme de vaccination anti HPV pour les garçons âgés de 12 à 13 ans, avec rattrapage possible pour les 14-15 ans, implémenté en 2012), la vaccination des jeunes garçons n'est, actuellement, pas recommandée en France (57, 59-61).

3. Couverture vaccinale

D'après les données informatisées des autorités de santé et des agences réglementaires, la couverture vaccinale en Europe est la suivante (62-69):

- Angleterre: 88%
- Portugal : 87%
- Norvège: 79%
- Espagne: 73%
- Italie: 71%
- Danemark: 57%
- Allemagne: 57%
- France: 14%

Aucune donnée officielle et/ou publiée n'est disponible pour la zone caribéenne ni pour les Antilles Françaises.

Les statistiques des registres informatisés des pharmacies de Guadeloupe et de Martinique relatives aux ventes de vaccins anti-HPV pour l'année 2015 couplées à l'effectif de la population ciblée des jeunes filles sur chaque île, selon les données disponibles de l'Insee, permettent d'estimer la couverture vaccinale comme suit:

- 847 doses vendues /49297 jeunes filles âgées de 10 à 19 ans en Martinique: 1,7%
- 1922 doses vendues/57864 jeunes filles âgées de 10 à 19 ans en Guadeloupe: 3,3%

4. Efficacité sur la prévention primaire du cancer du col

L'expérience australienne dont le programme national de vaccination anti-HPV chez les jeunes filles date de 10 ans est la plus informative bien qu'elle ne permette pas encore de mesurer son retentissement direct sur la prévention du cancer invasif du col utérin (70).

Les adolescentes âgées de 12 à 13 ans ont commencé à être vaccinées gratuitement, dans les établissements scolaires, par le vaccin tétravalent, selon le schéma en 3 doses, à partir de avril 2007. Un rattrapage était possible jusqu'en décembre 2009, pour les jeunes filles âgées de 14 à 26 ans n'ayant pas encore eu d'activité sexuelle ont l'ayant débutée dans l'année.

La couverture vaccinale pour le schéma complet dépassait 70% en 2013. L'efficacité de la vaccination sur la diminution de la prévalence des verrues génitales (diminution de 93% dans le groupe d'âge inférieur à 21 ans) a été observée dès la 2^{ème} année d'implémentation du programme. Une diminution de 77% des infections cervicales à HRHPV chez les jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans, se présentant à leur convocation pour le frottis de dépistage, était notée durant l'année 2011. Une diminution de 43,7% des dysplasies de haut grade dans la population des jeunes filles âgées de 12 à 17 ans ayant reçu le schéma vaccinal complet (n=21140) était observée entre avril 2007 et décembre 2011.

En France, une étude récente menée par le CNR HPV, chez 3818 jeunes femmes d'âge médian 22,1 ans, comparant la prévalence et la distribution génotypique des infections cervicales à HRHPV en fonction du statut vaccinal déclaratif ou documenté a montré que la prévalence des HPV16 et 18 était de 0,1% chez les jeunes femmes vaccinées versus 11,6% chez non vaccinées ($p < 0,0001$) (71).

II. OBJECTIFS

L'objectif principal du travail est de décrire la distribution génotypique (estimation de la prévalence des différents génotypes) des HPV oncogènes impliqués dans les infections de la sphère ano-génitale des femmes en Guadeloupe. L'hypothèse de la recherche est que le profil de distribution des génotypes d'HPV oncogènes en Guadeloupe diffère du profil de répartition décrit en population mondiale et continentale où prédominent largement les types HPV16 et HPV18.

L'objectif secondaire est de préciser les facteurs démographiques, sociaux et cliniques associés à la présence d'une infection ano-génitale à HPV oncogène, quel que soit le génotype, chez les femmes en Guadeloupe.

A. Étudier la répartition des différents génotypes des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes en Guadeloupe

1. En population générale

Selon les données disponibles les plus récentes de l'Insee (<https://www.insee.fr/fr/statistiques>) la population de Guadeloupe comptait 400 132 habitants en 2015 dont 216 039 femmes âgées de 0 à 95 ans et plus. La répartition par tranche d'âge, incluant la période recommandée pour la réalisation du frottis de dépistage du cancer du col utérin (i.e.: 25-65 ans), était la suivante :

-20-24 ans: 9 735 individus

-25-29 ans: 9 707 individus

-30-39 ans: 24 680 individus

-40-49 ans: 34 556 individus

-50-59 ans: 32 638 individus

-60-64 ans: 13 448 individus

-65-69 ans : 11 385 individus

soit au total 136 149 femmes âgées entre 20 et 69 ans.

2. En population à haut risque de cancers ano-génitaux HPV induits, les patientes immunodéprimées

En raison d'une diminution de la clairance des HPV par le système immunitaire à médiation cellulaire, les patients immunodéprimés ont une forte prévalence d'infections ano-génitales

persistantes à HPV oncogènes et développent des complications carcinologiques HPV-induites avec une fréquence élevée, documentée par de nombreuses études, menées en particulier chez les patients transplantés d'organe et chez les sujets infectés par le VIH (5, 9,17).

Les données de la littérature concernant la prévalence et les génotypes impliqués dans les infections ano-génitales par les HPV oncogènes chez les femmes infectées par le VIH sont florides y compris en population afro-caribéenne (72-75). En revanche, les publications internationales concernant les femmes transplantées d'organe et les femmes atteintes de maladie systémiques auto-immunes sont plus rares.

En population antillaise, les publications dans le domaine sont inexistantes. Pourtant le lupus, chef de file des maladies systémiques auto-immunes est une pathologie très prévalente aux Antilles et les patientes lupiques ont un risque plus élevé de développer une dysplasie cervicale de haut grade, démontré par une méta-analyse et 2 études récentes (76-79). Par ailleurs, les antilles françaises comptent une file active conséquente de patientes transplantées du rein.

a) Population des femmes transplantées du rein en Guadeloupe

L'Unité de greffe rénale Antilles-Guyane du CHU de Pointe-à-Pitre (1^{ère} transplantation en 2004) est unique dans le bassin caribéen et prend en charge une file active de 310 patients dont environ un quart sont des femmes.

Dans une étude rétrospective sur l'incidence des cancers cutanés et non cutanés menée chez les patients de la file active, afro-caribéens, résidents de Guadeloupe, nous avons mis en évidence une faible incidence des cancers (i.e. 6,8%) associée à une forte représentation des cancers du col utérin. Huit cancers ont été diagnostiqués sur une période de 8 ans, chez 8 patients parmi les 102 inclus (42 femmes, 60 hommes, âge moyen 52,1 +/- 11,6 ans lors de la transplantation). Parmi les 8 cancers diagnostiqués, 3 étaient des dysplasies de haut grade du col utérin (80).

Notre étude a également mis en évidence un lien statistique entre la rapidité de survenue des cancers après la transplantation et l'existence d'un antécédent de lésion génitale liée à HPV. Ce résultat tout en légitimant le dépistage et le traitement systématique des lésions ano-génitales HPV induites, soulève la question des modalités de suivi des patients transplantés dans le contexte particulier de la région antillaise.

Un suivi plus intensif que le simple frottis annuel de dépistage du cancer du col utérin recommandé, au niveau national pour les patientes transplantées est probablement indiqué dans une région de forte prévalence des infections à HPV oncogènes comme l'Arc Antillais.

b) Population des femmes présentant une maladie systémique auto-immune

Les maladies systémiques auto-immunes, en particulier le lupus systémique, la sclérodermie systémique, le pemphigus, qui ont fait l'objet d'études épidémiologiques régionales, sont très présentes dans la Caraïbe et aux Antilles Françaises et touchent particulièrement les femmes (76,81,82).

Des recommandations nationales sur les modalités de dépistage du cancer du col utérin chez les patientes lupiques ont été récemment émises, par un groupe d'experts (83). Pour les autres maladies systémiques auto-immunes, aucune recommandation n'est référencée alors que ces patientes sont fortement immunodéprimées par leur maladie et les traitements immunosuppresseurs qu'elles reçoivent.

D'après les données du département d'informatique médicale (DIM) du CHU de Pointe-à-Pitre, la file active « maladie systémique auto-immune » de l'unité de Dermatologie-Médecine Interne, compte, en moyenne sur la période 2013-2016, 130 patients dont la majorité sont des femmes.

B. Étudier les facteurs associés à la présence d'une infection ano-génitale par les HPV oncogènes chez les femmes en Guadeloupe

1. Les facteurs de risque identifiés dans la littérature

Cf partie I) B) 3)

- partenaires sexuels multiples
- âge de début des 1er rapports sexuels
- célibat
- tabagisme actif
- contraception hormonale prolongée

2. Les facteurs de risque particuliers dans la population de Guadeloupe

a) Âge des femmes lors de la 1ère grossesse

D'après l'enquête périnatale nationale publiée en 2011 et les données de de l'Insee, l'âge des femmes lors de la 1ère grossesse en Guadeloupe où 33% des primipares (versus 24%) sont âgées de

moins de 25 ans est inférieur à celui de l'Hexagone où l'âge moyen était de 28 ans en 2010 (84). Une étude récente portant sur les âges de la vie reproductive en Guadeloupe estime l'âge de la 1ère grossesse entre 25,7 ans et 27,8 ans selon la génération concernée (85).

b) Nombre d'enfants

Le nombre moyen d'enfant par femme en Guadeloupe est supérieur à celui de la France Hexagonale avec un taux de fécondité de 2,16 versus 1,98 selon les données de l'Insee disponibles (i.e.:2009).

c) Niveau socio-culturel

Selon des données nationales, les femmes de Guadeloupe, y compris au 1er accouchement, ont un niveau d'étude plus faible que dans l'Hexagone et des ressources provenant plus souvent des aides publiques (84).

d) Habitat ville/campagne

Selon les données de l'Insee de 2013, 84 % de la population de Guadeloupe est regroupée dans les 3 principales unités urbaines du département: Pointe-à-Pitre-Abymes (64%), Basse-terre (13%), Capesterre-belle eau (7%).

C. Retombées attendues

1. Amélioration des connaissances épidémiologiques

sur les infections ano-génitales par les HPV oncogènes en population antillaise.

2. Sensibilisation des patientes immunodéprimées au dépistage des cancers ano-génitaux

en particulier au dépistage du cancer du col, problème de santé publique caribéen.

3. Identification d'une catégorie de patientes immunodéprimées à haut risque de complications carcinologiques-HPV induites

4. Mise en place d'un programme de surveillance adaptée chez les patientes immunodéprimées identifiées « à haut risque »

Pour les patientes transplantées du rein, les recommandations nationales prévoient la réalisation d'un frottis et d'une consultation dermatologique annuels. Cette prise en charge sera modulée, pour la cohorte des patientes de Guadeloupe, en fonction des données de la recherche.

Pour les patientes atteintes de maladie systémiques auto-immunes, aucune recommandation nationale de suivi spécifique n'est actuellement émise en dehors des recommandations, très récentes concernant les patientes lupiques. Celles-ci préconisent un frottis de dépistage annuel, y compris avant 25 ans, si un traitement immunosuppresseur a été ou est administré (83). Pour les autres maladies systémiques auto-immunes, les modalités de dépistage du cancer du col sont celles de la population générale: entre 25 et 65 ans, après 2 résultats de frottis normaux espacés de un an, un frottis de dépistage tous les 3 ans doit être réalisé. En fonction des données de la recherche, des propositions de prise en charge spécifique pourront être formulées.

5. Contrôle des facteurs de risque

pour les facteurs accessibles à une politique de santé, identifiés par les données de la recherche.

6. Prise en compte des données de la recherche pour orienter le programme vaccinal aux Antilles.

En fonction des géotypes d'HPV oncogènes circulant sur le territoire guadeloupéen, une orientation dans le choix du vaccin anti-HPV parmi les 3 actuellement disponibles pourra être proposée.

III. PATIENTS ET METHODES

A. Choix du type d'étude

1. *En population générale*

En l'absence de dépistage organisé des cancers du col dans le département de la Guadeloupe, la mise en place d'une étude clinique prospective en population générale nécessite des moyens humains, financiers et logistiques considérables.

Le choix d'une étude rétrospective à partir des cabinets de pathologie de l'île s'est révélé être une option plus accessible au travail envisagé. Même si cette option ne permet pas de répondre à l'objectif secondaire d'étude des facteurs de risque associés à la présence d'une infection à HPV oncogène, elle permet de répondre à l'objectif principal du travail.

2. *En population immunodéprimée*

a) **Population des femmes transplantées du rein**

L'effectif de la cohorte des femmes transplantées résidant en Guadeloupe est limité et connu. Les patientes sont, par ailleurs, suivies dans une consultation dédiée de dermatologie, au CHU de Pointe-à-Pitre, mise en place depuis 2009. Cette conjoncture est apparue propice à la mise en place d'une étude monocentrique prospective, transversale avec perspective de suivi longitudinal (acronyme HPV- rein 97.1).

b) **Population des femmes atteintes de maladies systémiques auto-immunes**

L'Unité de Dermatologie-Médecine interne du CHU de Pointe-à-Pitre prend en charge une file active de 130 patients atteints de maladie systémique auto-immune dont la majorité sont des femmes. Ces données ont permis d'envisager une étude monocentrique prospective transversale (acronyme HPV-MSAI 97.1).

B. Recrutement des sujets

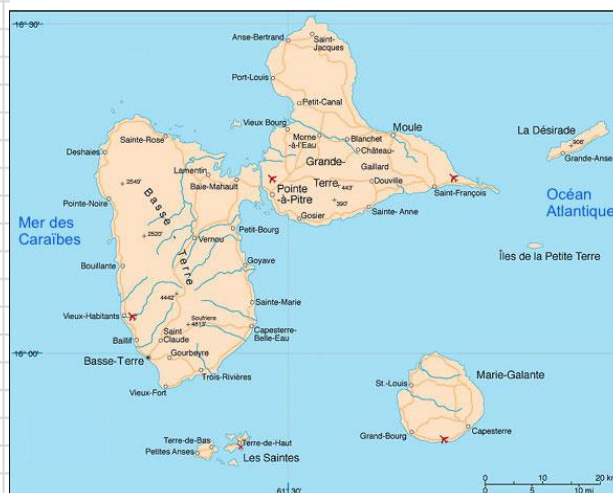
1. En population générale

a) Potentiel “patients”

La Guadeloupe compte 3 laboratoires de d’histopathologie : 2 laboratoires libéraux et un hospitalier. Le laboratoire libéral des Alyzées est celui qui traite le plus grand volume annuel de frottis cervicaux utérins (i.e.:12 000/ an en moyenne sur la période 2013-2015 versus 1000/an au CHU pour la même période). Situé géographiquement au centre de l’île, dans la commune de Baie Mahault, il draine l’ensemble du territoire et les dépendances (figure 14). Le choix de ce centre en raison de sa forte activité permet, en plus, de limiter le biais de recrutement .

Figure 14: Statistiques de l’année 2016 concernant la domiciliation de la patientèle du laboratoire de pathologie des Alyzées et carte de la Guadeloupe. Les résultats des dépendances et collectivités sont signalés en bleu.

TOTAL PATIENTS DU 01/01/2016 AU 31/12/2016	20 617		
PATIENTS PAR COMMUNE			
LAMENTIN	97129	882	5,58%
LES ABYMES	97139	3 117	19,72%
ANSE BERTRAND	97121	138	0,87%
BAIE MAHAULT	97139	1 730	10,95%
BAILLIF	97123	22	0,14%
BASSE TERRE	9711	27	0,17%
BOUILANTE	97125	90	0,57%
CAPESTERRE BELLE EAU	97130	489	3,09%
CAPESTERRE DE MARIE GALANTE	97140	35	0,22%
DESHAIES	97126	130	0,82%
DESIRADE	97127	62	0,39%
GOSIER	97190	1 409	8,92%
GOURBEYRE	97113	31	0,20%
GOYAVE	97128	346	2,19%
GRAND BOURG DE MARIE GALANTE	97112	92	0,58%
LE MOULE	97160	578	3,66%
MORNE A L'EAU	97111	620	3,92%
PETIT BOURG	97170	1 400	8,86%
PETIT CANAL	97131	222	1,40%
POINTE A PITRE	97110	1 026	6,49%
POINTE NOIRE	97116	184	1,16%
PORT LOUIS	97117	137	0,87%
SAINT FRANCOIS	97118	430	2,72%
SAINT BARTHELEMY	97133	7	0,04%
SAINT CLAUDE	97120	42	0,27%
SAINTE ANNE	97180	782	4,95%
SAINT LOUIS DE MARIE GALANTE	97134	47	0,30%
SAINTE ROSE	97115	787	4,98%
SAINT MARTIN	97150	864	5,47%
TERRE DE BAS	97136	2	0,01%
TERRE DE HAUT	97137	6	0,04%
TROIS RIVIERES	97114	36	0,23%
VIEUX FORT	97141	7	0,04%
VIEUX HABITANTS	97119	27	0,17%
			100,00%
		15 804	76,7%
PATIENTS COMMUNES NON IDENTIFIES		4 795	23,3%



b) Identification des sujets

Les patientes ayant bénéficié d'un examen cytologique couplé à un génotypage HPV ont été identifiées par le fichier informatisé du laboratoire. La période la plus active s'est révélée être la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014 avec plus de 600 frottis cervico-utérins enregistrés pour la double analyse.

2. En population immunodéprimée

a) Potentiel "patients"

La file active des patientes transplantées du rein, domiciliées en Guadeloupe, comportait 62 patientes à la date de point du 5 août 2016.

La file active des patients suivis dans l'Unité de Dermatologie-Médecine Interne du CHU de Pointe-à-Pitre pour une maladie systémique auto-immune compte 130 individus dont 80% sont des femmes.

b) Identification des sujets

Les patientes transplantées du rein, domiciliées en Guadeloupe, ont été identifiées par le fichier informatisé de l'Unité de Greffe Rénale du CHU de Pointe-à-Pitre.

Les patientes suivies pour une maladie systémique auto-immunes dans l'Unité de Dermatologie-Médecine interne ont été identifiées par le fichier informatisé de ma patientèle et par les données du DIM.

C. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

a) Étude rétrospective en population générale

- patiente d'âge supérieur ou égal à 18 ans
- patiente domiciliée en Guadeloupe
- patiente n'ayant pas de grossesse en cours

b) Études prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1

- patiente ou tiers responsable ayant reçu l'information sur l'étude et ayant signé le consentement éclairé
- patiente d'âge supérieur ou égal à 18 ans
- patiente domiciliée en Guadeloupe
- patiente transplantée du rein (HPV-rein 97.1) ou patiente atteinte de maladie systémique auto-immune (HPV-MSAI 97.1)
- patiente affiliée au régime de sécurité sociale
- patiente non placée sous protection judiciaire (curatelle, tutelle) ou privée de liberté

2. Critères d'exclusion

a) Étude rétrospective en population générale

- frottis cervical avec cellularité insuffisante ou comportant plus de 75% de sang ou d'inflammation selon la classification de Bethesda 2001 (86)
- présence d'ADN d'HPV mais n'hybridant pas avec les sondes utilisées pour la technique de génotypage

b) Études prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1

- antécédents de vaccination anti HPV par Gardasil® ou Cervarix®
- patiente ayant une grossesse en cours
- patiente déclarant n'avoir eu aucun rapport sexuel

D. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

a) Étude rétrospective en population générale

proportion de patientes ayant un prélèvement virologique positif par PCR diagnostique pour au moins un des types d'HPV oncogènes dans leur frottis cervical

b) Études prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1

proportion de patientes ayant un prélèvement virologique positif par PCR diagnostique pour au moins un des différents types d'HPV oncogènes dans une des muqueuses ano-génitales

2. Critères de jugements secondaires

a) Étude rétrospective en population générale

-critère démographique: âge

-critère cytologique, grade cytologique selon la classification de Bethesda (86):

- normal

-ASC-US (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée)

-LSIL (lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade inclus la dysplasie cervicale légère (CIN1)

-HSIL (lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade inclus les dysplasies cervicales modérée (CIN2) et sévère , le carcinome in situ (CIN3)

b) Études prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1

- critères démographiques : âge, sexe, situation familiale, parité

- critères sociaux : niveau socio-économique, tabagisme actif, partenaires multiples, âge de début des 1^{er} rapports sexuels, âge lors de la 1^{ère} grossesse

- critères cliniques : type de contraception, régularité du suivi gynécologique, présence de condylomes à la visite d'inclusion

HPV-MSAI 97.1 : type de maladie systémique auto-immune, durée de la maladie, durée d'exposition à un traitement immunosuppresseur, doses cumulées de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseur

HPV-rein 97.1 : date de la transplantation, type de traitement immunosuppresseur

- critères environnementaux : habitat en zone urbaine ou rurale

E. Procédures de la recherche

1. Étude rétrospective

Les patientes ont été prélevées par les gynécologues correspondants, libéraux et hospitaliers, au cours d'une consultation ou par une sage-femme, au cabinet de pathologie des Alyzées. Les prélèvements réalisés avec un écouvillon adapté ont été déchargés dans un liquide de conservation pour une analyse cytologique en phase liquide.

2. Études prospectives

Après signature du consentement éclairé, toutes les patientes incluses ont été prélevées au cours d'un examen dermatologique complet (peau, muqueuses, phanères) par cytobrosse pour le col utérin et par écouvillonnage pour la marge anale et la vulve. Les prélèvements ont été déchargés dans un liquide de conservation pour l'analyse virologique. L'examen clinique et les prélèvements virologiques ont été effectués par l'investigateur principal qui a également réalisé le recueil des données démographiques et socio-économiques et la saisie pour l'analyse statistique.

F. Diagnostic virologique-Techniques de détection et de géotypage des HPV oncogènes

1. Étude rétrospective en population générale

Pendant la période ciblée du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014, les frottis cervico-utérins du laboratoire de pathologie des Alyzées ont été traités par la technique de PCR qualitative temps réel Cobas®4800 du laboratoire Roche (cobas 4800 HPV amplification/détection kit). A partir des prélèvements cytologiques conservés en milieu liquide validé pour la technique de PCR (ici: PreservCyt®), le test permet la détection des HRHPV 16, 18 et d'un groupe de 12 autres HRHPV (ie: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

L'extraction, l'amplification et la détection de l'ADN de HRHPV sont réalisés simultanément pour l'ADN cellulaire de la β globine garantissant un contrôle de la qualité de l'ensemble du processus. La détection de l'ADN amplifié (amplicons) de la PCR multiplex est effectuée en temps réel, lors de l'élongation, en une seule analyse, à l'aide de sondes oligonucléotidiques de type Taqman, marquées par 4 fluorophores différents: un fluorophore pour les 12 types de HR HPV (ie: 31, 33,

35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), un fluorophore pour HPV16, un fluorophore pour HPV18 et un fluorophore pour la β globine.

2. Études prospectives en population immunodéprimée, HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1

Le travail projeté a été l'occasion, pour l'équipe du secteur de *Virologie du laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe-à-Pitre*, de concrétiser, avec le soutien de l'ARS-Guadeloupe, un projet de mise en place de la technique de génotypage des HPV au CHU.

Le choix consensuel de la trousse de détection et de génotypage INNO-LiPA qui permet d'identifier 28 types d'HPV dont 15 à haut risque oncogène (i.e. :16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) a été motivé par les arguments suivants :

- la trousse comporte les génotypes prévalents dans les études caribéennes précédemment rapportées (36-40).

- elle est utilisée par la majorité des laboratoires français qui réalisent le génotypage HPV (20/33 61%), d'après le rapport HAS de juin 2012.

- son utilisation, en Guadeloupe, permet d'établir une complémentarité avec la Martinique car le laboratoire de Virologie du CHU de Fort-de-France utilise une trousse différente pour le génotypage HPV (i.e. papillocheck-24 types d'HPV détectés dont 18 à haut risque dans lesquels sont inclus les types HPV53, HPV66, HPV70 non détectés par le test INNO-LiPA).

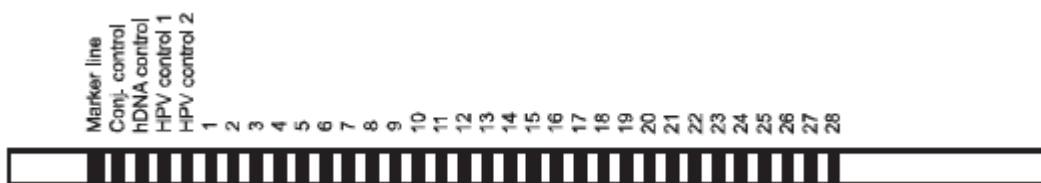
A partir des prélèvements cytologiques conservés en milieu liquide conforme (ici :PreservCyt® pour les frottis du col-utérin, M4RT® pour les prélèvements de la vulve et de l'anus), le test permet l'identification de 28 génotypes différents par détection de séquences spécifiques dans la région génomique de L1.

L'amplification par PCR d'un large spectre de génotypes nécessite l'utilisation d'amorces consensus ciblant une région du génome conservée entre les différents génotypes mais qui varie sur une portion génomique pour permettre de les différencier. C'est le cas du cadre de lecture de L1 dont une partie de 65pdb est amplifiée sur 40 cycles de PCR, à l'aide d'amorces brevetées, biotinylées, en même temps qu'une paire d'amorces, également biotinylées, amplifie le gène HLA-DPB1 humain pour contrôler la qualité de l'échantillon et l'extraction. Les amplicons marqués par les amorces biotinylés sont ensuite dénaturés et hybridés sur des sondes oligonucléotidiques

spécifiques, complémentaires des séquences géniques des différents génotypes, fixées en lignes parallèles sur une seule bandelette de nitrocellulose (figure 15).

Après hybridation et lavage stringent pour éliminer les fixations non spécifiques, la streptavidine marquée à la phosphatase alcaline est ajoutée. Elle se fixe à la biotine des hybrides biotinylés précédemment formés, permettant leur révélation par le biais d'une réaction enzymatique colorée biotine-phosphatase alcaline apparaissant sous forme d'une bande de coloration violet-brun.

Figure 15 : position des différentes sondes oligonucléotidiques sur les bandelettes Inno Lipa HPV (4 contrôles et 28 génotypes)



G. Aspects statistiques

1. Étude rétrospective en population générale: méthodes statistiques utilisées

Les résultats seront présentés sous forme d'effectifs et de fréquences pour les données qualitatives et sous forme de médiane et d'intervalle interquartiles (Q1-Q3) pour les données quantitatives.

Les taux de prévalence de l'infection à HRHPV seront fournis avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

La distribution des HR HPV en fonction du grade cytologique sera calculée pour différentes classes d'âge : 18-24, 25-29, 30-39, 40-49, 50-64, 65 et plus.

Les tests usuels (test du Chi2 ou test exact de Fisher) seront utilisés pour effectuer les analyses croisées entre deux variables qualitatives.

Le test du Chi2 sera également utilisé pour la comparaison entre les taux de prévalence estimés dans l'étude avec ceux d'autres pays retrouvés dans la littérature ou transmis par l'African Caribbean Cancer Consortium.

Pour l'ensemble des tests mis en oeuvre, le seuil de significativité est fixé à 5% ($p < 0.05$)
L'ensemble des analyses sera réalisé à l'aide du logiciel SPSS v.17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2. Études prospectives en population immunodéprimée HPV-rein97.1 et HPV-MSAI 97.1

a) Calcul de la taille des études

HPV rein 97.1

L'étude projetée est une étude épidémiologique monocentrique, transversale descriptive dont l'objectif principal est l'estimation de la prévalence des différents génotypes d'HPV oncogènes chez les femmes antillaises (Guadeloupe) transplantées du rein.

Selon le fichier informatisé de la file active des patients transplantés de l'Unité de greffe rénale du CHU de Pointe-Pitre, le potentiel « patients » est de 62 femmes.

En estimant à seulement 2 % la proportion de femmes refusant de participer à l'étude compte tenu des habitudes de suivi et de compliance des patientes transplantées, l'inclusion de 60 patientes est envisagée.

La prévalence de l'infection génitale à HPV oncogène a été récemment estimée à 62% dans une étude préliminaire réalisée chez 35 patientes transplantées du rein en Italie (87).

En se basant sur ces données et en émettant l'hypothèse d'une prévalence plus forte de 70% dans la population des femmes transplantées de Guadeloupe, 42 femmes transplantées du rein et porteuses d'une infection génitale à HPV oncogène devraient être dénombrées.

HPV MSAI 97.1

L'étude projetée est une étude épidémiologique monocentrique, transversale descriptive dont l'objectif principal est l'estimation de la prévalence des différents génotypes d'HPV oncogènes chez les femmes guadeloupéennes immunodéprimées par une maladie systémique auto-immune.

Selon différentes sources d'information, le potentiel « patients » est estimé à un effectif minimal de 60 femmes. Ce chiffre est sous-estimé du fait de la non disponibilité de données actualisées concernant plusieurs types de maladies systémiques auto-immunes dont certaines très représentées aux Antilles (i.e.:lupus systémique).

En estimant à 15% la proportion de patientes refusant de participer à l'étude l'inclusion de 50 patientes est envisagée.

Au cours du lupus, maladie systémique auto-immune la plus documentée, la prévalence des infections cervicales à HPV est estimée entre 29% et 81% selon les séries (88,89). En se basant sur l'hypothèse d'une prévalence de 70% comme pour les patientes transplantées du rein, 35 femmes immunodéprimées par une MSAI et porteuse d'une infection ano-génitale à HPV oncogène

b) Méthodes statistiques employées

Les données qualitatives seront décrites sous forme d'effectifs et de fréquences et les données quantitatives sous forme de moyenne et d'écart-type, de médiane et d'intervalle interquartiles (Q1-Q3).

La prévalence de l'infection à HPV oncogènes, tous types de HPV confondus, risque faible et haut risque oncogènes, sera fournie avec un intervalle de confiance à 95% de même que les proportions des différents types d'HPV oncogènes rencontrés au niveau de la sphère ano-génitale. Ces estimations seront comparées à celles retrouvées dans la littérature à l'aide du test du Chi2.

Dans un second temps, une recherche de facteurs démographiques, sociaux et environnementaux associés à la présence d'une infection génitale à HPV oncogène sera effectuée à l'aide du test du chi2 ou du test exact de Fisher pour les facteurs qualitatifs et des tests de Student ou de Mann-Whitney pour les facteurs quantitatifs.

Les différents facteurs étudiés seront les suivants :

-facteurs démographiques : âge, sexe, situation familiale, nombres d'enfants

-facteurs sociaux : niveau socio-économique, tabagisme actif, partenaires multiples, âge de début des 1^{er} rapports sexuels, âge à la 1^{ère} grossesse

-facteurs cliniques : âge de début de la maladie ou date de la transplantation, type de traitement immunosuppresseur, durée d'exposition au traitement immunosuppresseur, dose cumulée de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseur (HPV-MSAI 97.1), régularité du suivi gynécologique, présence de condylomes à la visite d'inclusion

-facteurs environnementaux : lieu d'habitation (ville/campagne)

En fonction des résultats obtenus, une analyse multivariée (régression logistique) sera envisagée pour mesurer le risque associé à une infection ano-génitale à HPV oncogène en tenant compte des

variables d'ajustement. Pour l'ensemble des tests le risque d'erreur pris en compte sera de 5% ($\alpha=0,05$). Concernant l'analyse multivariée, le seuil d'intégration d'une variable pourra aller jusqu'à 10%.

Enfin, un codage pour les données manquantes sera prévu au niveau du recueil. Ces données ne seront pas prises en compte au moment des analyses mais seront décrites dans les résultats.

Toutes ces analyses seront effectuées à l'aide du logiciel SPSS v.17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

H. Aspects réglementaires

1. Comité d'Éthique

L'étude rétrospective en population générale a obtenu l'avis favorable du Comité d'Éthique pour la Recherche non Interventionnelle du CHU de Rouen. L'avis est enregistré sous la référence E2015-37 (annexe 2).

2. Autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les études prospectives aux acronymes respectifs HPV rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1 ont obtenu l'avis favorable du CPP Sud Ouest-Outremer III. Les dossiers sont enregistrés sous les références 2016-A01592-48 et 2016-A00404-47 respectivement. (annexes 3 et 4).

3. Autorisation de l'Agence Nationale de sécurité du Médicament (ANSM)

L'ANSM a autorisé les 2 essais cliniques ne portant pas sur un produit de santé et identifiés sous les acronymes HPV-rein 97.1 et HPV-MSAI 97.1. (annexes 5 et 6).

IV. RESULTATS

IV a. Distribution génotypique des HRHPV impliqués dans les infections cervicales en population générale de Guadeloupe.

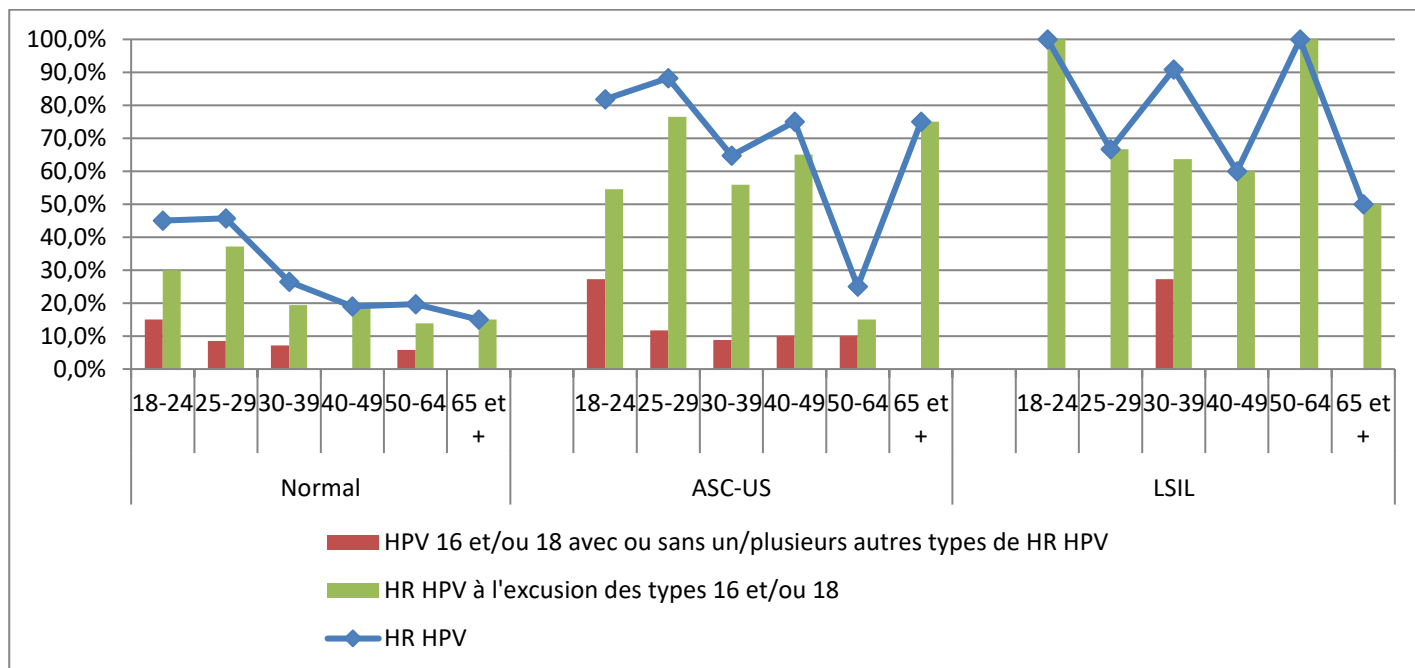
Sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014, 618 résultats de cytologie de frottis cervicaux couplée au génotypage HPV ont été colligés chez 618 patientes, prises en charge consécutivement au centre de pathologie des Alyzées. L'âge médian des patientes était de 42 ans (interquartile Q1-Q3: 32-52 ans). La prévalence des infections à HRHPV tous types confondus était de 36,1% [IC95%: 32,3; 40,0]. La répartition des différents types de HRHPV était la suivante: HPV16 et/ou 18, quelque soit le résultat des autres types: 7.3% [IC95% : 5,4; 9,6], HRHPV à l'exclusion des types 16 et 18: 28.8% [IC95%: 25,3;32,5].

Les résultats cytologiques de 592 patientes étaient disponibles et ont été classés de la façon suivante: cytologie normale pour 447 patientes, ASC-US pour 106 patientes, LSIL pour 31 patientes et HSIL pour 8 patientes. La prévalence des infections à HRHPV de tout type et celle des types non 16 non18 augmentait de façon parallèle et statistiquement significative ($p<0,001$) au degré de sévérité cytologique. Elle variait pour les HRHPV tout types confondus et les types non 16 non 18 respectivement de 25,1% [IC95% :21,1; 29,3] et 19,7% [IC95% : 16,1; 23,7] pour les frottis avec cytologie normale à 65,1% [IC95%: 55,2; 74,1]) et 53.8% [IC95%: 43,8; 53,5] pour les frottis classés ASC-US et 77,4% [IC95%: 58,9; 90,4] et 67,7% [IC95% : 48,6; 83,3] pour les frottis classés LSIL (Figure 15). Le groupe des frottis classés cytologiquement HSIL n'a pas été pris en compte pour l'analyse en raison d'un effectif trop limité (i.e.: $n=8$).

La figure 16 présente les chiffres de prévalence des infections à HRHPV tous types confondus ainsi que pour les types 16 et/ou 18 (quelque soit le résultat des autres types) et pour les types de HRHPV à l'exclusion des types 16 et 18, en fonction du grade cytologique, pour chaque classe d'âge. Indépendamment du grade cytologique, la prévalence globale des infections à HRHPV diminuait avec l'âge pour les patientes âgées de plus de 29 ans jusqu'à l'âge de 64 ans. La baisse la plus importante était observée pour les frottis classés ASC-US dans le groupe d'âge 50-64 ans (ie: HR HPV tous types confondus: 25% [IC95%: 8,7; 49,1], HPV 16 et/ou 18: 10% [IC95%: 1,2; 31,7], HR HPV non 16 non 18: 15% [IC95% : 3,2; 37,9] versus 74 % ($p<0.001$), 12 % and 62 % ($p<0.001$) respectivement pour les femmes plus jeunes.

De façon intéressante, quelque soit le groupe d'âge, la prévalence des infections à HRHPV ni 16 ni 18 était toujours plus élevée que celle des HPV 16 et/ou 18 quel que soit le grade cytotologique considéré. Ce phénomène était particulièrement marqué pour le grade cytotologique LSIL pour lequel la prévalence des infections à HPV 16 et/ou 18 était égale à 0% dans tous les groupes d'âge sauf le groupe 30-39 ans (ie 27.3%).

Figure 16 : Prévalence des infections cervicales à HRHPV par classe d'âge et par grade cytotologique



La figure 17 montre la distribution génotypique des infections cervicales à HRHPV avec cytologie normale pour la Guadeloupe, la France Hexagonale, les pays développés et Tobago d'après les données publiées de Heard et al (33), du rapport WHO/ICO de 2010 (18) et d'une seconde analyse statistique des données brutes de l'étude sur Tobago précédemment publiée par Ragin et al (36) .

Figure 17: prévalence des différents types de HRHPV dans les infections cervicales avec cytologie normale en fonction des pays et comparaison avec la Guadeloupe

	Guadeloupe		France			Pays développés			Tobago		
	%	IC 95%	%	IC 95%	p*	%	IC 95%	p*	%	IC 95%	p*
1-HR HPV	25.1	21.1-29.3	13.7	11.7-15.6	<0.001	10.3	10.2-10.4	<0.001	20.6	15.3-26.8	0.192
2-HPV 16 et/ou 18	5.4	3.5-7.9	3.9	2.8-5.1	0.089	3.6	3.5-3.7	0.017	2.5	0.8-5.6	0.089
3-HR HPV non 16 non 18	19.7	16.1-23.7	9.7	8.0-11.4	<0.001	6.0	5.9-6.1	<0.001	18.1	13.1-24.1	0.616

*Comparaison avec la Guadeloupe

1-au moins un type de HR HPV parmi les types 16, 18, et le groupe 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68

2- HPV 16 et/ou 18 quelque soit le résultat des autres types de HRHPV

3-HRHPV non 16 non 18

La prévalence globale des infections cervicales à HRHPV était significativement plus élevée en Guadeloupe qu'en France Hexagonale et dans les pays développés ($p < 0,001$). La prévalence des types 16 et/ou 18 n'était pas différente entre la Guadeloupe et la France Hexagonale et les pays développés à l'inverse de la prévalence des types non 16 non 18 significativement plus élevée en Guadeloupe. De façon intéressante, les résultats de Tobago étaient comparables aux données guadeloupéennes.

IV b. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes immunodéprimées en Guadeloupe

A. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes transplantées du rein en guadeloupe Acronyme : HPV-rein 97.1

Soixante et une patientes sur les 62 de la cohorte guadeloupéenne ont été incluses.

Afro-caribéennes, de phototype IV (n=11) ou V-VI (n=50) selon la classification de Fitzpatrick (90-annexe 9), elles avaient un âge médian de 53 ans (interquartile Q1-Q3 :45,5-62 ans).

La durée médiane d'immunosuppression de la cohorte définie comme la période comprise entre la date de la transplantation et la date du prélèvement virologique était de 5 ans (interquartile Q1-Q3 : 2 ans-8 ans). Le schéma d'immunosuppression d'entretien associait, conformément aux recommandations internationales, un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), un inhibiteur de l'inosine 5' monophosphate deshydrogénase (mycophénolate mofétil, aziathioprine) et des stéroïdes. La majorité des patientes recevait l'association ciclosporine-mycophénolate mofétil (n=32, 52,5%) ou tacrolimus-mycophénolate mofétil (n=17 ;27,9%).

Les patientes habitaient majoritairement en zone rurale (n=36 : 59%). Quarante patientes (65,6%) ont déclaré avoir un niveau socio-culturel égal ou équivalent au « brevet des collèges ». Aucune patiente n'a déclaré de tabagisme actif. Deux patientes ont déclaré avoir eu, à un moment de leur vie, plusieurs partenaires sexuels.

Le statut matrimonial de la cohorte était le suivant : mariée 23/60 (38,3%), vivant maritalement 8/60 (13,3%), célibataire 28/60 (48,4%). Cinquante-deux patientes (85,2%) étaient mères de famille avec un nombre moyen d'enfants de $2,6 \pm 1,9$. L'âge médian du 1^{er} rapport sexuel était 17 ans (interquartile Q1-Q3 : 16 ans- 20 ans) et celui de la 1^{ère} grossesse 21 ans (interquartile Q1-Q3 : 17 ans-24 ans).

Seules 4 patientes avaient une contraception (dispositif intra-utérin n=2, pilule oestro-progestative n=1, implant n=1). Le suivi gynécologique était régulier pour 30 patientes (49,2%), occasionnel pour 27 patientes (44,3%) et non effectué depuis la dernière grossesse pour 4 patientes (6,6%). Le frottis cervico-utérin annuel de surveillance, recommandé au niveau national, avait été réalisé avant la consultation ou prescrit à cette occasion. Il était normal dans la majorité des cas (i.e. : 50/59 : 84,7%) et dysplasique pour 9 patientes (15,3%). Le degré de dysplasie était le suivant : ASC-US

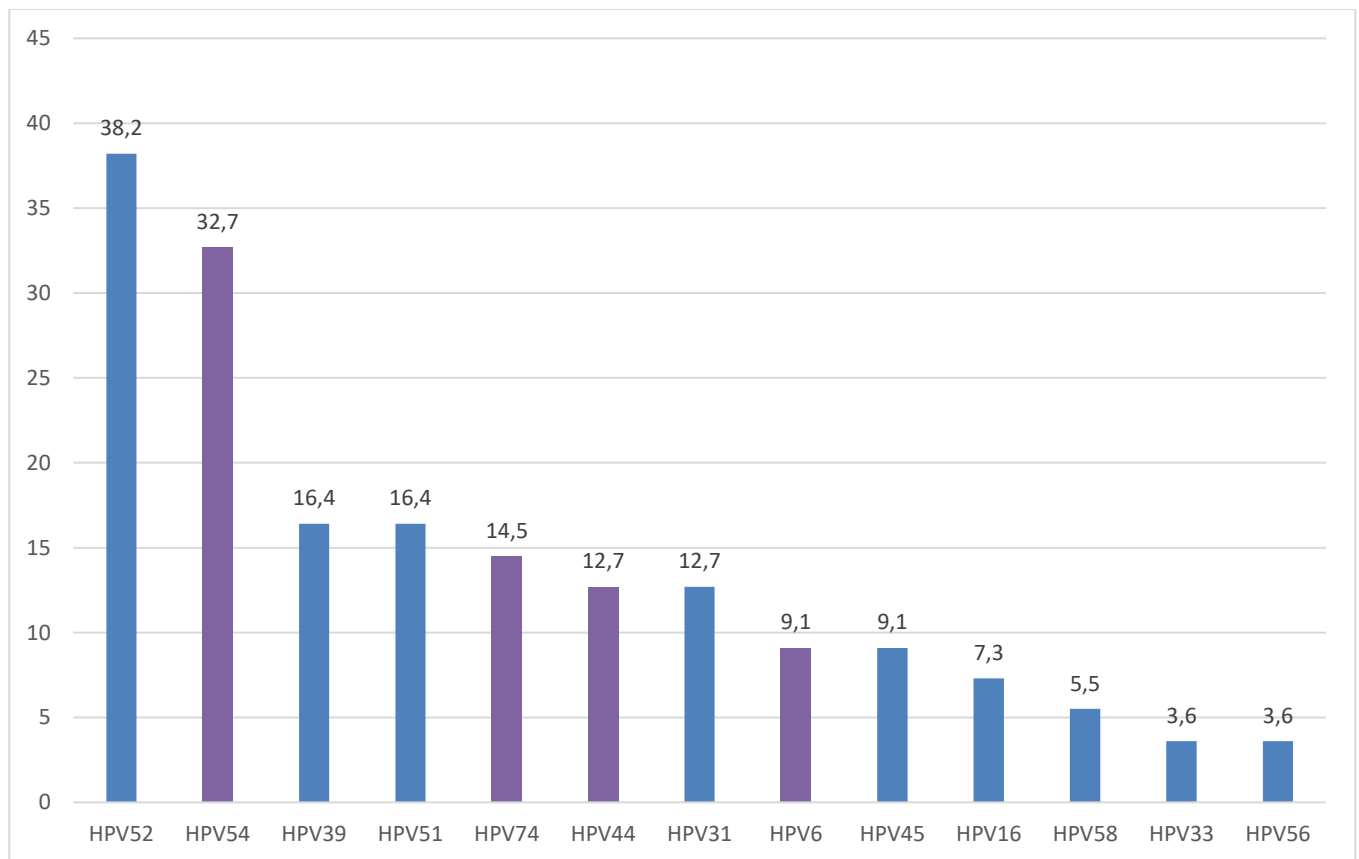
(n=3), LSIL (n=4), HSIL (n=2). Deux patientes n'avaient pas effectué de frottis dont une en raison d'un antécédent d'hystérectomie totale.

L'examen dermatologique complet retrouvait des condylomes ano-génitaux chez 7 patientes (11,5%).

La prévalence des infections ano-génitales (vulve, col anus) à HPV oncogènes (haut risque, faible risque, risque indéterminé) sur l'ensemble de la cohorte était de 90,2% (i.e : 55/61 patientes), [IC95% : 79,8 ; 96,3]. Les HPV à haut risque carcinogène avaient une prévalence de 59% (36/61 patientes) [IC95% : 45,7 ; 71,4] et les HPV à faible risque de 57,4% (35/61 patientes) [IC95% : 44,1 ; 70;0].

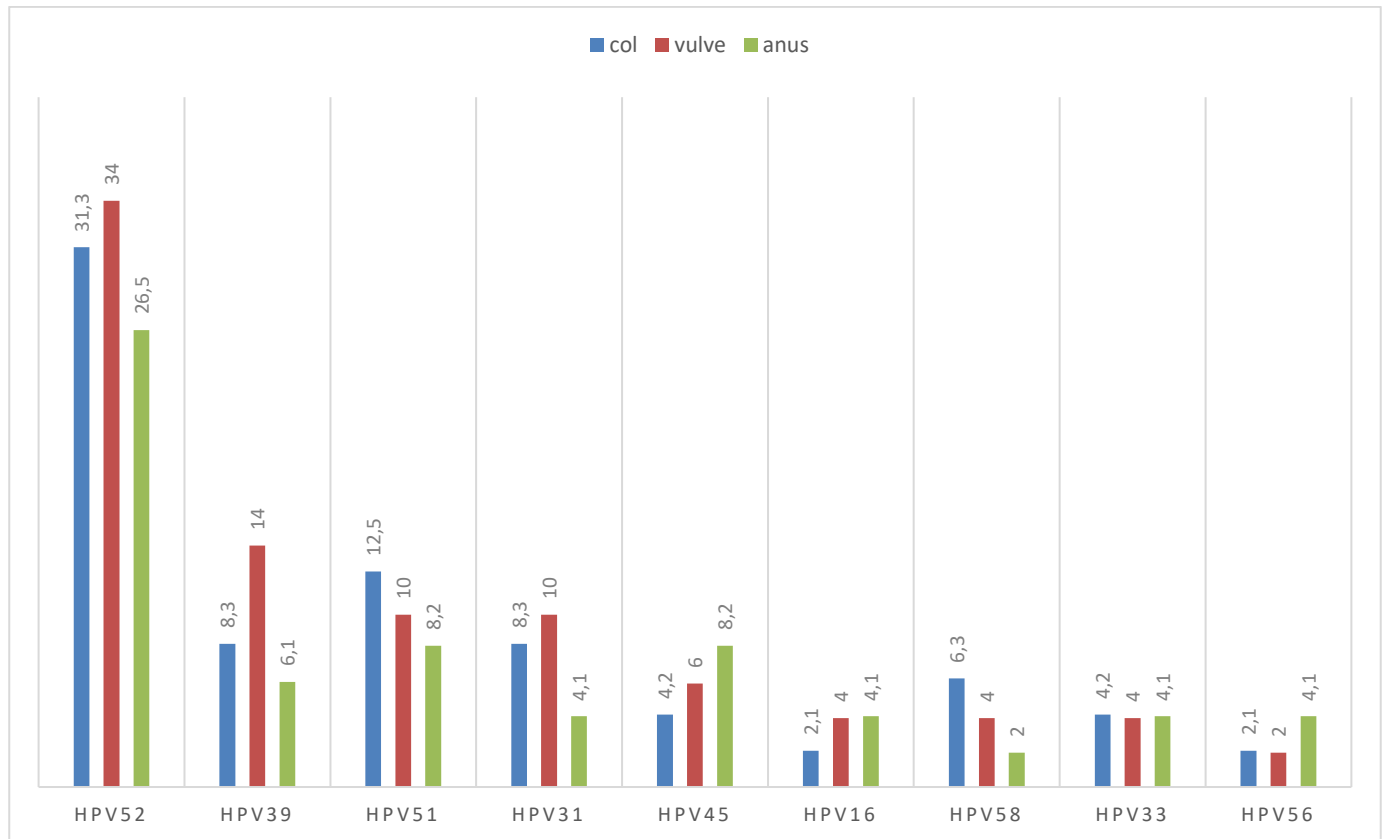
La figure 18 illustre la répartition des différents génotypes, toutes muqueuses confondues. Les types HPV18 et HPV11 n'ont été retrouvés dans aucun prélèvement muqueux. Les génotypes de HRHPV se répartissaient comme suit : **HPV52** (38,2%) [IC95% :25,4 ; 52,3] >**HPV39, HPV51** (16,4%)[IC95% :7,8 ; 28,8] > **HPV31** (12,7%)[IC95% : 5,3 ; 24,5] > **HPV45** (9,1%)[IC95% :3,0 ; 20,0] > **HPV16** (7,3%)[IC95% :2,0; 17,6] > **HPV58** (5,5%)[IC95% :1,1; 15,1] > **HPV33, HPV56** (3,6%)[IC95% :0,4 ; 12,5].

Figure 18 : prévalence des différents types d'HPV à haut risque (HRHPV) et faible risque (LRHPV) oncogènes, toutes muqueuses confondues (pourcentage calculé par rapport au nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif n=55)- HRHPV en bleu : 52,39,51,31, 45, 16, 58,33, 56 ; LRHPV en violet: 54, 74, 44, 6



La figure 19 montre la répartition des types de HRHPV pour chaque muqueuse et illustre la forte prévalence du type HPV52 quelque soit la muqueuse considérée.

Figure 19: prévalence des types d'HPV à haut risque oncogène en fonction de la localisation muqueuse (i.e. : cervicale, vulvaire, anale). Pourcentage calculé en fonction du nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif sur la muqueuse considérée (i.e. : col n=48, vulve n=50, anus n=49)

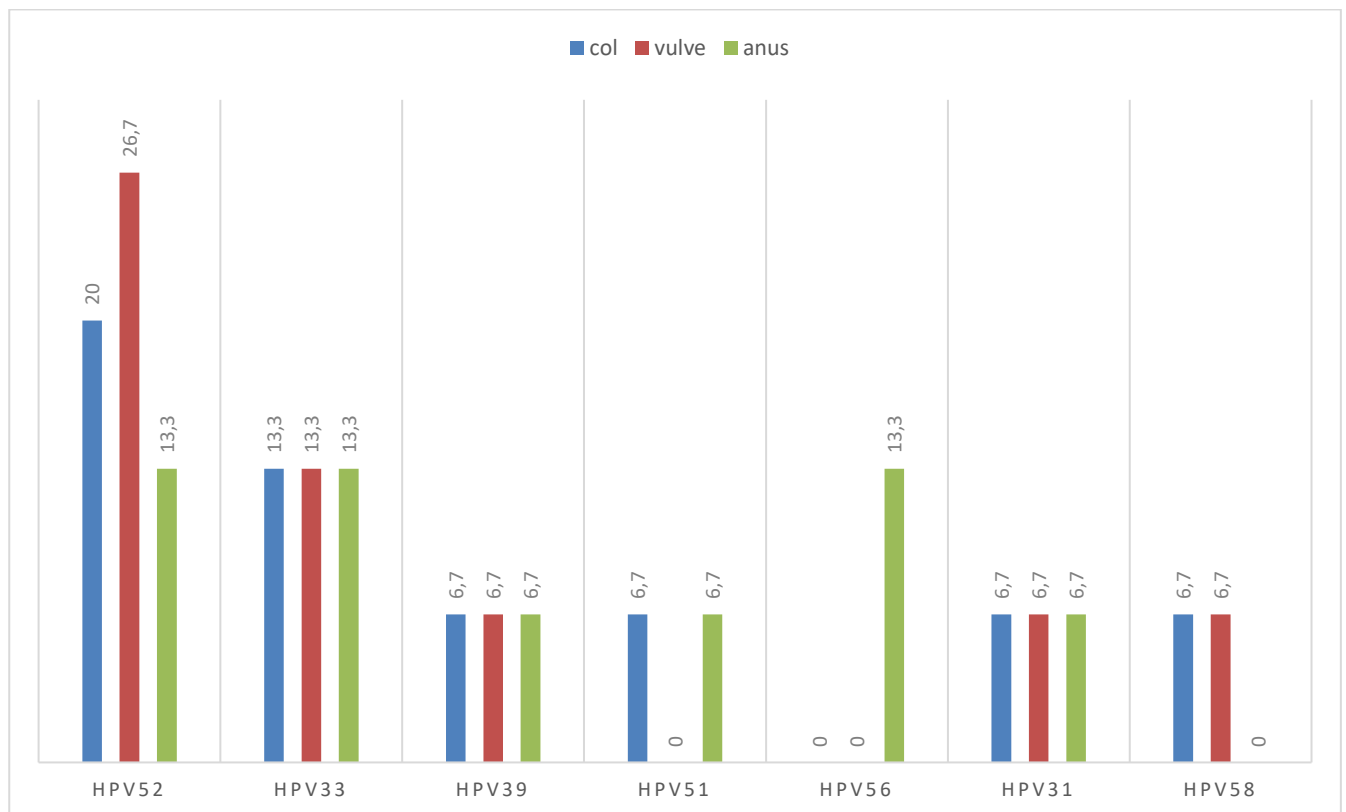


Parmi les 33 patientes présentant une infection à HRHPV, dix-huit (54%) avaient une infection multiple avec 2 (n=9), 3 (n=7), 4 (n=1) et 6 (n=1) génotypes différents.

Dix-sept patientes ont bénéficié d'un 2^{ème} prélèvement réalisé 24 mois minimum (24 mois n=15, 26 mois n=1, 27 mois n=1) après le 1^{er} prélèvement virologique positif pour un ou plusieurs génotypes de HRHPV. Le délai de 24 mois a été ciblé car il correspond à une période charnière de clearance du virus d'après les données de la littérature (91). Quinze patientes, dont 4 avec un frottis dysplasique dans l'année du 1^{er} prélèvement, avaient une infection ano-génitale par au moins un

type de HRHPV, sur le 2^{ème} prélèvement. Les génotypes étaient par ordre de fréquence : **HPV52**, **HPV53** (26,7%) [IC95% :7,8 ; 55,1] > **HPV33**, **HPV39**, **HPV51**, **HPV56** (13,3%) [IC95% :1,7 ; 40,5] > **HPV31**, **HPV58** (6,7%) [IC95% :0,2 ; 31,9]. Leur prévalence en fonction de la localisation muqueuse est illustrée dans la figure 20.

Figure 20 : prévalence des différents types de HRHPV positifs sur 2 prélèvements réalisés à 24 mois d'intervalle au niveau de chaque muqueuse. Pourcentage calculé sur l'effectif de 15 patientes.



Il est intéressant de noter qu'aucune des 15 patientes n'avaient d'infection ano-génitale à HPV16 persistante sur le 2^{ème} prélèvement effectué à 24 mois.

Le degré de dysplasie du frottis cervico-utérin des 4 patientes avec cytologie pathologique dans l'année du 1^{er} prélèvement virologique était classé LSIL. Il était stable au moment du 2^{ème} prélèvement à l'exception d'une patiente dont la dysplasie avait évolué vers un stade HSIL.

En analyse univariée, les facteurs proposés dans la section « patients et méthodes » en particulier l'âge du 1er rapport sexuel et celui de la 1ère grossesse n'étaient pas associés à la présence d'une infection ano-génitale à HPV, faible risque, risque indéterminé et haut risque confondus. En revanche, le célibat était associé de façon statistiquement significative ($p=0,008$), à une infection par au moins un HPV à haut risque oncogène, toutes muqueuses confondues avec un odds ratio de 4,4 [IC95% :1,4 ; 13,2] (figure 21).

Figure 21 : analyse univariée des facteurs associés à la présence d'une infection ano-génitale à HPV à haut risque oncogène

		N	n	%	p	OR	IC à 95%
Délai depuis la transplantation \geq 5 ans	Non	26	15	57.7	0.856	1	
	Oui	35	21	60.0		1.1	
1 ^{er} rapport avant 18 ans	Non	30	17	56.7	0.714	1	
	Oui	31	19	61.3		1.2	
Mère de famille	Non	9	7	77.8	0.286	1	
	Oui	52	29	55.8		0.4	
Célibataire	Non	31	13	41.9	0.008	1	
	Oui	29	22	75.9		4.4	
Habitat	Citadin	25	15	60.0	0.896	1	
	Rural	36	21	58.3		0.9	
Condylomes	Non	54	33	61.1	0.430	1	
	Oui	7	3	42.9		0.5	
Suivi gyneco régulier	Non	31	15	48.4	0.086	1	
	Oui	30	21	70.0		2.5	
TTT - Cell/Myl-Néoral	Non	29	19	65.5	0.326	1	
	Oui	32	17	53.1		0.6	

Compte tenu des résultats obtenus en analyse univariée, l'analyse multivariée n'a pas été envisagée.

B. Distribution géotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes antillaises immuno-déprimées par une maladie systémique auto-immune (Guadeloupe) Acronyme : HPV-MSAI 97.1

Trente-cinq patientes ont été incluses dans l'étude, à ce jour.

Afro-Caribéennes, de phototype IV (n=3) ou V-VI (n=32) selon la classification de Fitzpatrick, elles avaient un âge médian de 48 ans (interquartile Q1-Q3: 44-51 ans).

Elles présentaient une maladie systémique auto-immune à type de lupus systémique (n=16), sclérodémie systémique (n=8), dermatomyosite (n=7) ou pemphigus (n=5) dont la durée médiane d'évolution était de 9 ans (interquartile Q1-Q3: 3ans-16 ans).

L'immunosuppression en lien avec le traitement de fond de la maladie systémique auto-immune était caractérisée par une dose cumulée médiane de glucocorticoïdes de 21 195 mg (interquartile Q1-Q3 :7 650mg-35 070mg). Seules 4 patientes avaient une dose cumulée nulle de glucocorticoïdes et 9 patientes aucun traitement immunosuppresseur associé aux stéroïdes. Les traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés étaient les suivants : méthotrexate (n=14 ; 40%), mycophénolate mofétil (n=14 ; 40%), azathioprine (n=10 ; 28,%) , cyclophosphamide (n=9 : 25,7%).

L'habitat des patientes était en majorité rural (n=22: 63%). Vingt-sept patientes (77%) ont déclaré avoir un niveau socio culturel supérieur (i.e.: baccalauréat, diplôme universitaire) ou équivalent au "brevet des collèges ". Un tabagisme actif a été déclaré par 2 patientes (5,7%). Six patientes (17,1%) ont déclaré avoir eu plusieurs partenaires sexuels à un moment de leur vie.

Le statut matrimonial de la cohorte était le suivant: mariée (n=17: 48,6%), vivant maritalement (n=6: 17,1%), célibataire (n=12: 34,3%). Trente et une patientes étaient mères de famille (88,5%) avec un nombre moyen d'enfants de $2,2 \pm 1,8$. L'âge médian du 1^{er} rapport sexuel était de 18 ans (interquartile Q1-Q3 :17 ans-21 ans) et celui de la 1^{ère} grossesse de 24 ans (interquartile Q1-Q3 : 21 ans-27 ans).

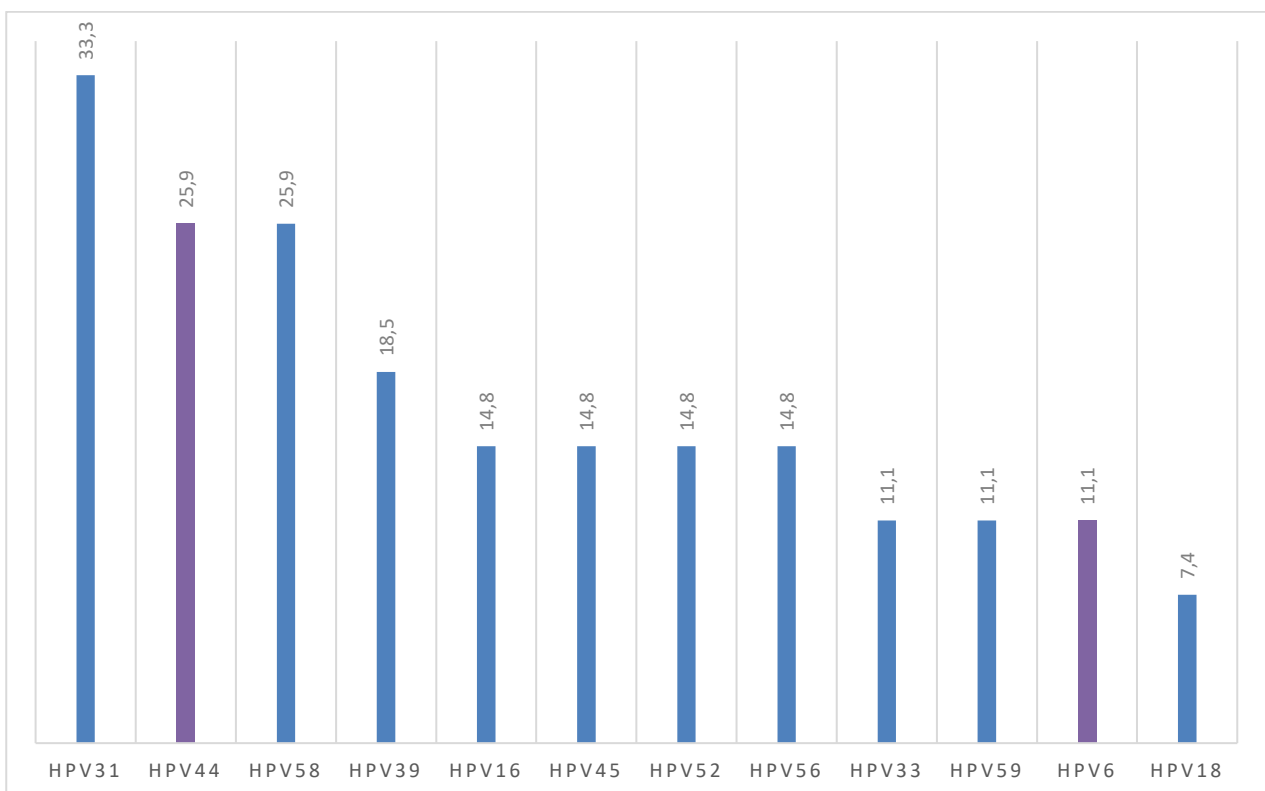
Huit patientes avaient une contraception (pilule progestative n=6, dispositif intra-utérin n=1, implant n=1). Le suivi gynécologique était régulier pour 19 patientes (54,3%), occasionnel pour 13 patientes (37,1%) et non effectué depuis la dernière grossesse pour 3 patientes (8,6%). Le frottis cervico-utérin de surveillance réalisé dans la suite de la consultation était normal (i.e.: 33/35 : 94,3%) à l'exception de 2 patientes (5,7%) qui présentaient une dysplasie de type ASC-US.

Aucune patiente de la cohorte ne présentait de condylomes à l'examen clinique.

La prévalence des infections ano-génitales à HPV oncogènes était de 77,1% (27/35) [IC95% : 59,9 ; 89,6]. Les infections par les HPV à haut risque oncogène et celles par les HPV à bas risque oncogène avaient une prévalence identique de 62,9% (22/35 patientes) [IC95% : 44,9 ; 78,5]. Les génotypes représentés étaient par ordre de fréquence, toutes muqueuses confondues : **HPV31** (33,3%) [IC95% :16,5 ; 54,0] > **HPV44, HPV58** (25,9%) [IC95% :11,1 ; 46,3] >**HPV39** (18,5%) [IC95% :6,3 ; 38,1] > **HPV16, HPV45, HPV52, HPV56** (14,8%) [IC95% :4,2; 33,7] >**HPV33, HPV59, HPV6** (11,1%) [IC95% :2,4 ;29,2] > **HPV18** (7,4%) [IC95% :0,9 ; 24,3] (figure 22).

Aucun prélèvement virologique n'était positif pour le type HPV11, type à faible risque responsable avec HPV6 de la majorité des condylomes.

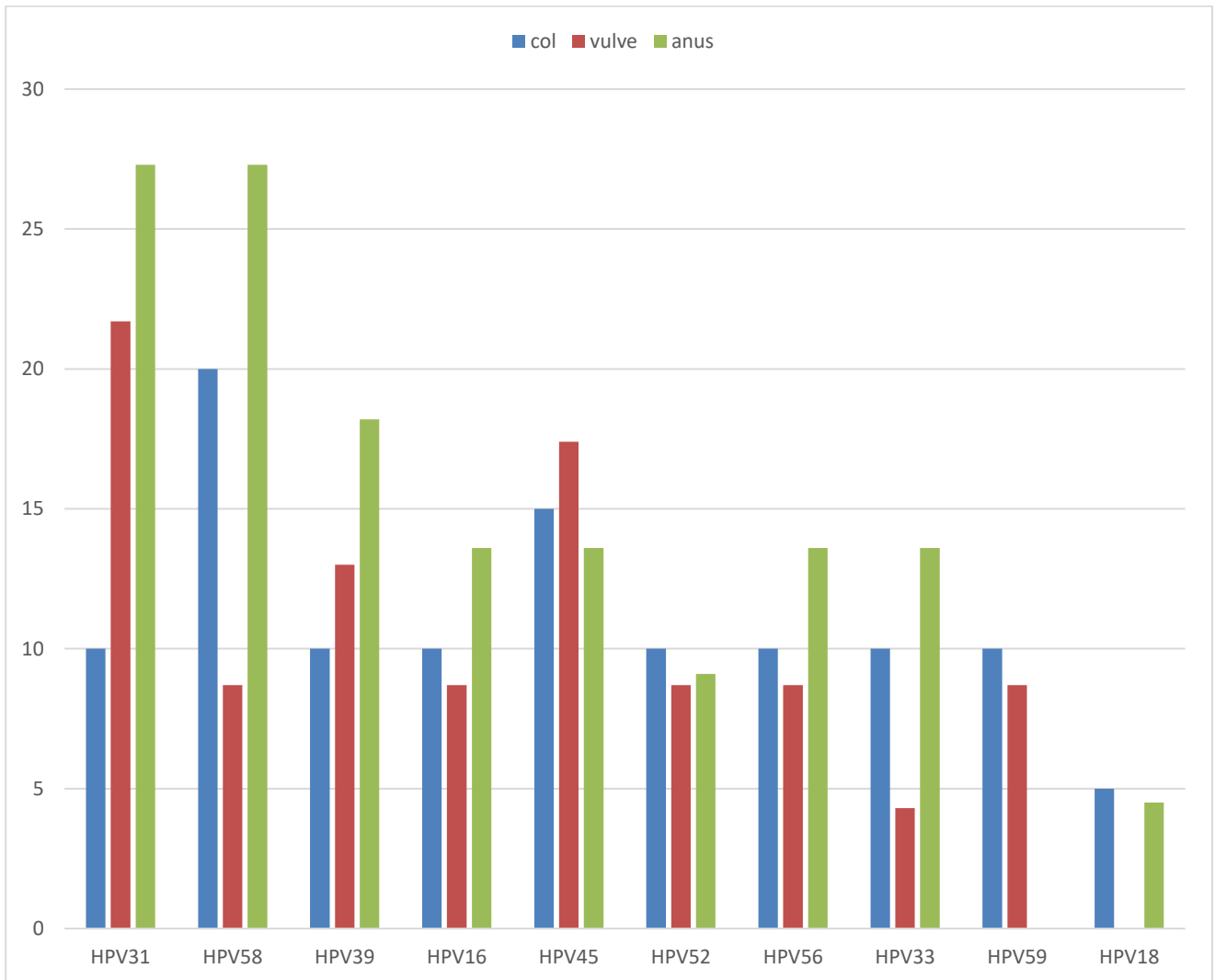
Figure 22 : prévalence des différents types d'HPV à haut risque (HRHPV) et faible risque (LRHPV) oncogène, toutes muqueuses confondues (pourcentage calculé par rapport au nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif n=27)- HRHPV en bleu: 31,58,39,16,45,52,56,33, 59, 18 ; LRHPV en violet: 44, 6



Parmi les 20 patientes présentant une infection à HRHPV, onze (55%) avaient une infection multiple avec 2 (n=5), 3 (n=2), 4 (n=1), 5 (n=1), 6 (n=1), 9 (n=1) génotypes différents.

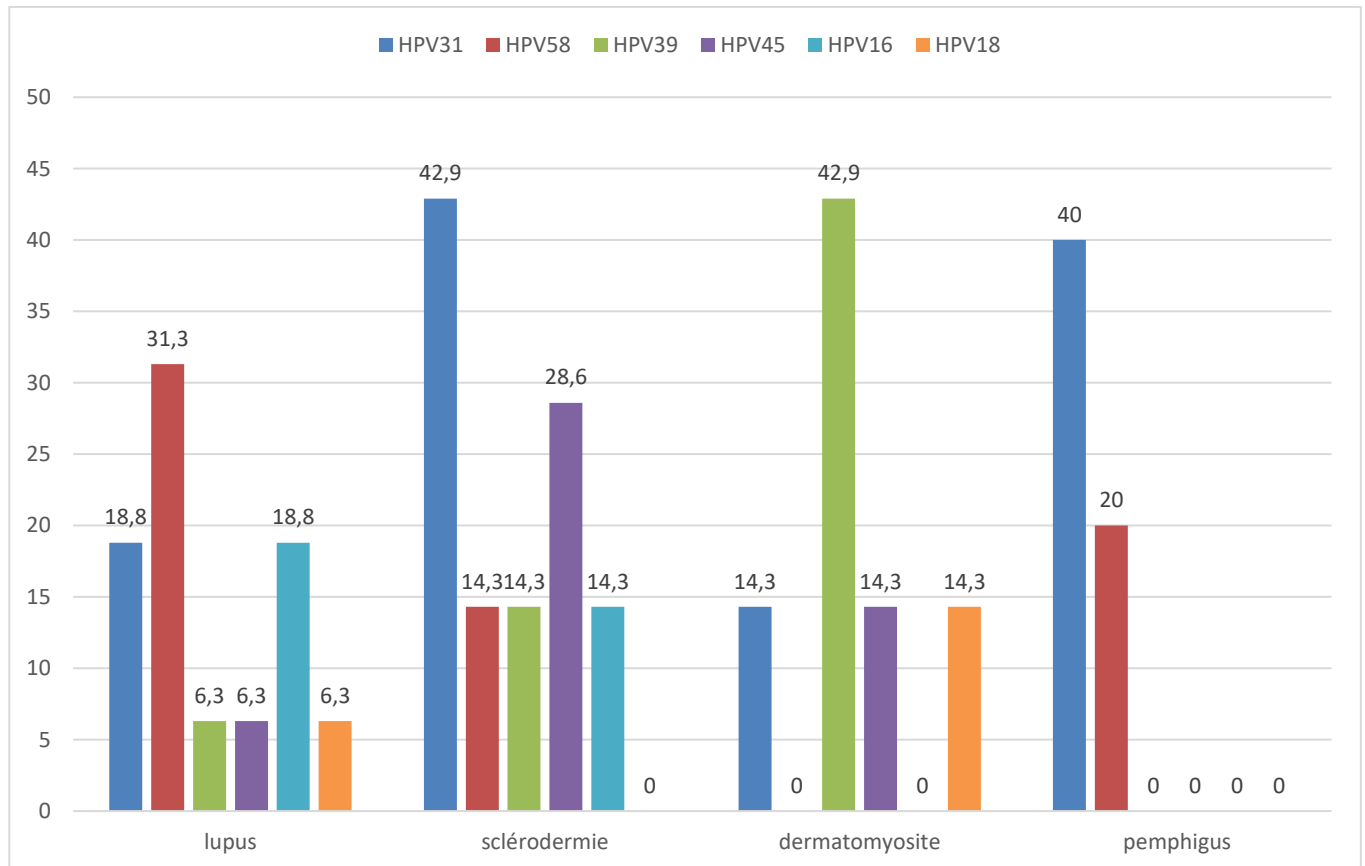
La figure 23 illustre la répartition des HRHPV sur chaque muqueuse et montre la prédominance des types HPV31, HPV58, HPV39, HPV45.

Figure 23: prévalence des types d'HPV à haut risque oncogène en fonction de la localisation muqueuse cervicale, vulvaire, anale. Pourcentage calculé en fonction du nombre de patientes ayant un prélèvement virologique positif sur la muqueuse considérée (i.e. : col n=20, vulve n=23, anus n=22).



La figure 24 illustre la répartition des différents génotypes d'HPV à haut risque oncogène en fonction du type de pathologie systémique auto-immune: lupus, sclérodermie, dermatomyosite, pemphigus. La prédominance des types non 16 non 18, HPV31, HPV58, HPV39 contraste avec la faible représentation des types HPV16 et HPV18.

Figure 24: répartition des génotypes de HRHPV en fonction des types de pathologie systémique autoimmune



En analyse univariée, aucun facteur en lien avec l'immunosuppression des patientes (i.e.: durée d'évolution de la maladie systémique auto-immune, type de molécule immunosuppressive utilisée pour le traitement, dose cumulée de glucocorticoïde et dose cumulée de médicament immunosuppresseur) n'était associé au risque d'infection ano-génitale à HPV, tous types confondus. En revanche, un âge de début de la vie sexuelle inférieur à 18 ans était identifié comme un facteur de risque statistiquement significatif ($p=0,037$) (figure 25).

Figure 25: analyse univariée des facteurs associés à une infection ano-génitale à HPV, tous risques confondus

		N	n	%	p	OR	IC à 95%
Lupus	Non	19	15	78.9	1.000	1	[0.2 ; 3.9]
	Oui	16	12	75.0		0.8	
Sclérodémie	Non	27	19	70.4	0.154	1	
	Oui	8	8	100.0		-	
Dermatomyosite	Non	28	21	75.0	1.000	1	[0.2 ; 19.6]
	Oui	7	6	85.7		2.0	
Pemphigus	Non	30	25	83.3	0.067	1	[0.0 ; 1.0]
	Oui	5	2	40.0		0.1	
Durée d'évolution de la maladie >= 5 ans	Non	13	8	61.5	0.116	1	[0.8 ; 20.7]
	Oui	22	19	86.4		4.0	
Dose cumulée de glucocorticoïdes >= médiane	Non	17	13	76.5	1.000	1	[0.2 ; 5.2]
	Oui	18	14	77.8		1.1	
Mycophénolate mofétil	Non	21	16	76.2	1.000	1	[0.2 ; 5.8]
	Oui	14	11	78.6		1.1	
Dose cumulée de Mycophénolate mofétil >= médiane	Non	28	21	75.0	1.000	1	[0.2 ; 19.6]
	Oui	7	6	85.7		2.0	
Azathioprine	Non	25	21	84.0	0.186	1	[0.1 ; 1.5]
	Oui	10	6	60.0		0.3	
Dose cumulée d' azathioprine >= médiane	Non	30	23	76.7	1.000	1	[0.1 ; 12.8]
	Oui	5	4	80.0		1.2	
Méthotrexate	Non	21	15	71.4	0.431	1	[0.4 ; 14.1]
	Oui	14	12	85.7		2.4	
Dose cumulée de méthotrexate >= médiane	Non	28	22	78.6	0.648	1	[0.1 ; 4.4]
	Oui	7	5	71.4		0.7	
Cyclophosphamide	Non	26	20	76.9	1.000	1	[0.2 ; 6.5]
	Oui	9	7	77.8		1.1	
Dose cumulée de cyclophosphamide >= médiane	Non	30	23	76.7	1.000	1	[0.1 ; 12.8]
	Oui	5	4	80.0		1.2	
Habitat	Citadin	13	11	84.6	0.680	1	[0.1 ; 2.9]
	Rural	22	16	72.7		0.5	
Célibataire	Non	23	16	69.6	0.216	1	[0.5 ; 44.8]
	Oui	12	11	91.7		4.8	
Au moins 1 enfant	Non	4	4	100.0	0.553	1	
	Oui	31	23	74.2		-	
1er rapport avant 18 ans	Non	24	16	66.7	0.037	1	
	Oui	11	11	100.0		-	

De façon intéressante, en considérant le groupe des patientes infectées par les HPV à haut risque oncogène, on retrouvait une association statistiquement significative avec un type de maladie systémique auto-immune : la sclérodermie (p=0,015) (figure 26).

Figure 26: analyse univariée des facteurs associés à une infection ano-génitale à HPV à haut risque oncogène

		N	n	%	p	OR	IC à 95%
Lupus	Non	19	13	68.4	0.458	1	[1.5 ; 2.4]
	Oui	16	9	56.3		0.6	
Sclérodermie	Non	27	14	51.9	0.015	1	
	Oui	8	8	100.0		-	
Dermatomyosite	Non	28	18	64.3	1.000	1	[0.1 ; 4.0]
	Oui	7	4	57.1		0.7	
Pemphigus	Non	30	20	66.7	0.337	1	[0.0 ; 2.3]
	Oui	5	2	40.0		0.3	
Durée d'évolution de la maladie >= 5 ans	Non	13	7	53.8	0.480	1	[0.4 ; 7.5]
	Oui	22	15	68.2		1.8	
Dose cumulée de glucocorticoïdes >= médiane	Non	17	11	64.7	0.826	1	[0.2 ; 3.4]
	Oui	18	11	61.1		0.9	
Mycophénolate mofétil	Non	21	12	57.1	0.392	1	[0.4 ; 8.0]
	Oui	14	10	71.4		1.9	
Azathioprine	Non	25	17	68.0	0.444	1	[0.1 ; 2.1]
	Oui	10	5	50.0		0.5	
Méthotrexate	Non	21	12	57.1	0.392	1	[0.4 ; 8.0]
	Oui	14	10	71.4		1.9	
Cyclophosphamide	Non	26	15	57.7	0.431	1	[0.4 ; 14.8]
	Oui	9	7	77.8		2.6	
Habitat	Citadin	13	7	53.8	0.480	1	[0.4 ; 7.5]
	Rural	22	15	68.2		1.8	
Célibataire	Non	23	13	56.5	0.463	1	[0.5 ; 10.8]
	Oui	12	9	75.0		2.3	
Au moins 1 enfant	Non	4	3	75.0	1.000	1	[0.0 ; 5.7]
	Oui	31	19	61.3		0.5	
1er rapport avant 18 ans	Non	24	13	54.2	0.150	1	[0.7 ; 21.5]
	Oui	11	9	81.8		3.8	

Les 7 patientes atteintes de sclérodermie systémique avaient des caractéristiques démographiques identiques à celles de l'ensemble de la cohorte concernant l'âge médian à l'inclusion dans l'étude et l'âge médian au cours de la vie reproductive (1er rapport sexuel, 1ère grossesse). Elles étaient toutes mères de famille, souvent célibataires (n=3), avaient un nombre moyen d'enfants plus élevé (i.e. $3,1 \pm 2,6$) et des partenaires multiples dans 2 cas. Sur le plan clinique, leur maladie systémique avait une durée médiane d'évolution plus faible que l'ensemble de la cohorte (3 ans versus 9 ans)

avec recours à un traitement immunosuppresseur dans tous les cas (i.e.: mycophenolate mofétil n=4, azathioprine=1, méthotrexate n=2) et une dose cumulée médiane faible de glucocorticoïdes (i.e.: 8925mg), molécule contre indiquée à fortes doses dans cette pathologie.

Compte tenu des résultats de l'analyse univariée avec odds ratio non calculable pour les facteurs de risque mis en évidence, l'analyse multivariée n'a pas été envisagée.

V. DISCUSSION

Va. Distribution génotypique des HRHPV impliqués dans les infections cervicales en population générale de Guadeloupe (étude rétrospective).

Cette 1ère étude constitue, à notre connaissance, la seule étude publiée sur la prévalence des infections cervicales à HRHPV en population générale des antilles françaises. Il s'agit également du 1er travail décrivant la distribution génotypique des HRHPV en fonction de l'âge et du grade cytologique des frottis cervico-utérins, en population caribéenne.

Nos résultats montrent une prévalence globale des infections cervicales à HR HPV de 36.1% [IC95%: 32,3;40,0]. Ce chiffre élevé est en accord avec les données publiées des précédentes études menées dans la Caraïbe qui retrouvent une prévalence de 35.4% à Tobago (36) et 70.8% en Jamaïque (37). Nos résultats sont également du même ordre de grandeur que les données de l'étude récemment conduite en Martinique où la prévalence des infections par les HPV à haut risque oncogène a été estimée à 22,6% dans une population de 1084 femmes dont 97% avaient un frottis normal (40).

Comme dans les études menées en population mondiale ou dans la plus grande série nationale publiée par l'équipe du CNR-HPV, la prévalence des infections cervicales à HRHPV, dans notre étude, diminue progressivement avec l'âge. Le groupe d'âge "65 ans et plus" fait exception avec une légère augmentation de la prévalence par rapport au groupe d'âge "50-64 ans" (31-33).

Le résultat le plus important de notre étude est la forte prévalence des infections cervicales par les HRHPV non 16 non 18 qui est observée quelque soit le grade cytologique des frottis et l'âge des patientes. Ce phénomène a déjà été souligné dans plusieurs études de grande envergure menées dans les pays développés y compris en France dans la série publiée par l'équipe du CNR-HPV (31-33). Toutefois il n'était pas du même ordre de grandeur que dans notre étude où la proportion des types de HRHPV non 16 non 18 varie de 19,7% [IC95%: 16,1; 23,7] pour les cytologies normales à 53,8% [IC95%: 43,8; 53,5] pour les cytologies classées ASC-US et 67,7% [IC95% : 48,6; 83,3] pour celles classes LSIL.

Il est intéressant de noter que nos résultats sont comparables aux résultats de Ragin et al portant sur la population générale de Tobago où la prévalence estimée des infections cervicales à HRHPV avec

cytologie normale était de 18.1% [IC95%: 13,1; 24,1] pour les HRHPV non 16 non 18 versus 2.5% pour les HPV 16 et/ou 18 (figure 16) (36).

L'étude internationale de Serrano et al, précédemment commentée (cf I.D.2), qui a analysé 10 575 cancers invasifs du col utérin provenant de 48 pays (à l'exception de la Caraïbe), souligne la variation de la contribution relative des types HPV16 et 1 HPV18 en fonction des zones géographiques (19). L'étude martiniquaise présentée au congrès Eurogyn 2015 portant sur l'analyse de 131 cancers invasifs du col utérin confirme l'implication importante des types oncogènes à haut risque non 16 non 18, aux Antilles, en particulier le type HPV33 et le type HPV45 retrouvé au 1er rang dans les infections cervicales dans les études caribéennes disponibles (i.e.: Tobago, Jamaïque, Barbades (30, 36-38).

Comme dans toute étude rétrospective, plusieurs biais sont susceptibles d'avoir influencé nos résultats. Pour limiter le biais de sélection, les cas ont été inclus consécutivement et recrutés dans le laboratoire de pathologie de Guadeloupe qui enregistre la plus forte activité d'analyse de frottis cervico-utérins (12 000/an en moyenne) et dont la patientèle couvre l'ensemble du territoire (figure 15). Les caractéristiques démographiques similaires des patientes de notre cohorte par rapport aux séries caribéennes (i.e.: âge median 42 ans) et la prévalence comparable des infections à HRHPV attestent de l'absence de biais majeur de sélection dans notre étude.

V b. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales chez les femmes immunodéprimées en Guadeloupe (études prospectives)

A. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes transplantées du rein en guadeloupe Acronyme : HPV-rein 97.1

Cette étude constitue, à notre connaissance, la seule étude disponible en population caribéenne concernant la répartition génotypique des infections ano-génitales par les HPV oncogènes chez des femmes transplantées d'organe.

En dehors d'un habitat majoritairement rural alors que 84% des habitants de Guadeloupe sont concentrés dans les espaces urbains, la cohorte guadeloupéenne des patientes transplantées du rein présente des caractéristiques démographiques comparables à celles de la population générale de l'île: statut de mère de famille fréquent, célibataire ou mariée, avec un nombre moyen d'enfants élevé (i.e.: $2,6 \pm 1,9$) et un âge précoce de 1ère grossesse (21 ans versus 28 ans en France Hexagonale).

Comme attendu compte tenu des données de la littérature caribéenne et de notre étude en population générale, nos résultats montrent une forte prévalence des infections ano-génitales à HPV (i.e.: tous risques confondus: 90%; haut risque oncogène: 59%). Dans la littérature, très peu d'études sont disponibles sur la prévalence des infections à HPV chez les femmes transplantées. De plus, leurs résultats sont contradictoires (87,92,93). Nos résultats sont en accord avec les données de l'étude la plus récemment publiée (i.e.: 2015), dont l'effectif est le plus important (n=218) et qui utilise la même technique virologique (93). La différence de prévalence (i.e. 27,1% pour les HPV tous risques confondus et 17,5% pour les HRHPV) s'explique possiblement par la différence de localisation géographique, cette étude ayant été conduite dans le nord de l'Europe.

De façon comparable aux résultats de notre étude menée en population générale, les chiffres élevés de prévalence observés chez les femmes transplantées du reins ont directement liés à la forte prévalence des HRHPV de type non 16 non 18 en particulier HPV52, HPV39, HPV51.

En population générale, nous avons montré que la prévalence des infections cervicale à HRHPV croissait parallèlement au degré d'anomalie cytologique observé sur les frottis cervicaux. Chez nos patientes transplantées du rein, la forte prévalence des infections à HRHPV ne peut être attribuée à une forte proportion de dysplasies cervicales puisque 84,7% des frottis sont normaux.

Le principal résultat de notre étude est la distribution génotypique particulière des infections ano-génitales par les HPV à haut risque oncogène. Elle se caractérise principalement par une forte représentation du type HPV 52 quelle que soit la muqueuse considérée, une absence du type HPV 18 quelle que soit la muqueuse considérée (“trou génotypique”) et une faible représentation du type HPV16. L’émergence de types de HPV à haut risque oncogène non 16 non 18 est en accord avec les résultats des études menées en population générale de la Barbade et de la Jamaïque précédemment commentées en partie I)E)3) (37,38).

La forte prévalence (i.e.: 59%) des HPV à haut risque oncogène avec un trou génotypique pour HPV18 a été précédemment rapportée dans une italienne portant sur les prélèvements virologiques et cytologiques de 35 patientes transplantées du rein (87). Dans cette étude réalisée 6 mois après leur transplantation rénale, les patientes avaient toutes un frottis cervico-utérin normal. En revanche, 22/35 (62,8%) avaient une infection cervicale à HPV dont 13 (37,1%) par un HRHPV qui n’était jamais HPV18.

De façon intéressante, dans notre étude, un 2ème trou génotypique a été observé pour le type HPV11. Ce génotype classé “à faible risque carcinogène” et impliqué avec le type HPV6 dans la majorité des condylomes ano-génitaux n’a été retrouvé sur aucun prélèvement muqueux y compris chez les 7 patientes qui présentaient des verrues génitales au moment du prélèvement virologique.

Parmi l’ensemble des facteurs de risque d’infection ano-génitale à HPV, faible risque et haut risque carcinogène confondus, que nous avons considérés, aucun lien statistique n’a pu être démontré. En revanche, dans le sous groupe des infections ano-génitales liées aux HPV à haut risque oncogène, une association avec le statut de célibataire a été mise en évidence de façon statistiquement significative ($p=0,008$). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature récente concernant les facteurs de risque d’infection génitale à HPV en particulier avec les résultats de l’étude “PATRICIA” portant sur 980 jeunes femmes (13).

Plus largement, nos résultats sont corroborés par une des rares études disponibles sur la distribution génotypique et les facteurs de risque d’infection à HPV chez les transplantés d’organe (93). Une série de 218 femmes transplantées du rein a été publiée en 2015, par une équipe hollandaise. Les patientes d’âge moyen $55,4 \pm 12,2$ ans avaient une durée médiane d’immunosuppression supérieure à celle de notre cohorte (8,5 ans versus 5 ans). La prévalence des infections cervicales à HPV tous risques confondus était de 27,1% (59/218) et celle des infections par les HRHPV était de 17,4% ($n=38$). Les types retrouvés étaient par ordre de fréquence: HPV51 et HPV16 (4,1%) > HPV66 (3,1%). On n’observait pas de trou génotypique franc pour le type HPV18 qui était néanmoins très

faiblement représenté (0,9%). En analyse univariée, le statut de “célibataire” était, comme dans notre étude, associé de façon statistiquement significative au risque d’infection ($p=0,001$). L’âge précoce des rapports sexuels et les partenaires sexuels multiples, facteurs non mis en évidence dans notre étude, étaient également associés au risque d’infection. En revanche, comme dans notre travail, la durée de l’immunosuppression des patientes n’était pas associée à la présence d’une infection cervicale à HPV. L’absence de lien statistique entre la présence d’une infection à HPV et la durée de l’immunosuppression, suggère que la durée d’exposition au traitement immunosuppresseur jouerait un rôle moins important que l’intensité de l’immunosuppression.

Bien que portant sur un effectif limité de 17 patientes, notre étude longitudinale centrée sur le prélèvement virologique à 24 mois du diagnostic d’infection à HRHPV a permis de mettre en évidence plusieurs résultats intéressants concernant la clearance des HPV chez ces patientes. Premièrement, aucune infection persistante à HPV16 n’a été identifiée sur les muqueuses des 4 patientes concernées. Deuxièmement, le type HPV33 était le 2ème type le plus fréquent dans les infections persistantes à 24 mois, après le type HPV52. Troisièmement, les dysplasies observées initialement sur les frottis cervicaux ont persisté voire ont évolué vers un stade plus sévère dans un cas. Ces résultats sont en accord avec les données issues du bras “contrôle” de l’essai de phase III VIVIANE qui étudiait l’immunogénicité et l’efficacité du vaccin bivalent (94). Dans cette étude une infection persistante à HRHPV augmentait significativement le risque de développer une dysplasie de type HSIL. Le risque le plus élevé était observé pour HPV33.

Il est intéressant de noter que la patiente dont la dysplasie cervicale a évolué d’un stade LSIL vers un stade HSIL, au contrôle à 24 mois, n’était pas évolutive au contrôle cytologique à 12 mois. En revanche, les prélèvements virologiques initiaux étaient positifs pour HPV33 aux niveaux cervical et vulvaire avec persistance de l’infection à 6 mois et 24 mois.

Le principal facteur limitant de notre étude est son faible effectif qui limite la puissance des tests statistiques. Toutefois, la concordance de nos résultats avec ceux de l’étude hollandaise qui représente la plus grande série actuelle de la littérature constitue un argument en faveur de la robustesse de nos données.

B. Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes antillaises immuno-déprimées par une maladie systémique auto-immune (Guadeloupe) Acronyme : HPV-MSAI 97.1

Cette étude constitue, à notre connaissance, la seule étude disponible sur la prévalence et la distribution génotypique des infections ano-génitales par les HPV oncogènes dans une cohorte afro-caribéenne de femmes présentant une maladie systémique auto-immune.

En dehors d'un habitat majoritairement rural alors que 84% des habitants de Guadeloupe sont concentrés dans les espaces urbains et d'un niveau socio économique élevé (i.e.: brevet des collèges: 40%: baccalauréat 14%, diplôme universitaire :23%), la cohorte guadeloupéenne des patientes MSAI comme celle des transplantées du rein, présente des caractéristiques démographiques comparables à celles de la population générale de l'île: statut de mère de famille fréquent (88,5%), célibataire ou mariée, avec un nombre moyen d'enfants élevé (i.e.: $2,2 \pm 1,8$) et un âge précoce de 1ère grossesse (24 ans versus 28 ans en France Hexagonale).

Comme attendu compte tenu des données de la littérature caribéenne et de nos 2 études précédentes nos résultats montrent une forte prévalence des infections ano-génitales à HPV (i.e.: tous risques confondus: 77,1% (27/35); haut risque oncogène: 62,9% (22/35). Ces données sont en accord avec les données de la littérature de même que la proportion importante de patientes présentant une infection multiple (89,95).

De façon comparable aux résultats de nos 2 études menées l'une en population générale, l'autre dans la cohorte des femmes transplantées du rein de Guadeloupe, les chiffres élevés de prévalence sont directement liés à la forte prévalence des HRHPV de type non 16 non 18 (ici les types HPV31, HPV58, HPV39, HPV 45). La présence de dysplasie cervicale n'est pas en cause puisque 33/35 frottis cervico-utérins étaient normaux, les 2 autres étant classés ASC-US. Par ailleurs, cette distribution génotypique particulière était observée pour chaque type de pathologie systémique auto-immune (i.e. lupus, dermatomyosite, sclérodermie, pemphigus) suggérant l'intervention d'un facteur ethnico-géographique.

Comme dans l'étude chez les patientes transplantées du rein, un trou génotypique était curieusement observé pour HPV11.

De façon surprenante, en analyse univariée, aucun facteur de risque en lien avec l'immunosuppression iatrogène des patientes (i.e.: durée d'évolution de la maladie systémique auto-immune, type de molécule immunosuppressive utilisée pour le traitement, dose cumulée de

glucocorticoïdes et dose cumulée de médicament immunosuppresseur) n'était associé au risque d'infection ano-génitale à HPV, tous types confondus. Il est probable que nos résultats soient liés au manque de puissance des tests statistiques en raison du faible effectif de notre cohorte et de son homogénéité concernant le traitement de fond. C'était le cas pour l'étude brésilienne publiée en 2013 avec un effectif plus important de 84 patientes (89). Dans une étude mexicaine récemment publiée portant sur 148 patientes atteintes de lupus systémique, la dose cumulée de glucocorticoïdes de $14,2g \pm 9,8g$ était un facteur de risque indépendant d'infection génitale à HPV en analyse multivariée, avec un odds ratio de 1,03 [IC95%: 1,01;1,11] (88). De plus, une étude cas témoins récente a mis en évidence un risque plus élevé de dysplasie et de cancer du col utérin chez les patientes lupiques qui reçoivent un traitement immunosuppresseur par rapport à celle qui reçoivent uniquement de l'hydroxychloroquine (79).

En considérant le sous groupe des patientes porteuses d'une infection ano-génitale par un ou plusieurs HPV à haut risque oncogène (n=22/27 patientes infectées), nous avons mis en évidence, en analyse univariée, une association avec un type de maladie systémique auto-immune: la sclérodermie. La présence d'une infection ano-génitale à HR HPV chez toutes les patientes a rendu caduque le calcul de l'odds ratio et ne nous a pas permis d'envisager l'analyse multivariée permettant de vérifier si ce facteur était indépendant.

Cette association nécessite d'être vérifiée sur une plus grande série. Cependant elle soulève l'hypothèse d'un rôle important de l'immunosuppression intrinsèque liée à la maladie elle-même. Les maladies systémiques auto-immunes constituent un facteur d'immunosuppression intrinsèque. Au cours du lupus, il est clairement démontré que coexistent un défaut de l'immunité innée (i.e.: activation inappropriée des Toll-like-recepteur pour les antigènes du soi, diminution de la clearance des corps apoptotiques, déficit du complément) et un défaut de l'immunité adaptative (i.e.: perte de tolérance des lymphocytes B et T, production d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes, diminution de production de plusieurs cytokine) (95)

Une seule étude publiée concernant les infections génitales par les HPV chez les patientes atteintes de sclérodermie est disponible dans la littérature (96). Elle porte sur un effectif restreint de 31 patientes chez lesquelles ont été réalisés une détection des HPV par PCR inno Lipa simultanément à un frottis cervical puis une comparaison à des témoins. La fréquence des infections cervicales par les HPV était de 32%, tous risques confondus et 28% pour les HPV à haut risque sans différence avec les témoins. Le type d'HPV le plus fréquemment retrouvé était HPV52 comme dans notre

cohorte de patientes transplantées. Le traitement immunosuppresseur n'a pas été étudié, celui-ci concernant uniquement 2 /31 patientes.

Le principal facteur limitant de notre étude est son faible effectif qui limite la puissance des tests statistiques ce d'autant qu'il existe des sous groupes de pathologie systémique auto-immune.

VI. CONCLUSION

Nos 3 études mettent en évidence une forte prévalence des infections ano-génitales par les HPV oncogènes chez les femmes, en Guadeloupe. Cette prévalence élevée apparaît nettement liée à la prévalence des HPV à haut risque oncogène de type ni 16 ni 18 comme en atteste la distribution génotypique observée en population générale et en population immunodéprimée (i.e. prévalence forte du type HPV52 et à moindre degré des types HPV39 et HPV51 chez les patientes transplantées et des types HPV31, HPV58, HPV39, HPV45 chez les patientes présentant une maladie systémique auto-immune). Ces résultats confortent les données des études précédemment conduites dans l'arc antillais.

Les facteurs de risque d'infection ano-génitale à HRHPV mis en évidence chez nos patientes immunodéprimées ne concernent pas directement l'immunosuppression iatrogène. Une hypothèse d'explication est un manque de puissance des tests statistiques dû au faible effectif de nos 2 séries. Les facteurs identifiés dans notre travail correspondent aux facteurs largement publiés dans la littérature comme le début précoce des rapports sexuels ou le statut de célibataire.

A. Propositions pour le suivi des patientes immunodéprimées à haut risque de carcinomes ano-génitaux HPV induits

1. Quel rythme de surveillance?

Les recommandations nationales préconisent un frottis de surveillance annuel pour les patientes transplantées et récemment pour les patientes lupiques traitées par immunosuppresseurs. Pour les patientes transplantées la surveillance annuelle post greffe inclut une consultation dermatologique.

Compte tenu des données de la littérature concernant: i) la prévalence importante du cancer anal chez les femmes en particulier immunodéprimées, ii) l'implication des HPV oncogènes dans tous les cancers ano-génitaux, iii) le déficit immunologique intrinsèque lié à la maladie lupique chef de file des maladies systémiques auto-immunes et compte tenu des résultats de notre travail, il semble licite de proposer:

- une consultation annuelle de dermatologie avec examen clinique complet, incluant les muqueuses ano-génitales, aux patientes prises en charge pour une maladie systémique auto-immune avec ou sans traitement immunosuppresseur.

-un frottis cervico-utérin annuel de dépistage pour le cancer du col à toutes les patientes prises en charge pour une maladie systémique auto-immune, quelque soit leur traitement de fond.

2. Selon quelles modalités?

Compte tenu des résultats de notre travail, il semble légitime d'associer à l'analyse cytologique du frottis cervical, une analyse virologique par PCR pour détection et identification génotypique des HRHPV à l'occasion du frottis cervical de surveillance:

-à la 1^{ère} consultation pour évaluer le statut des patientes

-à 6 mois de l'examen précédent et tous les ans, en cas de dysplasie cervicale et /ou d'infection par un HRHPV associé à la transformation évolutive des dysplasies cervicales d'après les données de la littérature (94): HPV33, HPV16, HPV18, HPV31, HPV45.

B. Adaptation du programme vaccinal anti- HPV en Guadeloupe

D'après les données de notre travail et des études caribéennes disponibles, l'élargissement de la protection anti-HPV aux types non 16 non 18 apparaît nécessaire pour optimiser la prévention primaire du cancer du col utérin aux Antilles.

Les types de HRHPV ni 16 ni 18 identifiés ici (i.e. HPV31, HPV52, HPV58) concernent une population particulière de femmes dont on pourrait critiquer la représentativité puisqu'elles sont immunodéprimées. Toutefois ils font partie des types identifiés à la Barbade et à Tobago comme très prévalents chez les femmes en population générale (i.e: HPV45, HPV58, HPV52).

Le vaccin anti HPV nonavalent, en cours d'obtention d'AMM en France mais déjà utilisé aux USA et en Europe, semble constituer une option pour augmenter la protection contre les infections à HRHPV en Guadeloupe et dans l'arc antillais. Les 5 types de HRHPV supplémentaires qu'il cible par rapport aux vaccins de 1^{ère} génération (i.e.: HPV31, HPV33, HPV45, HPV52, HPV58) correspondent aux types de papillomavirus humains à haut risque oncogène ni 16 ni 18 qui circulent activement dans la Caraïbe. De plus, ils incluent deux types mis en évidence dans les cancers invasifs du col utérin en Martinique: HPV33 et HPV45.

Le vaccin bivalent qui induit une immunogénicité croisée pour HPV45 et HPV31 prolongée mais variable en fonction des individus n'offre pas une couverture suffisamment large et reproductible compte tenu de ces données.

VII. VALORISATION DU TRAVAIL-PERSPECTIVES

A. Publications

1. *Articles publiés*

- N. Cordel, C Herrmann, J Claudéon, Y Tyrolien, K Hue, B Tressières. Prévalence et distribution génotypique des infections génitales à HPV oncogènes chez les transplantées du rein Afro-Caribéennes (Guadeloupe). *Ann Dermatol Vénéréol* 2014 ; (communication affichée- Journées Dermatologiques de Paris) (annexe 7)
- Cordel N, Ragin C, Trival M., Tressières B., Janky E. High-risk HPV cervical infections among healthy women in Guadeloupe. *Int J Infect Dis* 2015; 41: 13-16. (annexe 8)

2. *Articles à venir*

- Cordel N, Tressières B, Povéda JD, Hue K, Tyrolien Y, Claudéon J, Herrmann C. HPV ano-genital infections in the guadeloupean cohort women of renal transplant recipients : a longitudinal study of 61 cases.
- Cordel N, Ghassani A, Janky E, Tressières B, Herrmann C. HPV ano-genital infections among women with auto-immune diseases in Guadeloupe.

B. Projets de recherche clinique

1. *Poursuite des inclusions dans l'étude HPV-MSAI 97.1*

Compte tenu des résultats intéressants obtenus à partir d'un effectif limité, la poursuite des inclusions est envisagée en intégrant les patientes du Centre Hospitalier de Basse-Terre.

Conformément à la période d'inclusion de 18 mois prévue dans le protocole de l'essai, la date limite des inclusions est le 9 janvier 2018.

2. Prévalence et distribution génotypique des infections cervicales par les HPV à haut risque oncogène chez les femmes lupiques en zone Caraïbe

Un projet de recherche multicentrique Guadeloupe-Martinique-St Lucie-Barbade-Tobago-Curaçao est en cours d'élaboration avec la collaboration de 2 réseaux caribéens : le réseau de la « Caribbean Association of Rheumatology » et le réseau du « African Caribbean Cancer Consortium ».

BIBLIOGRAPHIE

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17–27.
2. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen HZ, de Villiers EM (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401:70–9.
3. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30S:F55-70.
4. Modis Y, trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J.* 2002; 21:4754-62.
5. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015; 25:2-23.
6. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses, epithelial tropisms and the development of neoplasia. *Viruses* 2015; 7:3863-90.
7. Day P.M., Schelhaas M. Concepts of papillomavirus entry into host cells. *Curr. Opin. Virol.* 2014; 4:24–31.
8. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanism used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets* 2007; 7:79-89
9. Maglennon GA, Mcintosh PB, Doorbar J. Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infection. *J Virol* 2014; 88:710-6.
10. Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson GA, Garland SM, Szarewski A, Romanowski B, Aoki F, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Harper DM, Bosch FX, Raillard A, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 :440-50.
11. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans 2012; 100B.
12. Bosh X, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak, Cuzick J, Castle PE, Schiller JT, Markowitz LE, Fisher WA, Canfell K,

- Denny LA, Franco EL, Steben M, Kane MA, Schiffman M, Meijer CJLM, Sankaranarayanan R, Castellsagué X, Kim JJ, Brotons M, Alemany L, Albero G, Diaz M, de Sanjosé S, on behalf on the authors of the ICO monograph. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31S: H1-31.
13. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler CM, Skinner SR, Lehtinen M, Naud P, Chow SN, Del Rosario-Raymundo MR, Teixeira JC, Palmroth J, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Garland SM, Szarewski A, Poppe WA, Romanowski B, Schwarz TF, Tjalma WA, Bosch FX, Bozonnet MC, Struyf F, Dubin G, Rosillon D, Baril L; HPV PATRICIA Study Group. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis* 2014;14:551
 14. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomaviruses genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004; 64:3878-84.
 15. Klingelutz Aj, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses : lessons learned by comparing high and low-risk viruses. *Virology* 2012; 424:77-98.
 16. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide : variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927-35.
 17. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans-2007; 90.
 18. Human papillomavirus and related cancers. World Health Organisation and Institut Catala d'Oncologica (ICO). WHO/ICO information centre on HPV and cervical cancer-3rd edition-2010, june 22th.
 19. De San José S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Lljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombradi LE, Banjo A, Menendez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX . Human papillomavirus genotype attribution in invasive

cervical cancer : a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11 :1048-56.

20. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quiros B, Salmeron J, Shin H-R, Pirog EC, Guimera N, Hernandez-Suarez G, Felix A, Clavero O, Lloveras B, Kasamatsu E, Goodman MT, Hernandez BY, Iaco J, Tinoco L, Geraets DT, Lynch CF, Mandys V, Poljak M, Jach R, Verge J, Clavel C, Ndiaye C, Klaustermeier J, Cubilla A, Castellsagué X, Bravo IG, Pawlita M, Quint WG, Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S ; HPV VVAP study group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J cancer* 2015; 136: 98-107.
21. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby MS, Joura EA, Maldonado P, Laco J, Bravo IG, Vidal A, Guimerà N, Cross P, Wain GV, Petry KU, Mariani L, Bergeron C, Mandys V, Sica AR, Félix A, Usubutun A, Seoud M, Hernández-Suárez G, Nowakowski AM, Wilson G, Dalstein V, Hampl M, Kasamatsu ES, Lombardi LE, Tinoco L, Alvarado-Cabrero I, Perrotta M, Bhatla N, Agorastos T, Lynch CF, Goodman MT, Shin HR, Viarheichyk H, Jach R, Cruz MO, Velasco J, Molina C, Bornstein J, Ferrera A, Domingo EJ, Chou CY, Banjo AF, Castellsagué X, Pawlita M, Lloveras B, Quint WG, Muñoz N, Bosch FX ; HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J cancer* 2013; 49:3450-61.
22. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, Joura EA, Maldonado P, Klaustermeier J, Salmerón J, Bergeron C, Petry KU, Guimerà N, Clavero O, Murillo R, Clavel C, Wain V, Geraets DT, Jach R, Cross P, Carrilho C, Molina C, Shin HR, Mandys V, Nowakowski AM, Vidal A, Lombardi L, Kitchener H, Sica AR, Magaña-León C, Pawlita M, Quint W, Bravo IG, Muñoz N, de Sanjosé S, Bosch FX; HPV VVAP study group. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions : a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846-54.
23. Alemany L, Cubilla A, Halec G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, Tous S, Lloveras B, Hernández-Suarez G, Lonsdale R, Tinoco L, Alejo M, Alvarado-Cabrero I, Laco J, Guimerà N, Poblet E, Lombardi LE, Bergeron C, Clavero O, Shin HR, Ferrera A, Felix A, Germar J, Mandys V, Clavel C, Tzardi M, Pons LE, Wain V, Cruz E, Molina C, Mota JD, Jach R, Velasco J, Carrilho C, López-Revilla R, Goodman MT, Quint WG, Castellsagué X, Bravo I, Pawlita M, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S; HPV VVAP study group. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol* 2016;69:953-61

24. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe : potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus research* 2015; 1:90-100.
25. Incidence observée des tumeurs invasives dans les départements couverts par les registres Francim entre 2008 et 2011. <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/francim2015>
26. Prétet JL, Jacquart AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, Soubeyrand B, Leochmach Y, Mougín C, Reithmüller D for the EDITH study group. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France : EDITH study. *Int J Cancer* 2008 ; 122 :428-32.
27. Abramovitz L, Jacquart AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leochmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Reithmüller D, Mougín C, Prétet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France : the EDITH V study. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 433-39.
28. Cordel N, Fofana M, Trival M, Tressières B. Le carcinome épidermoïde de la verge en population afro-caribéenne : données guadeloupéennes 2000-2012. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013 ;12 :S446.
29. Cordel N, Bonnacarrere L, Tressières B. Squamous cell carcinoma in the Afro-Caribbean community an 11-year retrospective study *J Eur Acad Dermatol Vénéréol* 2017: in press
30. Dos Santos G, Michel M, Ekindi N, Jouanelle-Sulpicy C, Dorival MJ, Warter A, Cesaire R. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in Martinique (French West Indies). *Eurogin congress- HPV infection and related cancers: translating research innovations into improved practice. Sevilla-Spain; february 4-7, 2015.*
31. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosh FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology : a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 ;7 : 453-9.
32. Bruni L, Diaz M, Diaz M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents : meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010 ; 202:1789-99.

33. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS ONE* 2013;8 (11): e79372.
34. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D; EDITH study group. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J cancer* 2008 ; 122 :424-27.
35. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
36. Ragin C, Wheeler V, Wilson J, Bunker C, Gollin S, Patrick A, Taioli E. Distinct distribution of HPV types among cancer-free Afro-Caribbean women from Tobago. *Biomarkers* 2007; 12: 510-22.
37. Watt A, Garwood D, Jackson M, Younger N, Ragin C, Smikle M, Fletcher H, McFarlane-Anderson N. High-risk and multiple human papillomavirus (HPV) infections in cancer-free Jamaican women. *Infectious agents and cancer* 2009, 4 (suppl I): S11.
38. Ward JM, Schmalenberg K, Antonishyn NA, Levett PN, St Hilaire MG. Human papillomavirus genotype distribution and risk factor analysis among a pre- vaccination population in Barbados. *5th international African-Caribbean Cancer Consortium conference*. Martinique october 9-11th 2014.
39. Dames DN, Blackman E, Butler R, Taioli E, Eckstein S, Devarajan K, Griffith-Bowe A, Gomez P, Ragin C. High risk human papillomavirus infections among immunodeficiency virus-positive women in the Bahamas. *PLoS One*. 2014 Jan 23; 9(1):e85429.
40. Pré Maurice. Apport de l'étude DEPIPAPUFR dans le dépistage du cancer du col de l'utérus en Martinique. Thèse d'exercice pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine soutenue le 23 mars 2016 à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud de l'Université des Antilles.
41. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, Unger ER, Markowitz LE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015 ;64:300-4.
42. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise : HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:343-7

43. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines : underlying mechanisms. *Vaccine* 2006 ; S3:106-13.
44. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol* 2012 ;10 : 681-92.
45. Herrin DM, Coates EE, Costner PJ, Kemp TJ, Nason MC, Saharia KK, Pan Y, Sarwar UN, Holman L, Yamshchikov G, Koup RA, Pang YY, Seder RA, Schiller JT, Graham BS, Pinto LA, Ledgerwood JE. Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for Human Papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3446-54.
46. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009 ;5:705-19.
47. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, Rosen J, Chakhtoura N, Méric D, Dessy FJ, Datta SK, Descamps D, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011;7:1343-58
48. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, Lalezari J, David MP, Lin L, Struyf F, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3435-45
49. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, Rosen J, Chakhtoura N, Lebacqz M, van der Most R, Moris P, Giannini SL, Schuind A, Datta SK, Descamps D; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011;7:1359-73.
50. Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, Sigurdardottir LG, Vuocolo S, Kjaer SK, Dillner J. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22:943-8.

51. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
52. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, Tran C, Thomas S, Luxembourg A, Baudin M. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992-8.
53. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, Huang LM, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Christiano S, Maansson R, Moeller E, Sun X, Vuocolo S, Luxembourg A. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28-39.
54. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89-99.
55. FUTURE I/II Study Group., Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Joura EA, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E, Haupt R. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
56. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D,

- Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
57. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65:1405-1408
58. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, Block SL, Skrivaneck A, Nur Azurah AG, Fong SM, Dvorak V, Kim KH, Cestero RM, Berkovitch M, Ceyhan M, Ellison MC, Ritter MA, Yuan SS, DiNubile MJ, Saah AJ, Luxembourg A. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016;316:2411-21.
59. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-05):1-30
60. Garland SM, Molesworth EG, Machalek DA, Cornall AM, Tabrizi SN. How to best measure the effectiveness of male human papillomavirus vaccine programmes? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:834-41
61. Lehtinen M, Eriksson T, Apter D, Hokkanen M, Natunen K, Paavonen J, Pukkala E, Angelo MG, Zima J, David MP, Datta S, Bi D, Struyf F, Dubin G. Safety of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in adolescents aged 12-15 years: Interim analysis of a large community-randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:3177-85
62. Royaume Uni: Couvertures vaccinales à 12-13 ans en 2013-2014. Department of health (DoH) HPV coverage monitoring. Annual DOH report
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412264/HPV_Vaccine_Coverage_in_England_200809_to_201314.pdf (accédé le 27/05/2016)
63. Portugal: Couvertures vaccinales à 14 ans en 2014 – Boletim Vacinação DGS.
<https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boletim-vacinacao-edicao-especial-abril-2014-pdf> (accédé le 27/05/2016)
64. Norvège: couvertures vaccinales à 16 ans en 2014. Norwegian Institute of Public health
<http://www.fhi.no/artikler/?id=87519> (accédé le 27/05/2016)

65. Espagne:couvertures vaccinales à 11-14 ans en 2014. Ministerio de sanidad
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> (accédé le 27/05/2016)
66. Italie:couvertures vaccinales à 15 ans en 2014-Instituto Superiore de Sanità
http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPВ_31122014.pdf (accédé le 27/05/2016)
67. Danemark: Couvertures vaccinales à 15-16 ans en 2012. National Institute for Health Data and Disease Control: EPI-NYT week 22, 2012 (in Danish, lien: <http://www.ssi.dk> (accédé le 27/05/2016)
68. Allemagne:couvertures vaccinales à 14-17 ans en 2014. KIGGS Study 2014.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00103-014-1987-3> (accédé le 25/09/2015)
69. France: Couverture vaccinale à 16 ans en 2014 . Données de la Cnam-TS/InVS à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) réactualisées sur le site:
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains> (accédé le 27/05/2016)
70. Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther* 2014;36:17-23.
71. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Parent Du Chatelet I, Demazoin M, Falguières M, pour le groupe Chla HPV. Statut vaccinal et infection génitale par les HPV en France. *Médecine et Maladies infectieuses* 2016 ; 46 : 10-12.
72. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S, HPV and HIV study group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20: 2337-2344.
73. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk oh human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101:1120-30.
74. Feola TD, Albert MB, Shahabi K, Endy T. Prevalence of HPV in HIV-infected women in the designated AIDS center at upstate medical university and the potential benefit of vaccination regardless of age. *JANAC* 2013; 2: 176-79.
75. Dionne ND, Blackman E, Butler R, Taioli E, Eckstein S et al. High-risk cervical human papillomavirus infections among human immunodeficiency virus-positive women in the Bahamas.*PLoS One* 2014 Jan 23;9(1):e85429

76. Flower C, Hennis AJM, Hambleton IR, Nicholson JD, Liang MH, and the Barbados Natinal Lupus registry Group. Systemic lupus erythematosus in African Caribbean population: incidence, clinical manifestations and survival in Barbados national lupus registry. *Arthritis Care and Research* 2012 ;64 :1151-8.
77. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, Heard I, Amoura Z. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 730-35.
78. Wadström H, Arkema EV, Sjöwall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 ; 30 : *in press*
79. Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*. 2016; 31 : pii: 0961203316672928 *in press*
80. Ameline M, Bonnacarrère L, Tressières B, Hue K, Claudéon J, Blanchet P, Shout R, Saliou P, Cordel N. Incidence des cancers cutanés et non cutanés chez les transplantés rénaux Afro-Caribéens : données guadeloupéennes de 2004 à 2011. *Ann Dermatol Vénéréol* 2015 ;142: 534-40.
81. Cordel N, Maire C, Gilbert D, Courville P, Tressières B. Afro-Caribbean pemphigus: epidemiological data from a 5-year prospective study on the island of Guadeloupe (French West Indies). *Int J Dermatol* 2013; 52: 1357-60.
82. Cordel N, Cormier H, Tressières B, Lamaury I, Arfi S, Baubion E , Derancourt C, Truchetet ME, Delhinger V, Jean-Baptiste G , Deligny C. Sclérodermie systémique du sujet noir Afro-Caribéen: incidence et sévérité de la maladie aux Antilles Françaises. *Ann Dermatol Vénéréol* 2012 ; 139 : B57.
83. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, Belizna C, Bonnotte B, Boumedine F, Chaib A, Chauchard M, Chiche L, Daugas E, Ghali A, Gobert P, Gondran G, Guettrot-Imbert G, Hachulla E, Hamidou M, Haroche J, Hervier B, Hummel A, Jourde-Chiche N, Korganow AS, Kwon T, Le Guern V, Le Quellec A, Limal N, Magy-Bertrand N, Marianetti-Guingel P, Martin T, Martin Silva N, Meyer O, Miyara M, Morell-Dubois S, Ninet J, Pennaforte JL, Polomat K, Pourrat J, Queyrel V, Raymond I, Remy P, Sacre K, Sibilia J, Viillard JF, Viau Brabant A, Hanslik T, Amoura Z; le groupe France lupus érythémateux systémique réseau (FLEUR) et les centres de référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides. Prevention of infections in adults and

- adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion. *Rev Med Interne* 2016; 37:307-20
84. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. DGS, DREES, Inserm. Rapport de mai 2011.
85. Kadhel P, Deloumeaux J, Janky E. Evolution transgénérationnelle des principales étapes de la vie reproductive en Guadeloupe. *Gynecol Obstet Fertil* 2013; 41:255-9.
86. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
87. Veroux M, Corona D, Scalia G, Garozzo M, Gagliano M, Giuffrida G, Costanzo CM, Giaquinta A, Palermo I, Zappalà D, Tallarita T, Zerbo D, Russo R, Cappellani A, Franchina C, Scriffignano V, Veroux P. Surveillance of human papilloma virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data. *Transplantation proceedings* 2009; 41: 1191-94.
88. Mendoza-Pinto C, Garcia- Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Taboada-Cole A, Munos-Guarneros M, Solis-Poblano JC et al. The impact of glucocorticoids and anti-CD20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics* 2013; 68: 1175-80.
89. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, CostaPinto L, Oliveira RP, Aquino Rde C, Santiago MB. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013 ;33:335-40
90. Fitzpatrick, T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71.
91. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R; Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513-7.
92. Pietrzak B, Mazanowska N, Ekiel AM, Durluk M, Martirosian G, Wielgos M, Kaminski P. Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virology* 2012;9:117
93. Meeuwis KA, Hilbrands LB, Int'Hout J, Slangen BF, Hendriks IM, Hinten F, Christiaans MH, Quint WG, van de Kerkhof PC, Massuger LF, Hoitsma AJ, van Rossum MM, Melchers

- WJ, de Hullu JA. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant* 2015;15:723-33
94. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, Vallejos C, Minkina G, Pereira Da Silva D, McNeil S, Prilepskaya V, Gogotadze I, Money D, Garland SM, Romanenko V, Harper DM, Levin MJ, Chatterjee A, Geeraerts B, Struyf F, Dubin G, Bozonnet MC, Rosillon D, Baril L; VIVIANE Study Group. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016;138:2428-38
95. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Clin Dis North Am* 2009 ; 35 :75-93.
96. Martin M, Mougin C, Prétet JL, Gil H, Meaux-Ruault N, Puzenat E, Ramanah R, Aubin F, Touzé A, Coursaget P, Jacquin E, Magy-Bertrand N. Screening of human papillomavirus infection in women with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014 ;32:S-145-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des HPV muqueux en fonction de leur potentiel oncogène d'après le Centre National de Référence des papillomavirus humains de l'Institut Pasteur.

Définition des HPV haut risque et bas risque

Les génotypes de HPV sont classés en virus à haut risque (HPV HR) et à bas risque (HPV BR) en fonction de leur association avec des cancers du col de l'utérus. Tous les génotypes de HPV qui sont reconnus comme carcinogènes pour la sphère génitale appartiennent au genre alpha.

Classification des HPV selon un système standardisé de regroupement des agents carcinogènes pour l'homme

En 2009, un groupe d'experts au Centre International de Recherche sur le Cancer s'est réuni pour classer les génotypes de HPV en différentes catégories :

- Groupe 1 : haut risque, carcinogène pour l'homme
- Groupe 2A : probablement haut risque, carcinogène pour l'homme
- Groupe 2B : possiblement haut risque, carcinogène pour l'homme
- Groupe 3 : bas risque, non carcinogène pour l'homme

Cette classification est basée sur des études réalisées à l'échelle mondiale de la distribution des HPV dans les lésions de haut grade et les cancers génitaux (l'insuffisance de données épidémiologiques pour les virus appartenant aux groupes 2A et 2B ne permet pas de les considérer comme des virus oncogènes). Le tableau 1 décrit le potentiel oncogène des HPV muqueux.

Tableau 1 : Classification des HPV muqueux en fonction de leur potentiel oncogène

Type	Espèce au sein du groupe alpha	Considéré comme HPV	Groupe agents carcinogènes	Commentaires
6	10	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
11	10	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
16	9	haut risque	1	HPV oncogène le plus puissant. Risque de cancer accru par rapport aux autres HPV HR
18	7	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
26	5	Possiblement haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
31	9	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
33	9	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
35	9	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
39	7	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
40	8	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
42	1	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
43	8	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
44	10	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
45	7	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
51	5	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
52	9	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
53	6	Possiblement haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus

Type	Espèce au sein du groupe alpha	Considéré comme HPV	Groupe agents carcinogènes	Commentaires
54	13	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
55	10	bas risque	3	sous-type du HPV44
56	6	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
58	9	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
59	7	haut risque	1	Evidence suffisante pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
61	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
62	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
64	11	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
66	6	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
67	9	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
68	7	Probable haut risque	2A	Classé haut risque sur la base d'études mécanistiques
69	5	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
70	7	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
71	15	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
72	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
73	11	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
74	10	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
81	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
82	5	Possible haut risque	2B	Evidence limitée pour un rôle dans le cancer du col de l'utérus
83	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
84	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques
HPV IS139	5	Possible haut risque	2B	Sous type du HPV82
CP6108	3	bas risque	3	Absence de potentiel oncogène dans les études épidémiologiques et mécanistiques

Ce tableau a été élaboré à partir des sources suivantes :

- De Villiers E-M. *et al.* (2004) Classification of papillomavirus. *Virology* 324:17-27
- Bouvard V *et al.* (2009) Special Report: Policy – A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol.*10(4) : 321-322.
- Schiffman M. *et al.* (2009) Classification of weakly carcinogenic Human Papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*, Jun 1 ; 4-8
- Bernard U. *et al.* (2010) Classification of papillomaviruses based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401:40-79.
- Li N. *et al.* (2011) Human Papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International Journal of Cancer* 128:927-935.

**Comité d’Ethique de la Recherche non-
interventionnelle
CHU de Rouen**

Président : Pr Luc-Marie JOLY

Vice Président : Pr Jean-Jacques TUECH

Membres :

Pr Loïc FAVENNEC

Pr Isabelle MARIE

Dr Didier PINQUIER

Dr Horace ROMAN

Dr Eric VERIN

Rouen le 24 - 9 - 2015

Le comité d’éthique de la recherche du CHU de Rouen a examiné le courrier et le protocole (E2015-37) du Dr Nadège CORDEL intitulé : " High-risk HPV cervical infections among healthy women in Guadeloupe "

Ce protocole propose de rapporter les résultats d’une étude non interventionnelle rétrospective, ne comportant pas de procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance conformément à l’article R 1121-2 du CSP.

Ce protocole ne pose pas de problème éthique et se trouve en conformité avec la loi française sur la recherche non-interventionnelle.

Le comité donne un avis favorable.

***Professeur Luc-Marie JOLY
Président***



The image shows a handwritten signature in black ink. The signature is stylized and appears to read 'Luc-Marie Joly'. It is written over a horizontal line.

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Docteur Driss BERDAÏ

DOSSIER ENREGISTRÉ CPP N° : 2016/23
Numéro d'enregistrement : 2016-A00404-47

DESTINATAIRE : CHU de Pointe-à-Pitre
Madame Valérie SOTER
DRCI
Cellule promotion interne et externe
Hôpital Ricou
97139 Pointe-à-Pitre cedex

Vos réf. : protocole HPV MSAI 97.1.

Bordeaux, le 27 mai 2016.

Complément d'information en date du 30 mars 2016.

PROMOTEUR : CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes
Route de Chauvel
97159 Pointe-à-Pitre cedex

COORDONNATEUR : Docteur Nadège CORDEL
Service des maladies infectieuses et tropicales
CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes
Route de Chauvel
97159 Pointe-à-Pitre cedex

En date du 30 mars 2016, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III a examiné le protocole de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique intitulé :

"DISTRIBUTION GENOTYPIQUE DE HPV ONCOGENES IMPLIQUES DANS LES INFECTIONS ANO-GENITALES DES PATIENTES ANTILLAISES IMMUNODEPRIMEES PAR UNE MALADIE SYSTEMIQUE AUTO-IMMUNE (GUADELOUPE)."

Avant de se prononcer, conformément au 2° de l'article R. 1123-24 du code de la santé publique, le comité a formulé une demande d'information complémentaire.

En date du **25 MAI 2016**, au vu des corrections apportées, le comité à l'unanimité des membres votants émet un

AVIS FAVORABLE

Le Président du Comité



Docteur Driss BERDAÏ.

Conformément à l'article R. 1123-28 du code de la santé publique, si dans un délai d'un an suivant le présent avis la recherche biomédicale n'a pas débuté, cet avis devient caduc.

Service de Pharmacologie clinique – Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât. 1A
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX CEDEX
TÉL/FAX : 33-(0)5.57.81.76.07 – E-mail : service.pharmacologie@chu-bordeaux.fr
Site Internet : www.chu-bordeaux.fr

1/2

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III
Président : Docteur Driss BERDAÏ

DOSSIER ENREGISTRÉ CPP N° : 2016/87
Numéro d'enregistrement : 2016-A01592-49

DESTINATAIRE : CHU de Pointe-à-Pitre
Mme Valérie SOTER
ORCI
Cellule promotion interne et externe
Hôpital Ricou
97139 Pointe-à-Pitre cedex

Vos réf. : étude HPV Rein 97.1.

Bordeaux, le 31 octobre 2016.

PROMOTEUR : CHU de Pointe-à-Pitre / Abymes
Route de Chauvel
97159 Pointe-à-Pitre cedex

COORDONNATEUR : Docteur Nadège CORDEL
Service des maladies infectieuses et tropicales
Dermatologie - médecine interne
CHU de Pointe-à-Pitre / Abymes
Route de Chauvel
97159 Pointe-à-Pitre cedex

En date du **26 OCTOBRE 2016**, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III a examiné le protocole de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique intitulé :

"DISTRIBUTION GENOTYPIQUE DES HPV ONCOGENES IMPLIQUES DANS LES INFECTIONS ANO-GENITALES DES PATIENTES TRANSPLANTEES DU REIN EN GUADELOUPE."

Le comité à l'unanimité des membres votants émet un

AVIS FAVORABLE

Remarque :

Il semble plus logique d'harmoniser les trousse de dépistage utilisées en Guadeloupe et Martinique.

Le Président du Comité


Docteur Driss BERDAÏ.

Conformément à l'article R. 1123-28 du code de la santé publique, si dans un délai d'un an suivant le présent avis la recherche biomédicale n'a pas débüté, cet avis devient caduc.

Service de Pharmacologie médicale – Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât. 1A
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX CEDEX
TÉL/FAX : 33-(0)5.57.81.76.07 – E-mail : cpp.socm3@gu-bordeaux.fr
Site Internet : www.cpp-socm3.u-bordeaux3.fr

ansmAgence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

Saint-Denis, le

09 NOV. 2016Direction de la Maîtrise des flux et des
référentiels / INOTIFPôle Instruction et Notification des dossiers
dispositifs médicaux et autres flux

Dossier suivi par : Nadia BENSABA

Tél. +33(0)1 55 87 40 25

Fax : +33 (0)1 55 87 37 99

E-mail : nadia.bensaba@ansm.sante.fr

Réf. Sortant : 2016110900010

SAID MOUNIRA

CHU DE POINTE A PITRE

Fax : 05.90.93.46.88

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame,

Par courrier électronique daté du 07/11/2016 et reçu le 07/11/2016, vous avez adressé, conformément aux dispositions des articles L.1123-8 et R.1123-30 du code de la santé publique (CSP), une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2016-A01592-49
Titre	«Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes transplantées du rein en Guadeloupe»	
Promoteur	CHU DE POINTE A PITRE	Réf. Promoteur
CPP	SOOM III	Réf. CPP
		2016/87

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur de la maîtrise des flux et des référentiels



Wenceslas BUBENICEK

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui recevoir cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain professional and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

Saint-Denis, le

7 Juin, 2016

Valérie HAMONY SOTER

CHU de POINTE à PITRE

Fax : 05 90 63 46 88

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Direction de la Maîtrise des flux / INOTIF
 Pôle Instruction et Notification des dossiers
 Dossier suivi par : Odile TURPAULT
 Tel. +33(0)1 55 87 31 28
 Fax : +33 (0)1 55 87 37 99
 E-mail : aeo@ansm.sante.fr
 Réf. Sortant : 2016070600114

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame,

Par courrier électronique daté du 30/06/2016 et reçu le 30/06/2016, vous avez adressé, conformément aux dispositions des articles L.1123-8 et R.1123-30 du code de la santé publique (CSP), une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPV) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2016-A00404-47	
Titre	«Distribution génotypique des HPV oncogènes impliqués dans les infections ano-génitales des patientes antillaises immunodéprimées par une maladie systémique auto-immune (Guadeloupe).» ACRONYME : « HPV MSAI 97.1 »		
Promoteur	CHU de POINTE à PITRE	Réf. Promoteur	
CPP	SOOM III	Réf. CPP	2016/23

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

Le chef du pôle instruction
 et notification des dossiers
 Direction de la maîtrise des flux
 et des référentiels
 Antoine SAWAY


Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Annexe 7 : N. Cordel, C Hermann, J Claudéon, Y Tyrolien, K Hue, B Tressières. Prévalence et distribution génotypique des infections génitales à HPV oncogènes chez les transplantées du rein Afro-Caribéennes (Guadeloupe)




P 282

Prévalence et distribution génotypique des infections génitales à HPV oncogènes chez les patientes transplantées du rein Afro-Caribéennes (Guadeloupe)

N. Cordel (1), C Hermann (2), J. Claudéon (3), Y Tyrolien (3), K Hue (4), B. Tressières (5)

(1)UF Dermatologie-médecine interne, CHU Pointe-à-Pitre, EA 4546,CEITEC (2) service de microbiologie-unité de virologie-parasitologie CHU Pointe-à-Pitre (3) service de néphrologie - unité de transplantation CHU Pointe-à-Pitre,(4) clinique de Choussy, Gosier, (5) CIC-PC Antilles-Guyane, Inserm DGOS/CIC 1424 - conflits d'intérêt à déclarer: aucun

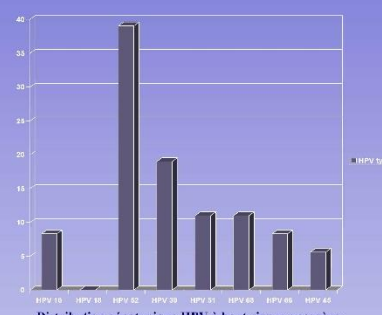
Chez les Immuno-déprimés le risque accru d'infections génitales à HPV oncogènes et de cancers HPV induits est largement documenté. Les génotypes impliqués en population caucasienne sont les types 16 et 18 intégrés dans les vaccins anti-HPV actuellement commercialisés. En population afro-caribéenne, plusieurs études de grande envergure montrent que ces 2 génotypes ne sont pas prédominants (1,2).

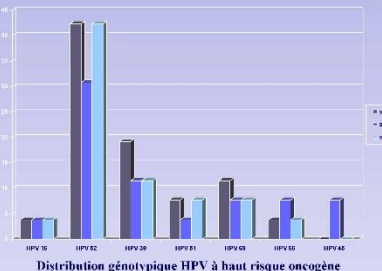
L'objectif de notre étude était d'estimer la prévalence et la distribution génotypique des infections génitales à HPV oncogènes au sein de la cohorte des patientes afro-caribéennes transplantées rénales de Guadeloupe.

Patients et méthode: prélèvement par écouvillon/cytobrosse de la sphère ano-génitale (vulve, anus,vagin) des patientes noires afro-caribéennes transplantées rénales adressées consécutivement pour leur examen dermatologique annuel (technique de détection et génotypage HPV: inno-LiPa)

Patients (n=36)	moenne ±écart type
âge	51 ± 11 ans
durée de la transplantation	6.6 ± 6 ans
habitat	citadin: 34% rural: 66%
situation familiale	célibataire: 58% mère de famille : 81%
nombre d'enfants	2
âge au 1er rapport sexuel	18 ± 3 ans
âge à la 1ère grossesse	21 ± 5 ans
Frottis Cervico Vaginal (année en cours)	normal: 67% dysplasique: 11% non fait: 22%
examen de la sphère ano-génitale	normal: 86% verrues planes, condylomes: 14%
1 prélèvement positif (au moins) pour HPV oncogène	tous risques confondus: 81% haut risque oncogène: 64%



Distribution génotypique HPV à haut risque oncogène (toutes muqueuses confondues)



Distribution génotypique HPV à haut risque oncogène par muqueuse

Discussion: Cette première étude sur les infections génitales à HPV oncogènes en population transplantée afro-caribéenne montre une prévalence élevée de 81%. Elle corrobore l'hypothèse d'un profil de distribution génotypique différent aux Antilles par rapport à l'Europe du nord et aux USA où prédominent les types 16 et 18. Ce travail (encore en cours) a permis de mettre en place un programme de surveillance adaptée des patientes transplantées guadeloupéennes et d'argumenter la nécessité d'évaluer l'adaptation du vaccin anti HPV à la population cible en Guadeloupe comme dans l'arc caribéen où les génotypes 32 et 45 sont fortement prévalents (1,2).

Conclusion: La prévalence des infections génitales à HPV oncogènes chez les patientes transplantées guadeloupéennes semble élevée et se caractérise par une distribution génotypique où ne prédominent pas les types 16 et 18.

BIBLIOGRAPHIE: 1) Ward JM, Schmalenberg K, Antonishyn NA, Levett PN, St Hilaire MG. Human papillomavirus genotype distribution and risk factor analysis among a pre-vaccination population in Barbados. 5th international african-caribbean cancer consortium reference. Martinique october 9-11th 2014. 2) Razin C, Watt A, Markovic N, Branker C, Edwards R, et al. Comparisons of high-risk cervical HPV infections in Caribbean and US populations. Infectious agents and cancer 2009, 4 (suppl 1): S9



High-risk human papillomavirus cervical infections among healthy women in Guadeloupe[☆]



Nadège Cordel^{a,*}, Camille Ragin^b, Monique Trival^c, Benoît Tressières^d, Eustase Janky^e

^a Dermatology and Internal Medicine Unit, Guadeloupe University Hospital and EA 4546, CELTEC, Antilles University, BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre cedex, Guadeloupe

^b Cancer Prevention and Control Program, Fox Chase Cancer Center, Temple Health and Department of Epidemiology and Biostatistics, Temple University, College of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania, USA

^c Pathology Laboratory Trival Monique, Jarry, Guadeloupe

^d Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane, Guadeloupe, Inserm CIC 1424

^e Parent-Child Department, Gynecology and Obstetrics Unit, Guadeloupe University Hospital, EA 4546, CELTEC, Antilles University, Guadeloupe

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2015

Received in revised form 12 October 2015

Accepted 16 October 2015

Corresponding Editor: Eskild Petersen, Aarhus, Denmark.

Keywords:

High-risk human papillomavirus

Cervical infection

Cytology

Prevalence

Caribbean

SUMMARY

Objective: To assess high-risk human papillomavirus (HR HPV) cervical infections and their type distribution among healthy women in Guadeloupe, French West Indies.

Methods: The details of consecutive non-pregnant women who attended cervical cancer screening and had HPV genotyping performed at the largest pathology laboratory on the island from January 1, 2013 to December 31, 2014 were recorded retrospectively. All women with available HPV genotyping results were included in the study.

Results: HR HPV genotyping results for 618 women (median age 42 years) were collected. The overall prevalence rate of HR HPV cervical infection was 36.1% (95% confidence interval (CI) 32.3–40.0%), with the following type distribution: HPV 16 or 18 irrespective of other HPV types, 7.3% (95% CI 5.4–9.6%); other HR HPV types excluding HPV 16 or 18, 28.8% (95% CI 25.3–32.5%). The prevalence rates of overall HR HPV and HR HPV other than 16 or 18 infection increased significantly ($p < 0.001$) with the severity of cytology grade, from 19.7% for normal cytology to 53.8% in atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and 67.7% in low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL).

Conclusion: The high prevalence rate of HR HPV cervical infection with genotypes other than 16 and 18 in Guadeloupe, irrespective of age and the cytology grade, suggests a potential benefit of the new nine-valent HPV vaccine to prevent HPV infection-related cancers in this Caribbean country.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Virus-related cancers are a leading cause of death in Caribbean countries,^{1,2} and have been identified as an important public health problem by the French West Indies cancer registries. The most common of these viruses associated with cancer are the human papillomavirus (HPV) types designated as 'high risk' (HR); these are implicated in 99% of cervical cancer, in 40–80% of anogenital cancers other than cervical, and in approximately 25% of head and neck cancers.^{3–9} The most prevalent HR HPV types in

invasive cervical cancers worldwide are types 16 and 18, which are the primary targets of current HPV vaccination programs.^{10–12}

Although the prevalence of HPV infection and incidence rates of cervical cancer are high in the Caribbean, limited data are available on the prevalence of HR HPV cervical infections among healthy Caribbean women.^{1,2,10,13–17} In addition, very few studies have been performed to describe the HR HPV type distribution in this population. Investigators of the African Caribbean Cancer Consortium have reported a high prevalence rate of HPV 45 rather than HPV 16 or 18 in Tobago, Jamaica, and Barbados.^{14–16} No data are available for the French West Indies. The recent US Food and Drug Administration (FDA) approval of a second-generation HPV vaccine that targets five HR HPV types (i.e., 31, 33, 45, 52, and 58) in addition to 16 and 18 warrants the evaluation of HR HPV cervical infections in the whole Caribbean.¹⁸ This new prophylactic

[☆] Nadège Cordel and Camille Ragin are members of the African Caribbean Cancer Consortium.

* Corresponding author. Tel.: +33 590 590 891 566; fax: +33 590 590 891 615. E-mail address: nadega.cordel@chu-guadeloupe.fr (N. Cordel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.10.012>

1201-9712/© 2015 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

vaccine may be more appropriate in Caribbean vaccination programs for the prevention of cervical cancer.^{10,19}

Guadeloupe, an overseas department of France, is the largest island of the French West Indies (405 000 inhabitants, mostly Black Caribbean persons of African and European descent). A retrospective study was conducted on the island of Guadeloupe in order to assess the prevalence of cervical HR HPV infections and the type distribution of HR HPV among healthy women in this Caribbean country.

2. Patients and methods

2.1. Data and sample collection

The details of consecutive non-pregnant women who attended cervical cancer screening and had HPV genotyping performed at the largest pathology laboratory on the island from January 1, 2013 to December 31, 2014 were recorded. All cases with available HPV genotyping results of liquid-based cytology samples were included in the study.

Pathology charts were reviewed retrospectively using the computerized database of the laboratory and DIAMIC software. The following data were recorded: resident status to confirm permanent residence on the island of Guadeloupe during the study period, date of birth, date of sampling, and cytology results according to the Bethesda System 2001.²⁰ Samples were classified as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), or high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

2.2. HPV testing and genotyping

The genotyping analysis of liquid-based cytology specimens collected in PreservCyt (Hologic Corp.) was performed independently from the histopathological examination, using a semi-genotyping kit (Cobas 4800 HPV test, Roche Diagnostics). This qualitative multiplex assay provides specific genotyping of HPV 16 and 18 while concurrently detecting the other HR HPV types (i.e., 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68) in a pooled analysis using amplification of the target DNA by PCR and nucleic acid hybridization.

2.3. Statistical analysis

Results were recorded as numbers and frequencies. The prevalence rates of HPV infection were calculated with 95% confidence intervals (CIs). Age was described using the median and interquartile range (Q1–Q3). Stratification according to age was performed to analyze the HR HPV type distribution by cytology grade within each age group: 18–24, 25–29, 30–39, 40–49, 50–64, and ≥65 years. Cross-tabulations were analyzed by Chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Comparisons of prevalence rates with other countries were based on the Chi-square test.

For all analyses, two-sided *p*-values of less than 0.05 were considered statistically significant. Data management and the statistical analysis were performed using SPSS v.17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.4. Ethical considerations

This retrospective study was approved by the Ethics Committee for Non-interventional Research of Rouen University Hospital (registered number E2015-37).

3. Results

A total of 618 consecutive HR HPV genotyping results from 618 women were collected. The median age of the study population was 42 years (Q1–Q3 32–52 years). The overall prevalence rate of HR HPV cervical infection was 36.1% (95% CI 32.3–40.0%). The distribution of HR HPV types was as follows: HPV 16 or 18 irrespective of other HPV types, 7.3% (95% CI 5.4–9.6%); other HR HPV types excluding HPV 16 and 18, 28.8% (95% CI 25.3–32.5%).

Cytology results were available for 592 of the 618 cases and were classified as normal for 447 women, ASC-US for 106 women, LSIL for 31 women, and HSIL for eight women.

Interestingly, the overall prevalence rate of HR HPV cervical infection increased significantly ($p < 0.001$) with the severity of cytology grade from normal to LSIL, as did the prevalence rate of HR HPV other than 16 or 18 infection. These varied from 25.1% (95% CI 21.1–29.3%) and 19.7% (95% CI 16.1–23.7%) for normal cytology to 65.1% (95% CI 55.2–74.1%) and 53.8% (95% CI 43.8–63.5%) in ASC-US and 77.4% (95% CI 58.9–90.4%) and 67.7% (95% CI 48.6–83.3%) in LSIL (Table 1). The HSIL group was not considered for the analysis because of its small size ($n = 8$).

Table 2 shows the HR HPV type distribution by country (i.e., Guadeloupe, France, developed regions, and Tobago) for normal cytology; data were obtained from Heard et al.,²¹ the World Health Organization/Institut Català d'Oncologia (WHO/ICO) 2010 report,¹⁰ and a secondary analysis of data published previously from the Tobago study performed by Ragin et al.¹⁴ The overall prevalence rate of cervical HR HPV infection, as well as the prevalence rate of HR HPV other than 16 or 18 infection, was significantly higher in Guadeloupe than in France and in developed regions ($p < 0.001$). Conversely, the crude prevalence of HPV 16 and/or 18 cervical infection was not significantly different between Guadeloupe and other countries. Interestingly, data from the Caribbean island of Tobago were of the same order of magnitude as those recorded in Guadeloupe.

Figure 1 presents the crude prevalence of overall HR HPV, HPV 16 and/or 18, and HR HPV other than 16 or 18 cervical infections by grade of cytology for each age group. Regardless of the cytology grade, the overall rate of HR HPV cervical infection decreased with age for women older than 29 years, except for the age group ≥65 years. The largest drop was observed in ASC-US for women aged

Table 1
Prevalence of HR HPV cervical infections by cytology grade

	Cytology grade									<i>p</i> -Value
	Normal (<i>n</i> = 447)			ASC-US (<i>n</i> = 106)			LSIL (<i>n</i> = 31)			
	<i>n</i>	%	95% CI	<i>n</i>	%	95% CI	<i>n</i>	%	95% CI	
Overall HR HPV	112	25.1	21.1–29.3	69	65.1	55.2–74.1	24	77.4	58.9–90.4	<0.001
HR HPV 16 and/or 18 irrespective of other HR HPV types	24	5.4	3.5–7.9	12	11.3	6.0–18.9	3	9.7	2.0–25.8	0.060
Other HR HPV excluding 16 and 18	88	19.7	16.1–23.7	57	53.8	43.8–63.5	21	67.7	48.6–83.3	<0.001

HR, high-risk; HPV, human papillomavirus; ASC-US, atypical squamous cell of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; CI, confidence interval.

Table 2
HR HPV type distribution by country for normal cytology

	Guadeloupe (French West Indies)		France (Heard et al., 2013)			Developed regions (WHO/ICO 2010)			Tobago (Ragin et al., 2007)		
	%	95% CI	%	95% CI	p-Value ^a	%	95% CI	p-Value ^a	%	95% CI	p-Value ^a
HR HPV ^b	25.1	21.1–29.3	13.7	11.7–15.6	<0.001	10.3	10.2–10.4	<0.001	20.6	15.3–26.8	0.192
HPV 16 and/or 18 ^c	5.4	3.5–7.9	3.9	2.8–5.1	0.089	3.6	3.5–3.7	0.017	2.5	0.8–5.6	0.089
HR HPV other than 16 and/or 18 ^d	19.7	16.1–23.7	9.7	8.0–11.4	<0.001	6.0	5.9–6.1	<0.001	18.1	13.1–24.1	0.616

HR, high-risk; HPV, human papillomavirus; WHO/ICO, World Health Organization/Institut Català d’Oncologia; CI, confidence interval.

^a Comparison to Guadeloupe.

^b At least one HR HPV type among 16, 18, and other HR types (i.e., 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68).

^c HPV 16 and/or 18 irrespective of other HR HPV types.

^d Other HR HPV types, excluding HPV 16 and 18.

50–64 years (i.e., overall HR HPV of 25% (95% CI 8.7–49.1), HPV 16 and/or 18 of 10% (95% CI 1.2–31.7), HR HPV other than 16 or 18 of 15% (95% CI 3.2–37.9) versus 74% ($p < 0.001$), 12% and 62% ($p < 0.001$), respectively, for younger women). Interestingly, whatever the age group, the cervical infection rate of HR HPV other than 16 or 18 was always higher than the corresponding rate of HPV 16 and/or 18 infection for each cytology grade from normal to LSIL. This was particularly obvious for the latter cytology grade, for which the rate of HPV 16 and/or 18 cervical infection was 0% in all age groups except for women aged 30–39 years (i.e., 27.3%).

4. Discussion

This study is the first report of HR HPV cervical infection among healthy women from the general population of the French West Indies. Moreover this is the first study describing the HR HPV distribution type among age groups and cervical cytology grades in healthy Caribbean women.

A high overall HR HPV cervical infection crude prevalence of 36.1% (95% CI 32.3–40.0) was demonstrated. This high prevalence rate is in accordance with those of all previous Caribbean studies, in which the crude prevalence of HR HPV cervical infection has varied between 35.4% in Tobago^{2,14} and 70.8% in Jamaica.¹⁵

As in previous worldwide studies and in the largest French study, it was found that the crude prevalence of HR HPV cervical infection was highest in young women, decreasing in women of older age,^{10,21,22} but increasing slightly in women ≥65 years of age compared to women aged 50–64 years.²¹

The main result of this study is the very high prevalence rate of HR HPV infection with genotypes other than 16 and 18 in Guadeloupe, irrespective of age and the cytology grade from normal to LSIL. The higher prevalence rate of infections caused by

HR HPV types other than 16 or 18 compared to the rate for HPV 16 and/or 18 has been highlighted in previous studies from developed regions,^{10,22} as well as in the large French series published by Heard et al.²¹ but this was not of the same order of magnitude as in the present study. Indeed, in the present study, the crude prevalence of HR HPV cervical infections with genotypes other than 16 or 18 was found to vary from 19.7% (95% CI 16.1–23.7%) for normal cytology to 53.8% (95% CI 43.8–53.5%) in ASC-US and 67.7% (95% CI 48.6–83.3%) in LSIL. These results are in accordance with those of a previous study in Tobago, which demonstrated a crude prevalence rate of 18.1% (95% CI 13.1–24.1%) for infection with HR HPV types other than 16 or 18 versus 2.5% for infection with HPV 16 and/or 18 in healthy women with normal cytology (Table 2).¹⁴

The recent worldwide study by Serrano et al., including 10 575 invasive cervical cancer cases from 48 countries except the Caribbean, was performed in order to estimate the relative contribution of the nine HPV types targeted in the second-generation HPV vaccine; this study confirmed the variation in relative contribution of HPV 16/18 among geographical regions.¹⁹ Thus the recently FDA-approved nine-valent HPV vaccine, which covers five additional HR HPV types (i.e., 31, 33, 45, 52, and 58) to those covered by current HPV vaccines, could help to increase protection against HPV infection-related cancers, particularly in regions with high prevalence rates of HR HPV cervical infection with genotypes other than 16 or 18, such as the Caribbean. This is supported by the recent report on 131 invasive cervical cancers from Martinique (French West Indies), which showed a slightly heterogeneous distribution of HR HPV types: HPV 16 (47%), HPV 35 (14%), HPV 18 (10%), HPV 33 (8%), HPV 45 (6%), and HPV 51 (6%).²³

As with all retrospective studies, this study has various possible biases. To limit the selection bias due to the single-center design,

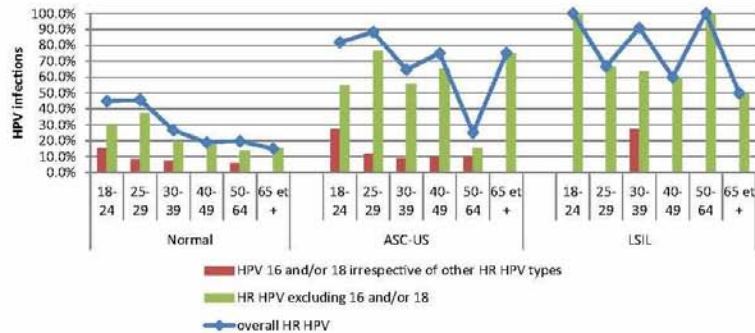


Figure 1. Crude prevalence of overall HR HPV, HPV 16 and/or 18, and HR HPV other than 16 or 18 cervical infections by grade of cytology for each age group.

all consecutive HPV genotyping results registered in the largest pathology laboratory of Guadeloupe, which handles more than 10 000 Pap smears per year from women living in all parts of the island, were included exhaustively. The absence of major selection bias in this series is supported by the similarities in clinical features (i.e., median age 42 years) and in the crude prevalence of overall HR HPV, HR HPV other than 16 or 18, and HPV 16 or 18 infection in this series compared to those found in previous Caribbean studies.^{14–16}

In conclusion, the present study showed a high prevalence rate of HR HPV cervical infection of 36.1% in healthy women from Guadeloupe, attributable to a high rate of infection with HR HPV genotypes other than 16 or 18 (i.e., 28.8%). These findings suggest that larger Caribbean studies should be performed in order to assess the potential impact of the new HPV vaccine on the Caribbean HPV ecology and related cervical lesions. This second-generation HPV vaccine might potentially be helpful in the development of an appropriate Caribbean vaccination program for the prevention of cervical cancer, which is a current public health problem in this region.

Funding: None.

Ethical approval: E2015-37.

Conflict of interest: None.

References

- Philippis AA, Jacobson JS, Magai C, Condesine N, Mehler N, Neugut AI. Cancer incidence and cancer mortality in the Caribbean. *Cancer Invest* 2007;25:476–83.
- Ragin C, Edwards R, Heron DE, Kuo J, Wentzel E, Gollin SM, Taioli E. Prevalence of cancer-associated viral infections in healthy Afro-Caribbean populations: a review of the literature. *Cancer Invest* 2008;26:936–47.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30S:F55–70.
- Alemanly L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;136:98–107.
- Mannweiler S, Sygulla S, Winter E, Regauer S. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16^{ink4a}, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53 but lack p16^{ink4a} over-expression. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:73–81.
- de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49:3450–61.
- Alemanly L, Saunier M, Tinoco I, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014;50:2846–54.
- Syrjanen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17(Suppl 1):58–72.
- Human papillomavirus and related cancers. 3rd ed. WHO/ICO Information Centers on HPV and Cervical Cancer. WHO/ICO; 2010.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;88:63–73.
- Munoz N, Manalastas RJ, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949–57.
- Ragin C, Watt A, Markovic N, Bunker C, Edwards R, Eckstein S, et al. Comparisons of high-risk cervical HPV infections in Caribbean and US populations. *Infect Agents Cancer* 2009;4(Suppl 1):S9.
- Ragin C, Wheeler V, Wilson J, Bunker C, Gollin S, Patrick A, Taioli E. Distinct distribution of HPV types among cancer-free Afro-Caribbean women from Tobago. *Biomarkers* 2007;12:510–22.
- Watt A, Garwood D, Jackson M, Younger N, Ragin C, Smikle M, et al. High-risk and multiple human papillomavirus (HPV) infections in cancer-free Jamaican women. *Infect Agents Cancer* 2009;4(Suppl 1):S11.
- Ward JM, Schmalenberg K, Antonishyn NA, Levett PN, Guittens-St Hilaire M. Human papillomavirus genotype distribution and risk factors analysis among a pre-vaccination population in Barbados. 5th International African-Caribbean Cancer Consortium Conference, 2014.
- Cordel N, Tressières B, Bonnacarrere L. Squamous cell carcinomas in Afro-Caribbean women. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:788–9.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
- Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, Alemany L. Human papillomavirus attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51:1732–41.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
- Heard I, Tondeur I, Arowas I, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS One* 2013;8:e79372.
- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453–9.
- Dos Santos G, Michel M, Ekindi M, Jouanelle-Sulpicy C, Dorival MJ, Warter A, Cesaire R. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in Martinique (French West Indies). *Eurogyn Congress*. February 2015.

Annexe 9 : Classification de Fitzpatrick

Phototype	<p>Patient ayant un phototype IV, V ou VI d'après la classification de Fitzpatrick :</p> <ul style="list-style-type: none">• phototype I : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux• phototype II : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs• phototype III : peau claire, cheveux blonds ou châtain• phototype IV : peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés• phototype V : peau foncée, yeux foncés• phototype VI : peau noire
-----------	---