

Université de Genève

Certificat de formation continue en Sexologie clinique

Enseignements suivis en 2011-2013

Impact de lésions associées au Papillomavirus Humain
sur la sexualité féminine

Septembre 2014

Mémoire présenté par

Sandra Fornage

Chemin Jean-Pavillard 12

1009 Pully

sandrafornage@gmail.com

Sous la co-direction de

Dr. Francesco Bianchi-Demicheli

Drsse Martine Jacot-Guillarmod

Introduction.....	6
Première partie : Revue de la littérature.....	8
1. Papillomavirus Humain : les dimensions somatiques.....	8
1.1. Qu'est-ce que le Papillomavirus Humain?	8
1.1.1. Description et biologie	8
1.1.2. Physiopathologie de l'infection à HPV	10
1.2. Epidémiologie des infections génitales à HPV chez la femme	10
1.3 Transmission de HPV	12
1.3.1 Modes de transmission.....	12
1.3.2 Facteurs de risque pour la transmission de HPV	13
1.3.2.1 Age et précocité du premier rapport sexuel	13
1.3.2.2 Nombre de partenaires sexuels	13
1.3.2.3 Nouveau partenaire	14
1.3.2.4. Infection à Herpès Simplex Virus (HSV)	14
1.3.3. Facteurs protecteurs.....	14
1.3.3.1. Port systématique du préservatif	14
1.3.3.2. Circoncision masculine	14
1.4. L'infection à HPV chez la femme	15
1.4.1. Clinique.....	15
1.4.1.1. Condylomes	15
1.4.1.2. Dysplasies ou lésions intraépithéliales	15
1.4.1.3. Cancer du col de l'utérus	17
1.4.1.4. Autres cancers	17
1.4.2. FR de l'infection à HPV	18
1.4.2.1. Liés à HPV	18
1.4.2.2. Liés à l'hôte.....	18

1.4.2.2.1. L'immunité de l'hôte	18
1.4.2.2.2. Tabagisme actif	19
1.4.2.2.3. Autres infections sexuellement transmissibles (IST)	19
1.4.2.2.4. Contraception orale combinée (COC)	19
1.4.3. Diagnostic	19
1.4.3.1. Dépistage : PAP et PCR	20
1.4.3.2. Colposcopie	21
1.4.4. Prise en charge	23
1.4.4.1. Dépistage : recommandations actuelles	23
1.4.5. Traitements	24
1.4.5.1. Conisation et traitement laser	24
1.4.5.2. Prise en charge des condylomes vulvaires	25
1.4.6. Vaccination anti-HPV	26
1.4.7. Les femmes homosexuelles sont-elles concernées par HPV?	28
1.5. Hommes et HPV	29
2. Papillomavirus Humain : les impacts psychosexuels	31
2.1. Difficultés de la recherche	31
2.2. Impact du diagnostic	32
2.2.1. Impact global du diagnostic	32
2.2.2. Le test HPV change-t-il quelque chose ?	32
2.2.3. Et qu'en est-il ... des changements dans le dépistage ?	34
2.3. Impact de la colposcopie	35
2.4. Impact du traitement	36
2.5. Impact sur la relation	37
3. Conclusions, questions en suspens et pistes de recherche	38
Deuxième partie : présentation d'un protocole de recherche	40

Annexes	58
1. Feuille d'information groupe "PAP lésion"	58
2. Feuille d'information groupe "PAP normal"	58
3. Livret d'Etude	58

INTRODUCTION

Durant ma formation en gynécologie-obstétrique, j'ai travaillé six mois à la consultation spécialisée de colposcopie. Cette consultation offre un bilan complémentaire en cas de frottis du col de l'utérus suspect. J'ai constaté que de nombreuses patientes arrivaient catastrophées à cette consultation, surtout si c'était la première fois: elles avaient appris quelques jours plus tôt que leur frottis de dépistage du cancer du col était anormal.

D'une part, elles étaient persuadées d'avoir un cancer, puisque le frottis de dépistage était positif.

D'autre part, elles exprimaient des inquiétudes par rapport à leur sexualité : comment avaient-elles pu attraper ce virus ? Etaient-elles contagieuses ? Devaient-elles modifier leurs habitudes sexuelles ? Devaient-elles mettre en doute la fidélité de leur partenaire ?

Les réactions par rapport à l'intrusion de ce virus dans leur intimité étaient en général fortes et au-delà de ce à quoi je m'attendais.

En tant que médecin des femmes, la santé sexuelle de mes patientes m'est toujours apparue comme primordiale.

Certes, au cours de notre formation médicale cet aspect est souvent relégué au second plan, occupés que nous sommes à acquérir les connaissances de base et les gestes essentiels pour notre pratique. J'ai donc attendu la fin de ma formation pour me consacrer enfin à la science de la sexualité et me lancer en 2011 dans le certificat de sexologie clinique qui me vaut le plaisir de rédiger ce mémoire.

Le but de mon mémoire m'est paru alors évident : évaluer l'impact d'un diagnostic d'infection par Papillomavirus Humain sur la sexualité féminine. Avec l'espoir de comprendre mieux les enjeux et les facteurs qui font réagir mes patientes de colposcopie si vivement.

De fil en aiguille, l'idée et l'envie de mener une recherche sur le sujet ont germé. J'ai imaginé ce projet au sein de la consultation de colposcopie que je connaissais, auprès de cette population de patientes dont les réactions m'avaient surprise.

Mon ambition était alors de pouvoir mettre sur pied cette étude, de la mener à terme et d'en donner les conclusions finales dans ce mémoire.

J'ai dû relativiser mes ambitions après avoir réalisé les démarches nécessaires pour la mise en place d'une étude auprès d'êtres humains, à savoir la soumission du protocole de

recherche à un comité d'éthique. La création du protocole puis sa soumission m'ont contrainte à reporter les échéances fixées. Et mon protocole a finalement été accepté début 2014.

L'étude a pu commencer mais le recrutement est plus laborieux que prévu et progresse lentement. C'est l'autre raison pour laquelle les résultats de l'étude ne pourront pas faire l'objet de ce mémoire.

J'ai donc dû repenser la structure de mon travail comme suit.

La première section sera consacrée à une revue de littérature. La deuxième section consistera à présenter le protocole d'étude soumis au comité d'éthique.

Dans la première partie de revue de littérature, je vais me pencher sur Papillomavirus Humain (HPV), qu'est-ce qu'il est comme virus, comment il fonctionne, ses implications somatiques et médicales. Même si HPV est extrêmement fréquent et que depuis l'apparition de la vaccination il a gagné en visibilité, il reste encore relativement mal ou peu connu. Je limiterai mes propos à la population féminine, puisque c'est elle qui m'intéresse avant tout et qu'elle est concernée en majorité par HPV.

Je pense qu'il est essentiel de fournir au sexologue, quelle que soit sa formation de base, une mise au point sur le sujet HPV pour qu'il puisse en parler avec ses patient/es et véhiculer des informations fiables. C'est pourquoi j'ai jalonné mon travail de « messages pour le sexologue », brefs condensés de ce qu'il faut retenir.

La revue de littérature se concentrera ensuite sur les impacts « non-somatiques » d'une infection à HPV avec la sexualité comme point central. Nous évaluerons aussi dans la mesure du possible les aspects psychiques, relationnels et sociaux d'un tel diagnostic. Cette revue de littérature ouvrira sur un certain nombre de points d'interrogation et de pistes pour de futures recherches.

La deuxième section permettra de présenter le protocole de recherche qui a été soumis au comité d'éthique. Le protocole sera agrémenté d'informations supplémentaires afin d'étayer certains choix méthodologiques.

Je me réjouis de plonger dans l'exploration du monde d'HPV et de ses impacts sur la sexualité féminine.

Je me réjouis de partager mes découvertes.

Je me réjouis de contribuer à développer la science de la sexualité.

Je me réjouis de poursuivre cette aventure au-delà de ce travail de mémoire.

Belle lecture !

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : LES DIMENSIONS SOMATIQUES

1.1. QU'EST-CE QUE LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN?

1.1.1. Description et biologie

Le Papillomavirus Humain (HPV) est un virus à ADN de la famille des Papillomaviridae. Il en existe plus de 100 types différents capables de provoquer des lésions chez l'être humain. Ils infectent spécifiquement les épithéliums stratifiés squameux (peau et muqueuses) dont les cellules sont en différenciation constante. La majorité des HPV est à l'origine d'infections cutanées comme les verrues, alors qu'environ 40 autres types causent des infections des muqueuses en particulier génitales⁽²³⁾.

Le HPV est un petit virus non-enveloppé formé d'une capsid renfermant son génome, un double brin d'ADN. La capsid est composée de deux protéines, L1 et L2. Les variations de la structure de L1 caractérisent les différents types de HPV.

Comme tous les virus, HPV utilise la machinerie de réplication des cellules qu'il infecte pour se propager. HPV va intégrer son génome à celui de la cellule hôte et bénéficier des processus de réplication (fig. 1). Les différents gènes viraux sont donc exprimés au fur et à mesure de la différenciation des cellules de l'épiderme, si bien que de nouveaux virus actifs se retrouvent dans les couches proches de la desquamation, et vont ainsi se disséminer (fig.2).

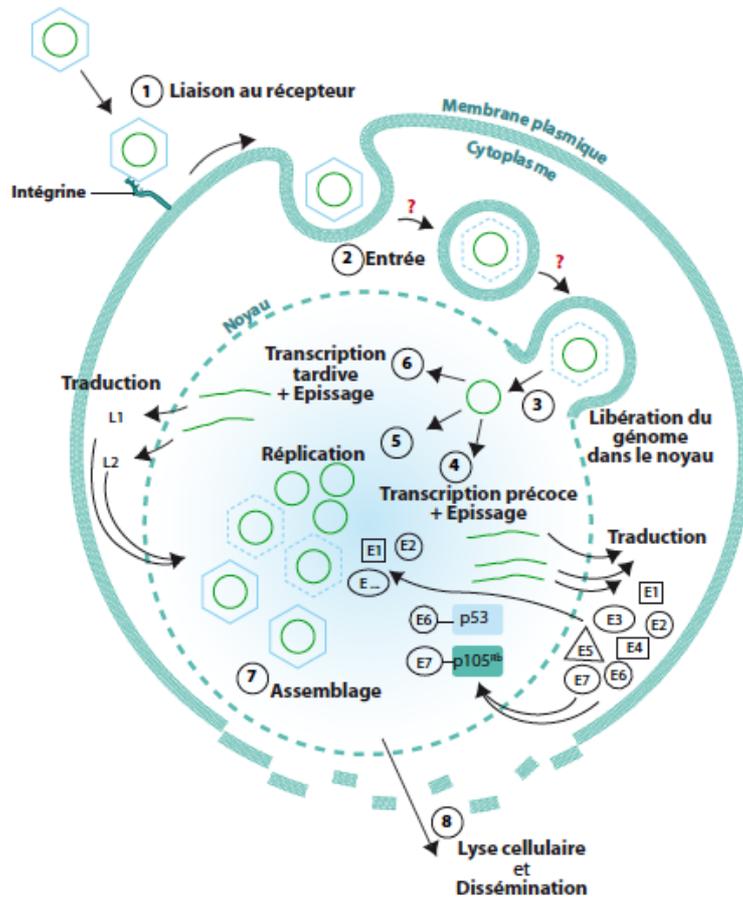


Figure 1 : cycle viral de HPV⁽⁵⁵⁾

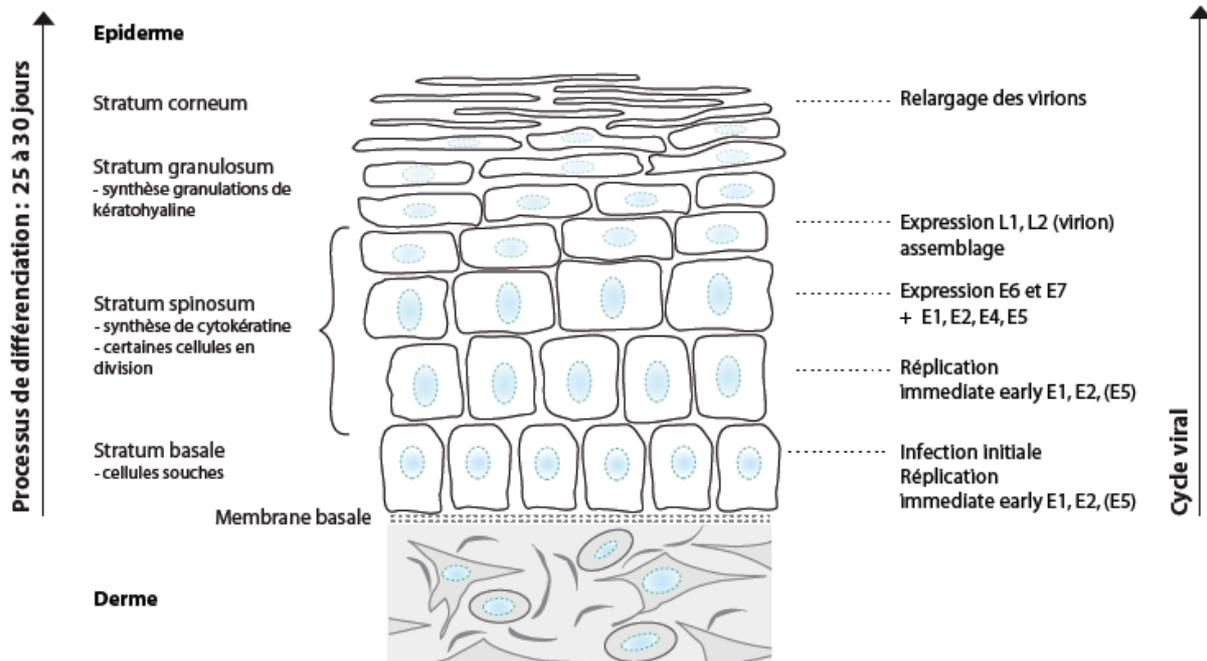


Figure 2 : Différenciation de l'épiderme parallèlement au cycle du HPV⁽⁵⁵⁾

L'étape primordiale de l'infection est donc celle où HPV parvient à intégrer son génome à celui de la cellule hôte, assurant ainsi sa pérennité.

1.1.2. Physiopathologie de l'infection à HPV

Deux protéines stimulant la prolifération cellulaire jouent un rôle important dans le développement d'une infection à HPV : E6 et E7 (E pour Early). Elles inactivent la fonction d'autres protéines appelées « supprimeurs de tumeur », enrayant ainsi les régulations naturelles de la cellule, empêchant l'apoptose (mort naturelle de la cellule) et entraînant donc une prolifération cellulaire incontrôlée, voire même une « immortalisation cellulaire » pour les HPV High Risk (HR). On retrouve ces protéines dans les cellules de cancer du col, ce qui en fait un facteur primordial dans le développement de ces cancers.

D'autres protéines du virus HPV jouent un rôle important dans l'histoire de cette infection : L1 et L2 (L pour Late), protéines de structure de la capsidie qui seront en partie dégradées après que le génome viral se soit intégré au génome de la cellule hôte. On ne les retrouve par conséquent pas dans les cellules du cancer du col. Ces protéines vont être la cible des vaccins anti-HPV qui font leur apparition dans les années 2000⁽¹⁰⁷⁾.

Nous allons nous concentrer sur les infections génitales à HPV chez la femme.

1.2. EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS GÉNITALES À HPV CHEZ LA FEMME

HPV est l'infection sexuelle la plus fréquente. Septante-cinq pourcents des adultes ont au moins une infection par ce virus au cours de leur vie. La prévalence de l'infection est maximale entre 15 et 24 ans, pouvant atteindre dans certains groupes un taux de 80%, suivie d'un déclin jusque vers 50 ans puis d'une stagnation (fig.3).

Taux annuel estimé d'infections dues aux HPV en Suisse, en fonction de l'âge [communication personnelle de J-C Suris, Lausanne]

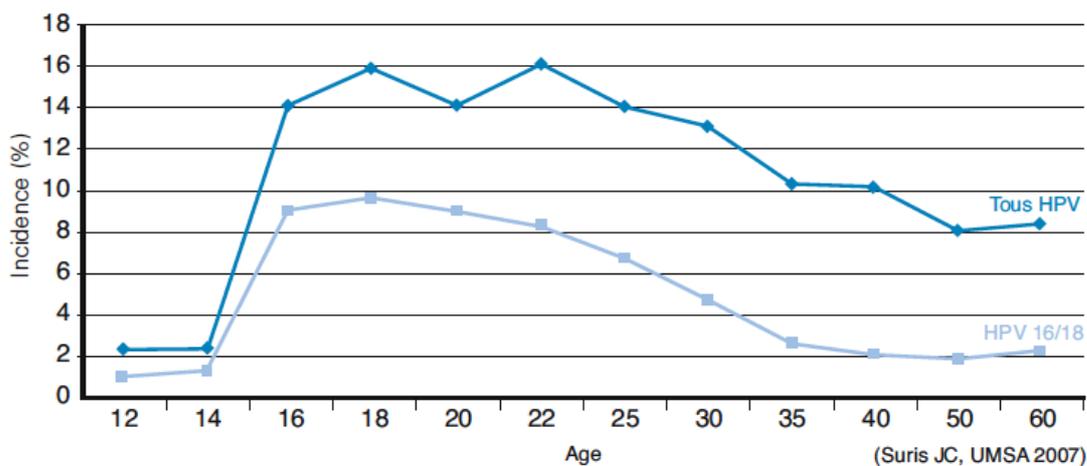


Figure 3⁽⁷⁴⁾

L'infection à HPV est la majorité du temps transitoire et ne génère que rarement des lésions. En effet le virus disparaît dans 70% des cas après un an et dans 90% des cas après 2 ans. Cependant une infection persistante peut engendrer des lésions de gravité variable en fonction du type de HPV.

En 2008 les travaux du Pr. Zur Hausen (fig. 4) sont couronnés du Prix Nobel de médecine. Il a démontré le lien de causalité entre HPV et le cancer du col de l'utérus. Ce lien était postulé



Figure 4° : Professeur Zur Hausen ⁽²⁾

depuis le milieu des années 1970, alors qu'on avait remarqué la présence de koïlocytes (cellules de morphologie différentes typiques d'une infection par HPV) dans les frottis du col, puis de particules de HPV dans des lésions dysplasiques du col. Il faut attendre 1983 et le clonage de HPV 16 à partir de biopsies de cancer du col pour permettre les avancées majeures dans la recherche sur HPV. En quatre ans, la machinerie moléculaire de HPV est comprise, puis ses mécanismes oncogéniques vont peu à peu être expliqués⁽¹⁰⁷⁾.

Ces recherches ont entre autre mis en évidence le rôle des différents type de HPV. Ils sont désormais classés en fonction de leur potentiel carcinogénique en « high risk » (HR) (HPV 16, 18....), fortement associés aux cancers du col de l'utérus, et « low risk » (LR) (HPV 6, 11....), associés aux condylomes. On retrouve en effet de l'ADN de HPV HR dans plus de 99% des cancers du col de l'utérus avec une prédominance de HPV 16. L'étude de la physiopathologie de ces cancers a mis en évidence la nécessité de la

présence du virus au développement de la maladie, via des étapes de pré-cancérose appelées « dysplasies intra-épithéliales ». La persistance de l'infection à HPV est un autre facteur nécessaire au développement de ces lésions : le temps de régression des HPV HR est plus long que celui des HPV LR.

Le type de HPV et la persistance de l'infection sont donc les principaux facteurs de risque pour le développement d'un cancer du col de l'utérus.

Messages pour le sexologue

HPV est extrêmement fréquent dans la population sexuellement active, il est à considérer avant tout comme un marqueur de l'activité sexuelle.

Les HPV dits « HR » ont un potentiel carcinogénique : ils sont un élément nécessaire mais pas suffisant au développement d'un cancer.

1.3 TRANSMISSION DE HPV

1.3.1 Modes de transmission

La transmission de HPV se fait essentiellement lors de contact intime peau à peau, muqueuse à muqueuse. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale ou anale sont les plus favorables à la propagation du virus⁽³⁴⁾.

Cependant la transmission par pénétration orale, digitale ou la transmission non-pénétrative par attouchement est difficile à évaluer quantitativement par des travaux scientifiques. Même si ces voies de transmission semblent moins fréquentes, elles existent. Dans l'étude de Winer *et al.*⁽¹⁰³⁾, le portage HPV est de 1,3% chez des patientes vierges n'ayant jamais eu de contact non-pénétratif, alors qu'il passe à presque 10% chez des patientes vierges ayant eu des contacts non-pénétratifs.

D'autres voies non-sexuelles de transmission ont été évoquées, notamment la transmission par vêtements ou surface de contact appelées « fomites », mais semblent marginales⁽³⁴⁾. HPV est retrouvé sur les sous-vêtements de patientes HPV positif ou sur des instruments de consultation gynécologique⁽³¹⁾ mais leur transmission à autrui ainsi que leur potentiel pathogène ne sont pas démontrés.

La transmission verticale de la mère à l'enfant existe et serait favorisée par la voie d'accouchement vaginale, en présence d'une condylomatose vulvo-vaginale étendue chez la mère et en cas de HPV HR⁽⁸⁶⁾. On craint chez l'enfant le développement d'une papillomatose laryngée juvénile, infection sévère et potentiellement délabrante de la sphère ORL. Cependant la papillomatose laryngée juvénile reste une pathologie rare estimée à environ 6/100'000 accouchements dans les plus hautes estimations. La plupart des études ne retrouve pas de manière constante les mêmes populations de HPV entre une mère et son enfant, ce qui suggérerait une transmission autre⁽³⁴⁾. De plus, la présence d'HPV maternel chez les nouveau-nés semble temporaire. Si le consensus actuel veut qu'une césarienne soit effectuée chez une patiente présentant une condylomatose massive⁽²⁹⁾, c'est avant tout pour éviter des déchirures périnéales et des saignements importants plutôt que par prévention de la papillomatose laryngée juvénile. Une césarienne par ailleurs ne peut pas exclure totalement une transmission du HPV de la mère à l'enfant⁽⁴⁵⁾.

Message pour le sexologue

La voie de transmission principale de HPV est la pénétration vaginale par le pénis, mais les contacts peau à peau ou muqueuse à muqueuse permettent également une transmission.

1.3.2 Facteurs de risque pour la transmission de HPV

Il est maintenant une évidence bien établie que l'acquisition d'une infection à HPV est fortement associée au comportement sexuel. Par contre, le développement de lésions secondaires à HPV dépend essentiellement de l'état immunitaire de l'hôte comme nous le verrons plus loin.

1.3.2.1 Age et précocité du premier rapport sexuel

Un début de l'activité sexuelle avant 16 ans est un facteur de risque pour une infection à HPV. Les comportements sexuels sont plus souvent à risque durant cette période de vie et les muqueuses génitales sont plus fragiles. Les modifications tissulaires en surface du col et leur importante activité cellulaire sont un terrain favorable à HPV. Le fait d'avoir des rapports sexuels semble activer ce processus⁽⁷⁰⁾.

1.3.2.2 Nombre de partenaires sexuels

Il y a une corrélation directe entre le nombre de partenaires sexuels et l'infection à HPV. Moscicki *et al.* met en évidence un risque augmenté par 10 pour chaque partenaire supplémentaire⁽⁷¹⁾ dans une population de jeunes femmes entre 13 et 21 ans.

1.3.2.3 Nouveau partenaire

Le fait d'avoir un nouveau partenaire sexuel augmente également le risque d'une infection à HPV⁽¹⁰³⁾.

1.3.2.4. Infection à Herpès Simplex Virus (HSV)

Une infection à HSV fragilise les muqueuses génitales et favorise l'accès du HPV dans les couches basales⁽⁷⁰⁾.

1.3.3. Facteurs protecteurs

1.3.3.1. Port systématique du préservatif

Les données à ce sujet sont décevantes: une méta-analyse de Manhart *et al.*⁽⁵⁸⁾ conclut qu'il n'y a pas de preuves solides démontrant que le préservatif protège de la transmission du HPV. L'explication principale est que le HPV est aussi présent sur la peau de la vulve, du périnée et du scrotum qui ne sont pas recouverts par le préservatif. Cependant, un usage systématique du préservatif diminuerait de 50% la transmission⁽³⁴⁾.

1.3.3.2. Circoncision masculine

La circoncision joue un rôle protecteur, diminuant la prévalence autant chez la femme ayant un partenaire circoncis que chez l'homme lui-même circoncis⁽³⁴⁾.

1.3.3.3. Rôle de la contraception orale combinée (COC) ?

Green *et al.*, dans une revue de 2003⁽³⁸⁾ évaluant le lien entre COC et portage de HPV conclut qu'il n'y a pas d'argument pour un rôle protecteur ou favorisant de la COC. On sait par contre que la COC est un facteur de risque pour le développement de cancer du col, comme nous l'expliquerons plus loin.

Messages pour le sexologue

Le comportement sexuel est le principal facteur de risque pour la transmission d'HPV : sexarche précoce et partenaires multiples.

Le préservatif n'offre qu'une protection partielle alors qu'il est hautement efficace pour les autres maladies sexuellement transmissibles.

1.4. L'INFECTION À HPV CHEZ LA FEMME

Il a été décrit précédemment que le HPV infecte les épithéliums stratifiés et que le portage en est généralement asymptomatique. Dans un premier temps, nous décrirons les différents aspects cliniques que peut prendre cette infection et sa possible évolution dans le temps.

Ensuite, nous présenterons les conditions nécessaires au développement de cette infection et leurs facteurs de risque.

Pour finir, nous passerons en revue les diverses prises en charge existantes allant du diagnostic au traitement.

1.4.1. Clinique

1.4.1.1. Condylomes

Appelés plus communément « verrues », les condylomes résultent d'une infection cutanée par des HPV LR, donc à faible potentiel oncogénique. Ils ont l'aspect de lésions en chou-fleur ou en « crêtes de coq » caractéristiques et peuvent se retrouver sur l'ensemble de la vulve, du périnée ou au niveau de l'anus. Lorsque ces lésions sont étendues on parle de « condylomatose ». Hormis le fait qu'ils sont visibles à l'œil nu ou qu'ils peuvent gêner dans le frottement par exemple avec les vêtements, les condylomes sont asymptomatiques.

1.4.1.2. Dysplasies ou lésions intraépithéliales

Il s'agit des modifications induites par HPV au niveau de la muqueuse du col, du vagin ou de l'épiderme vulvaire. Ces modifications ne sont en général pas visibles à l'œil nu, mais peuvent être mises en évidence lors de l'examen de colposcopie que nous décrirons plus loin.

Au niveau du col, les dysplasies se développent préférentiellement au niveau de la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol, lieu de rencontre entre deux épithéliums différents et zone d'intense activité de réplication cellulaire.

Le diagnostic est posé soit par cytologie, analyse au microscope d'un frottis de cellules éparses, soit par histologie, analyse d'un prélèvement de tissu dans lequel l'architecture cellulaire est préservée.

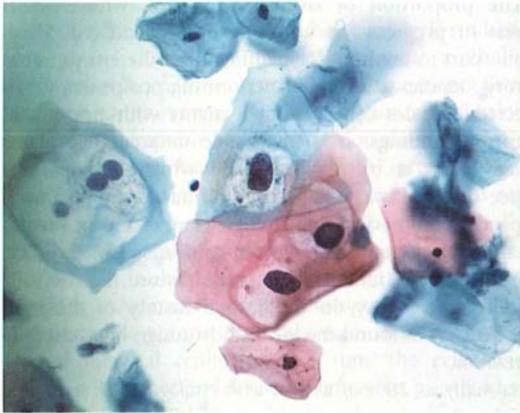


Figure 5 : Frottis L-SIL. Présence de koilocytes : le noyau de la cellule est agrandi avec des bords irréguliers et entouré d'un large halo⁽⁶⁾.

Cytologie : la cellule infectée par HPV prend un aspect caractéristique appelé koïlocytose (fig.5). A la lecture d'un frottis du col, un certain nombre de critères morphologiques permet au cytologue de classer le degré de l'atteinte en Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (L-SIL) ou High-grade Squamous Intrepthelial Lesion (H-SIL).

Histologie : à l'analyse du tissu d'une biopsie, c'est l'épaisseur de l'atteinte de la muqueuse qui permet au pathologue de classer le degré de l'atteinte en Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 1, CIN2 ou CIN3 (ou carcinome in situ) (fig.6). Ces lésions sont

confinées à la couche muqueuse et ne franchissent pas la lame basale qui constitue la limite de l'épiderme en profondeur.

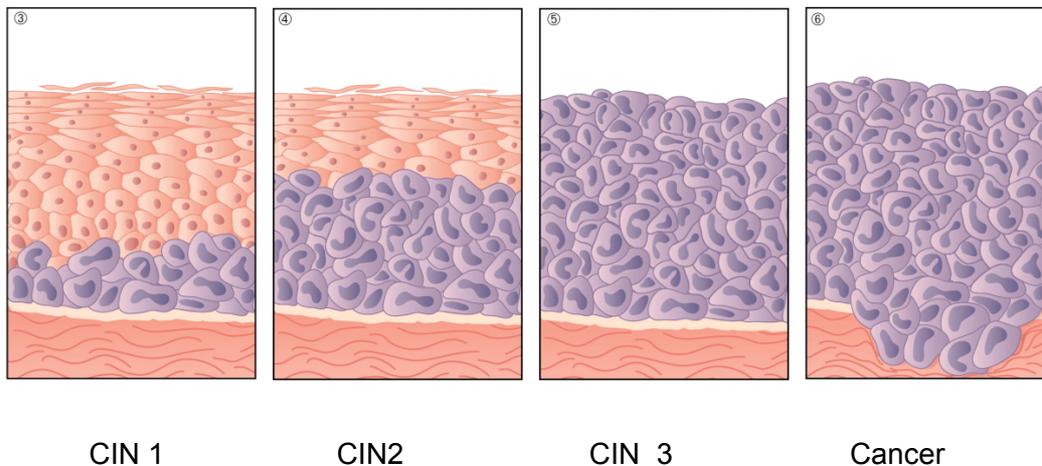


Figure 6: En rose, les cellules épithéliales saines. En violet, les cellules épithéliales dysplasiques. Selon la proportion d'épithélium atteint, les lésions sont classées en CIN 1, CIN 2, ou CIN 3. Quand les cellules dysplasiques franchissent la lame basale (en blanc), la lésion prend un caractère invasif et devient un cancer⁽⁷⁵⁾.

Dans l'observation de l'évolution naturelle des dysplasies, plus d'un tiers des lésions CIN2 et CIN 3 vont spontanément régresser en 6 à 12 mois^(23, 70) sous l'action du système immunitaire à la fois cellulaire et humoral de l'hôte.

Ces lésions sont précancéreuses : si on ne les traite pas, elles ont le potentiel d'évoluer en cancer.

1.4.1.3. Cancer du col de l'utérus

Lorsque la lésion franchit la lame basale, elle prend un caractère invasif. On parle alors de cancer, appelé aussi carcinome ou néoplasie. Cette évolution est cependant très lente, on estime entre 10 et 15 ans le temps nécessaire au développement d'un cancer à partir de l'infection par HPV.

Une néoplasie du col peut être macroscopiquement visible. Elle a alors un aspect bourgeonnant, est friable ou saigne facilement au contact.

Il existe plusieurs types de cancers du col de l'utérus, selon le type de cellules prédominantes. Les plus fréquents sont le carcinome épidermoïde (75% des cancers du col), et l'adénocarcinome (20%). Le diagnostic définitif de la nature du cancer repose sur l'histologie, et l'étendue de la maladie doit être déterminée par un examen clinique minutieux des tissus et organes voisins⁽³⁹⁾.

1.4.1.4. Autres cancers

Comme nous l'avons décrit précédemment, le HPV n'évolue pas seulement sur la muqueuse du col utérin. On le retrouve dans toute la sphère génito-anales ainsi que dans la sphère oro-pharyngo-laryngée. Dans ces autres zones, le virus est susceptible d'engendrer les mêmes atteintes que sur le col et mener aussi au développement d'un cancer via des phases de précancérose.

1.4.1.4.1. Vulve : les *Vulvar Intraepithelial Neoplasia* (VIN) 1-2-3, généralement visibles à l'œil nu sont les étapes précédant le développement de tumeurs épithéliales de la vulve. Si l'incidence des VIN a doublé ces deux dernières décennies, l'incidence du cancer de la vulve reste basse et représente 4% de l'ensemble des cancers gynécologiques⁽³⁹⁾.

1.4.1.4.2. Vagin : les *VAginal Intraepithelial Neoplasia* (VAIN) 1-2-3 sont en général concomitants aux dysplasies cervicales et sont diagnostiquées lors de la colposcopie. Le cancer de vagin est lui également rare (3% des cancers gynécologiques)

1.4.1.4.3. Anus : les *Anal Intraepithelial Neoplasia* (AIN) 1-2-3 présentent une physiopathologie et une évolution similaire à celles du col. Elles prennent naissance favorablement à la zone de transition entre l'épithélium cylindrique du rectum et celui squameux de l'anus. L'incidence du cancer de l'anus reste faible

même si son augmentation ces dernières décennies est préoccupante. Cela concerne non seulement les populations à risque (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes; patient/es HIV positif), mais aussi les femmes avec une augmentation de 1.7 fois⁽¹²⁾.

1.4.1.4.4. ORL : après une diminution des cancers de la sphère ORL due à la diminution du tabagisme, leur incidence augmente à nouveau. On voit apparaître plutôt des tumeurs épidermoïdes de la base de la langue et des amygdales, majoritairement chez des hommes jeunes. HPV 16 est devenu la cause principale de ces cancers en Europe et aux USA^(4, 78).

Messages pour le sexologue

L'infection à HPV est asymptomatique.

Elle ne se limite pas au col de l'utérus, ni à la femme.

Il y a un continuum entre les premières lésions dites précancéreuses et les cancers. Le temps moyen entre infection et cancer est de 10 à 15 ans.

1.4.2. FR de l'infection à HPV

1.4.2.1. Liés à HPV

Les HPV dits « High Risk » ont le potentiel d'immortaliser les cellules qu'ils infectent. Ils sont un facteur nécessaire mais non suffisant à la progression vers une néoplasie.

1.4.2.2. Liés à l'hôte

1.4.2.2.1. L'immunité de l'hôte

L'immunité de l'hôte joue un rôle essentiel dans la progression vers une néoplasie. Une minorité des dysplasies échappent au contrôle de l'immunité humorale ou cellulaire grâce à divers mécanismes qui sortent de l'objet de notre exposé.

Les patientes immunosupprimées en raison d'une maladie ou de la prise de médicaments ont une incidence plus élevée de dysplasies et de cancers génitaux.

A titre d'exemple, les patientes séropositives pour HIV présentent une forte incidence de lésions liées à HPV au niveau cervical, anal ou vulvaire, avec des lésions d'emblée plus

graves, s'aggravant plus rapidement, régressant plus difficilement et à plus haut risque de récurrence.

1.4.2.2.2. Tabagisme actif

Il module la réponse immunitaire locale, la rendant moins performante. Les femmes tabagiques ont des lésions qui régressent moins rapidement et sont plus à risque de développer à long terme un carcinome épidermoïde du col.

1.4.2.2.3. Autres infections sexuellement transmissibles (IST)

La co-infection par Chlamydia trachomatis ou HSV2 fragilise les muqueuses.

HIV constitue un facteur de risque par l'immunosuppression qu'il induit.

1.4.2.2.4. Contraception orale combinée (COC)

La COC est un facteur de risque établi pour le développement de cancer du col. Ce risque augmente avec la durée totale de la prise de contraception mais diminue avec l'intervalle depuis son arrêt⁽⁹⁹⁾. Dans la revue de Smith incluant 28 études et plus de 12'000 patientes, le risque relatif (RR) de développer un cancer augmente avec le nombre d'années d'utilisation de COC (<5 ans : RR 1.1 (95%CI 1.1-1.2) ; 5-9 ans : RR 1.6 (95%CI 1.4-1.7) ; >10 ans : RR 2.2 (95%CI 1.9-2.4))⁽⁹¹⁾. L'hypothèse est que la COC favorise l'évolution de dysplasies vers le cancer.

Messages pour le sexologue

L'immunité de l'hôte joue un rôle important dans le développement et l'évolution de l'infection à HPV.

Porter une attention particulière aux patient/es séropositif/ves pour HIV ou sous traitement immunosuppresseur.

Encourager l'arrêt du tabagisme et l'utilisation du préservatif pour se protéger des autres IST.

1.4.3. Diagnostic

1.4.3.1. Dépistage : PAP et PCR



Figure 7 : Dr George Papanicolaou célébré par la poste américaine

Dr. George Papanicolaou (fig.7), médecin grec immigré aux USA dans les années 1910 étudiait l'ovulation chez les cochons d'Inde. Il constata que les frottis vaginaux permettait de prédire l'ovulation chez ces petits animaux. Dès les années 1920, il effectua des prélèvements vaginaux chez l'humain – entre autres cobayes, son épouse dévouée Andromache. Il constata que les frottis permettaient de détecter des cellules cancéreuses dans les cas de cancer du col ou du corps de l'utérus. Il publia en 1941 dans l'*American Journal of Obstetric and Gynecology* « The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of uterus ». Dès 1952, des programmes de dépistages ont été mis en place aux USA utilisant la méthode d'analyse des frottis décrite par Papanicolaou : le dépistage du cancer du col de l'utérus était né⁽⁶⁸⁾. Et il s'est rapidement universellement imposé.

Le dépistage du cancer du col par frottis cytologique présente la majorité des critères de l'OMS en faveur d'un dépistage organisé proposés par Wilson et Junger⁽⁴¹⁾ :

- 1) La maladie étudiée doit représenter un problème majeur de santé publique
- 2) L'histoire naturelle de la maladie doit être connue
- 3) Une technique diagnostique doit permettre de visualiser le stade précoce de la maladie
- 4) Les résultats du traitement à un stade précoce doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade avancé
- 5) La sensibilité et la spécificité du test de dépistage doivent être optimales
- 6) Le test de dépistage doit être acceptable pour la population
- 7) Les moyens pour le diagnostic et le traitement des anomalies découvertes dans le cadre du dépistage doivent être acceptables
- 8) Le test de dépistage doit pouvoir être répété à intervalle régulier si nécessaire
- 9) Les nuisances physiques et psychologiques engendrées par le dépistage doivent être inférieures aux bénéfices attendus
- 10) Le coût économique d'un programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus

Preuve de son efficacité, le « Pap-Test » a permis de réduire fortement l'incidence et les conséquences du cancer du col de l'utérus avec une baisse de la mortalité de 18% en 1950 à

2% en 2007 aux USA. En Suisse, l'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué de 28% entre 1980 et 2000, de même que la mortalité avec 190 décès/an en 1980-83 et 88 en 2000-03⁽⁷⁴⁾.

Cependant, les performances du frottis conventionnel ne sont pas optimales pour un test de dépistage, avec une sensibilité de 81% et des taux de faux négatif allant jusqu'à 30%⁽⁹⁵⁾. Les méthodes de « liquid based cytology » (LBC) apparues dans les années 1990 et utilisées largement de nos jours ont une meilleure sensibilité et spécificité que la cytologie traditionnelle, respectivement de 76% et 86%, versus 68% et 79% dans la méta-analyse de Abulafia⁽³⁾.

Actuellement, le dépistage est en pleine évolution avec le développement de techniques moléculaires par Polymerase Chain Reaction (PCR), permettant de détecter l'ADN HPV directement dans le prélèvement effectué sur le col.

Le frottis de dépistage est pathologique dans environ 5-8% des cas. Une évaluation supplémentaire est alors nécessaire afin de préciser le degré de gravité de la lésion : il s'agit de la colposcopie.

1.4.3.2. Colposcopie

Colposcopie vient de « colpos », vagin en grec. Il s'agit donc de l'examen du vagin et, par extension du col et de la vulve. Cet examen complète le statut du col après un frottis anormal. Il permet de déterminer le degré de gravité de la lésion et d'effectuer des biopsies.

L'examen se fait sous colposcope, une sorte de microscope. Il comporte les 3 étapes suivantes :

1. Observation de la vulve, du vagin et du col à l'état natif.
2. Application d'acide acétique sur le col et le vagin : l'acide acétique a la propriété de faire coaguler les protéines. Les lésions dysplasiques sont le siège d'une activité de duplication de l'ADN accrue et contiennent donc une grande quantité de protéines. Elles blanchissent sous l'effet de l'acide acétique.
3. Application de Lugol sur le col et le vagin : le Lugol est un colorant brun foncé à base d'iode et de potassium qui se fixe sur le glycogène des cellules de l'épithélium stratifié du col et du vagin. Une cellule saine est riche en glycogène, contrairement à une cellule dysplasique. Les zones dysplasiques ne se colorent donc pas ou prennent une teinte jaunâtre.

Après cette évaluation, le médecin colposcopiste exprime son impression quant au degré de sévérité de la lésion.

Bien qu'il existe une importante variabilité inter-observateur (concordance d'interprétation de la colposcopie entre des observateurs différents pour le même col de 52.4%) et intra-observateur (concordance d'interprétation de la colposcopie par le même observateur pour le même col à deux moments différents de 66.7%), laissant supposer une faible performance de la colposcopie⁽⁵⁹⁾, sa sensibilité est bonne à 96% selon une méta-analyse de Mitchell⁽⁶⁹⁾. Sa spécificité globale est par contre moins bonne, calculée à 48% dans la même méta-analyse, mais avec un meilleur score (69%) lorsqu'on considère l'identification de lésions de haut grade⁽⁵⁹⁾.

Cela signifie que la colposcopie est un bon examen pour déterminer s'il y a des zones pathologiques sur un col, mais moins performant s'il s'agit de poser un diagnostic précis de la lésion. Différents scores ont été proposés afin d'améliorer encore les performances de la colposcopie, chacun ayant ses avantages et ses désavantages. Il semble cependant que l'acidophilie soit le meilleur marqueur d'une lésion intraépithéliale quelle que soit sa gravité.

La colposcopie permet également de poser un diagnostic histologique par le prélèvement de biopsies et sa sensibilité semble en être améliorée. Pour certains auteurs la colposcopie permet de diminuer le nombre de biopsie en mettant en évidence la zone présentant la lésion la plus grave qui doit être prélevée. Plusieurs études ébranlent ce paradigme et montrent que plus on effectue de biopsies au hasard, plus on améliore le diagnostic. Cela semble particulièrement vrai pour les lésions de haut grade^(30, 79).

Messages pour le sexologue

Le dépistage par cytologie à large échelle a permis de fortement réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus.

La colposcopie a pour but de confirmer ou d'infirmer la suspicion de lésion diagnostiquée par la cytologie.

1.4.4. Prise en charge

1.4.4.1. Dépistage : recommandations actuelles

De nombreuses sociétés d'experts émettent de recommandations basées sur l'évidence pour la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus. Ces recommandations peuvent varier sensiblement d'un pays à l'autre, d'une société à l'autre.

Des changements importants sont survenus dans la prise en charge cette dernière décennie^(63, 72).

Voici les points principaux :

- pas de dépistage chez les femmes de moins de 21 ans
- dépistage par cytologie chaque 3 ans entre 21 et 65 ans
- possibilité d'un dépistage conjoint par cytologie et recherche HPV chaque 5 ans après 30 ans
- arrêt du dépistage chez les femmes de plus de 65 ans sans antécédents de dysplasies et avec un suivi régulier
- arrêt du dépistage si hystérectomie pour des indications bénignes
- cytologie sur LBC.

En Suisse, les recommandations sont fortement inspirées des pratiques nord-américaines⁽⁴⁰⁾. Parmi les différences notables, il faut noter :

- dépistage par cytologie chaque 2 ans avant 30 ans
- dépistage par cytologie chaque 3 ans après 30 ans si 3 cytologies normales de suite
- le dépistage est recommandé jusqu'à 70 ans
- le co-testing par cytologie et recherche HPV n'est pas encore proposé comme dépistage primaire.

Comme mentionné plus haut, le dépistage est en pleine évolution. Alors que le co-testing fait partie de la plupart des recommandations nord-américaines, la Food and Drug Administration (FDA) aux USA vient de reconnaître en 2014 la possibilité de procéder au dépistage par test HPV uniquement, chaque 3 ans et dès l'âge 25 ans. Cette prise de position va certainement encore bouleverser les recommandations et les pratiques en matière de dépistage du cancer du col de l'utérus ces prochaines années⁽¹⁸⁾.

1.4.5. Traitements

Les recommandations actuelles privilégient la surveillance de la majorité des lésions.

Cependant un certain nombre de lésions vont nécessiter une prise en charge supplémentaire, essentiellement chirurgicale pour le col et le vagin, médicale ou chirurgicale pour la vulve.

Ces interventions vont permettre d'empêcher l'évolution d'une lésion précancéreuse vers un cancer en l'excisant. Par contre, elles ne permettent pas de guérir l'infection à HPV. En effet, il n'existe pas à ce jour de traitement éradiquant HPV.

Le choix d'une intervention sur le col dépend de l'âge de la patiente et de la gravité de la lésion. Nous n'entrerons pas dans les détails de ces choix thérapeutiques.

Message pour le sexologue

Le dépistage périodique du cancer du col est toujours recommandé, mais ses modalités et sa fréquence vont certainement être soumises à des modifications ces prochaines années.

1.4.5.1. Conisation et traitement laser

Intervenir au niveau du col consiste à retirer la zone atteinte de dysplasie tout en laissant le col en place. Etant donné la localisation typique des dysplasies à la jonction endo/exocol, et afin de retirer l'ensemble de la lésion, on procède à une « conisation » qui consiste à exciser un cône de tissu autour du canal cervical.

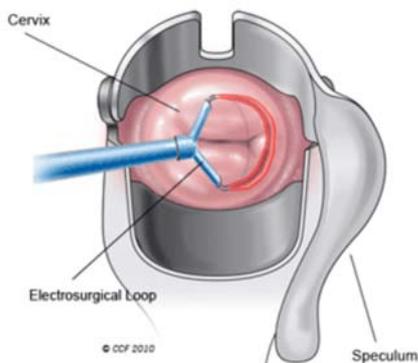


Figure 8: conisation par LEEP

Initialement ce geste s'effectuait au bistouri froid, puis est apparue la technique du Loop Electrochirurgical Excision Procedure (LEEP), aujourd'hui technique de choix permettant avec une anse diathermique de couper et coaguler à la fois (fig.8). Les techniques d'excision ont l'avantage de permettre un diagnostic histologique précis et de déterminer si la lésion a été enlevée dans son intégralité. Ces interventions s'effectuent sous anesthésie locale ou générale.

Le laser est également utilisé pour faire une conisation ou brûler la zone de dysplasie. Cette méthode ne permet par contre pas l'analyse des tissus.

Les résultats des traitements par LEEP sont très bons avec une pièce d'excision qui montre des marges saines dans 83% des cas, des marges douteuses dans 13 %, et seulement 2 % des lésions qui ne sont pas excisées entièrement. Le test HPV est négatif dans 78% des cas 6 mois après l'intervention. Ce qui permet à Duesing *et al.* de conclure que le LEEP est un traitement chirurgical sûr des lésions intraépithéliales du col, entraînant peu de récurrence et une régression de HPV dans la majorité des cas⁽²²⁾ .

Les complications après LEEP sont les saignements peropératoires ou précoces (4%), les saignements tardifs (5%), les infections (4,3%)⁽⁹⁴⁾, les sténoses du col (4,3%)⁽¹⁰⁾. Les LEEP causent globalement légèrement plus de complications (différence non significative) mais moins de sténose du col que le bistouri froid⁽¹⁰⁴⁾.

Il convient également d'évoquer les conséquences possibles de ces traitements sur l'avenir obstétrical. Il est essentiel de mentionner que ces traitements n'ont pas d'impact sur la fertilité.

Les inquiétudes concernent plutôt la capacité à mener à terme une grossesse après traitement. En effet, le col est la partie qui ferme l'utérus permettant de maintenir la grossesse dans la cavité utérine. Il constitue également une barrière contre la flore polybactérienne du vagin protégeant le fœtus contre une infection. On peut donc comprendre qu'une intervention consistant à exciser une partie du col risque d'en modifier la fonction.

Les conséquences des traitements par ablation ont fait l'objet de méta-analyses. Celle de Arbyn *et al.*⁽⁷⁾ publiée en 2008 conclut que la conisation par bistouri froid augmente les risques d'accouchements prématurés avant 34 SA de 2.8 fois (risque relatif 2.78, 95%CI 1.72 à 4.51), et la mortalité périnatale de 2.9 fois (Risque relatif 2.87, 95%CI 1.42 à 5.81). Par contre, les conisations par LEEP n'augmentent quasiment pas ce risque (Risque relatif pour l'accouchement prématuré : 1.20, 95%CI 0,50 à 2,89 ; Risque relatif pour la mortalité périnatale : 1.17, 95%CI 0.74 à 1,87). C'est certainement plutôt la quantité de tissu du col qui est retiré lors de la procédure qui joue un rôle dans le devenir des grossesses futures. Il a été démontré qu'une excision de moins de 1 cm de profond par LEEP a peu de conséquences sur le devenir obstétrical.

1.4.5.2. *Prise en charge des condylomes vulvaires*

Un traitement médicamenteux des condylomes sous forme de crème est disponible depuis les années 2000. Il s'agit de l'imiquimod (AldaraTM), un modulateur de la réponse immunitaire. Il est efficace contre les infections virales sans action directe contre les virus mais par induction de l'interféron alpha et de cytokines, semblable à l'action d'une chimiothérapie⁽¹⁾. La crème est

appliquée en une fine couche sur les condylomes 2 à 3 fois par semaine. La durée minimale du traitement est de 16 semaines et peut être répétée selon l'efficacité. L'application de la crème peut être mal tolérée et engendrer des brûlures de la peau. Néanmoins la réponse chez des sujets sains est satisfaisante avec disparition complète des condylomes.

En cas d'échec ou en cas de condylomatose étendue, le traitement est chirurgical. Par le passé les condylomes étaient excisés au bistouri. Actuellement le traitement chirurgical de choix est le laser qui est moins délabrant. Le laser brûle la lésion et l'épiderme sous-jacent, occasionnant une brûlure du deuxième degré qui cicatrise facilement.

Pour de petites lésions peu nombreuses, on peut appliquer de l'acide trichloroacétique, qui a la propriété de les brûler.

Messages pour le sexologue

Il n'existe aucun traitement pour éradiquer HPV.

On traite les lésions existantes pour les empêcher d'évoluer en cancer.

1.4.6. Vaccination anti-HPV

1.4.6.1. Evidences actuelles sur la vaccination anti-HPV

Comme décrit plus haut, l'immunité de l'hôte joue un rôle primordial dans le développement d'une infection associée à HPV et le développement de lésions dysplasiques. La régression des lésions est accompagnée par une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigées contre certains antigènes du virus, les protéines structurales de HPV comme L1⁽¹⁰⁷⁾. Chaque type de HPV a une protéine L1 propre. Mais après régression de l'infection HPV, le système immunitaire n'est pas assez fortement stimulé pour induire une immunité durable. On estime la durée de l'immunité naturelle à 5-7 ans⁽⁶¹⁾.

On est parvenu à multiplier et à purifier ces particules L1, puis à les assembler en « Virus Like Particles » (VPL). Ce sont des agrégats de L1 mimant HPV mais ne contenant pas d'ADN viral, ils ne sont donc pas infectieux.

Deux types de vaccins préventifs ont été élaborés : l'un dit « quadrivalent », contenant les VPL de HPV 16, 18, 6, 11, et un autre dit « bivalent », contenant les VPL de HPV 16 et 18.

Ces vaccins engendrent une réponse immunitaire plus importante avec des taux d'anticorps « anti-HPV » après vaccination dix fois plus élevés qu'après l'infection naturelle. En l'état actuel des connaissances, la durée d'efficacité du vaccin est attestée au moins pour une durée de 6,4 ans⁽⁷⁷⁾, le taux d'anticorps anti-HPV étant à ce moment-là encore très élevé⁽¹⁵⁾. Mais on suppose une protection à vie sans nécessité de rappel vaccinal, notamment par extrapolation des observations faites pour le vaccin contre l'hépatite B (HBV). Une sorte de mémoire immunitaire assurerait une protection à long terme⁽⁶¹⁾. Pour l'instant, il n'y a pas un seuil d'anticorps minimal déterminé comme étant efficace. Il semble qu'un taux d'anticorps même faible assure une protection à distance de la vaccination.

Il existe aussi une protection croisée pour d'autres types HPV, comme déjà démontré pour HPV 31, 35, 45, proches de HPV 16 et 18⁽¹⁵⁾.

La vaccination nécessite 3 injections dans un intervalle de six mois. Un délai minimal d'un mois entre les deux premières injections et de trois mois entre les deux dernières est recommandé⁽⁷⁴⁾.

Une étude de phase III du vaccin quadrivalent menée en 2002-2003 et publiée en 2007⁽³³⁾ montre, 3 ans après la vaccination :

- une efficacité de 100% dans la réduction des condylomes dus aux HPV 6 et 11
- une efficacité de 100% des VIN et VAIN de degré 2 et 3 dus aux HPV 16, 18, 6 et 11
- une efficacité de 98% pour les CIN de degré 2 et 3 et les adénocarcinomes in situ causés par HPV 16 et 18.

Les Australiens ont été les premiers en 2007 à introduire une vaccination à large échelle par le vaccin quadrivalent chez les femmes entre 12 et 26 ans. Très rapidement, une baisse significative du nombre de condylomes vulvaires a diminué chez les patientes de moins de 26 et chez les hommes hétérosexuels⁽¹⁹⁾. Cinq ans après le début du programme de vaccination, la diminution des condylomes dans la population féminine de moins de 21 ans est de 93% et de 73% chez les femmes entre 21 et 30 ans. On note également une diminution dans la population masculine hétérosexuelle de moins de 30 ans, de 82% avant 21 ans et 51% entre 21 et 30 ans. Au-delà de 30 ans, il n'y a pas d'impact observé pour les deux sexes⁽³²⁾.

L'expérience australienne met également en évidence une diminution CIN 2 et CIN3 de presque 50% chez les patientes de moins de 18 ans ayant reçu 3 doses du vaccin⁽³²⁾. L'impact de la vaccination sur le cancer du col de l'utérus est encore inconnu à cause du peu de recul, le cancer se manifestant en général dans les 10 à 15 ans après l'infection.

La vaccination engendre des effets secondaires considérés mineurs et principalement locaux avec une douleur au site d'injection dans 80% des cas. L'effet systémique le plus fréquent est un état fébrile signalé dans 13% des cas⁽⁷⁴⁾. Cette vaccination présente donc un profil sûr.

La vaccination anti-HPV est une prévention primaire, c'est-à-dire qu'elle a pour objectif d'empêcher l'infection. Pour l'instant, il n'y a pas assez de recul pour affirmer que cette vaccination peut jouer un rôle de prévention secondaire, à savoir empêcher l'évolution de la maladie, voire jouer un rôle thérapeutique. C'est pourquoi le dépistage du cancer du col est toujours fermement recommandé par toutes les sociétés d'experts.

En Suisse, l'OFSP a mis sur pied un programme de vaccination pour les filles en 2008⁽⁷⁴⁾.

Messages pour le sexologue

La vaccination anti-HPV est une prévention primaire. Ce n'est pas un traitement.

La vaccination ne modifie en rien pour l'instant les recommandations de dépistage.

1.4.7. Les femmes homosexuelles sont-elles concernées par HPV?

Les femmes ayant des relations sexuelles avec des femmes (FSF) constituent une population négligée lorsque l'on évoque HPV et le dépistage du cancer du col.

Les FSF elles-mêmes pensent qu'elles sont moins à risque de contracter un HPV, d'autant plus si elles n'ont jamais eu de relation avec un homme. Dans une étude de Marrazzo *et al.* en 2001 à Seattle⁽⁶²⁾, ces FSF ont leur premier frottis du col à un âge plus avancé et moins de frottis que les FSF ayant eu de relations avec des hommes. Les raisons de cette attitude rapportées par l'ensemble des FSF dans cette étude sont en premier lieu l'absence d'assurance médicale, une mauvaise expérience lors d'un précédent dépistage pour un quart d'entre elles et, pour environ une femme sur cinq, la croyance que le dépistage est inutile si on n'a pas de rapport avec des hommes. Dans 10% des cas, cette dernière croyance leur a été transmise par un médecin !

Il est important et urgent de modifier ces croyances et pratiques pour les raisons suivantes :

- environ 80% des FSF ont eu des rapports avec des hommes une fois dans leur vie, et un tiers en ont régulièrement.

- dans l'étude de Marrazzo susmentionnée, des recherches HPV par PCR ont été effectuées chez les participantes et montrent 13% de HPV positif. Le portage est certes moins important chez les FSF n'ayant jamais eu de relations avec des hommes (6% versus 35%), mais il n'est pas négatif. Rappelons qu'il est de 2% chez les patientes vierges. Ces chiffres confirment des données ultérieures : HPV peut se transmettre sexuellement entre femmes.
- Les FSF présentent des facteurs de risque pour l'infection à HPV et le cancer du col⁽⁴³⁾:
 - consommation de tabac plus importante que les hétérosexuelles
 - un tiers a déjà présenté une IST
 - ne pas bénéficier régulièrement d'un dépistage constitue en soi un facteur de risque, les lésions précancéreuses ne sont pas détectées précocement et les cancers sont diagnostiqués plus tardivement.
- La transmission de HPV est possible par voie oro-génitale, digito-génitale et probablement par les sex toys.

Même si des progrès ont déjà été observés en matière de dépistage dans la population FSF aux USA⁽⁸⁰⁾ avec une diminution de FSF n'ayant jamais eu de dépistage passant de 10% à 6% entre 1987 et 1997, un travail de sensibilisation tant auprès des femmes que des professionnels de la santé est nécessaire.

Message pour le sexologue

Les FSF doivent être informées sur leurs risques de transmission du HPV et sur les recommandations de dépistage, même si elles n'ont pas de rapports avec des hommes.

1.5. HOMMES ET HPV

Les données épidémiologiques sont bien connues pour la population féminine mais sont moins précises concernant la population masculine. Le lien entre HPV et le cancer du col de l'utérus, le fait que les femmes bénéficient quasiment de routine d'un dépistage depuis les années 1950 ainsi que les améliorations des techniques de dépistage ont favorisés le recueil de données et les études dans cette population. Chez les hommes, un dépistage systématique n'existe pas. Le prélèvement au niveau génital donne des résultats inconstants car les techniques et sites de prélèvement (prépuce, scrotum, gland, fourreau) ainsi que les populations étudiées ne sont pas standardisés. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) présentent encore une population à part et ne feront pas l'objet de notre discussion.

La plupart des chiffres laissent penser que la prévalence chez les jeunes hommes hétérosexuels est à peu près semblable à celles des jeunes femmes, jusqu'à 73% dans la revue de Dunne *et al.*⁽²⁴⁾, mais en moyenne plus que 20%. Par contre, cette prévalence ne varie que peu avec l'âge et reste élevée^(5, 24). HPV 16 et 6 sont les types les plus fréquemment retrouvés, quel que soit le site de prélèvement.

Les facteurs de risque pour la transmission de HPV sont les mêmes que pour les femmes :

- fortement liés au comportement sexuel (précocité du premier rapport sexuel, corrélation avec le nombre de partenaires sexuelles)
- absence de circoncision
- pas de port systématique du préservatif

Comme chez la femme l'infection est généralement asymptomatique. L'histoire naturelle d'HPV est un peu différente chez les hommes avec une persistance plus longue du HPV (en moyenne 12 mois). Si HPV ne régresse pas, il se manifeste sous forme de condylomes ano-génitaux, hautement infectieux, mais qui régressent spontanément dans 30% des cas.

Il existe également des lésions intraépithéliales et des carcinomes du pénis qui sont en lien avec HPV, mais ces lésions sont extrêmement rares. Le carcinome du pénis représente 0.5% de tous les cancers de l'homme au niveau mondial. La faible prévalence de ces lésions, ainsi que la difficulté à en obtenir un prélèvement représentatif expliquent le manque d'arguments pour un dépistage chez les hommes⁽⁵⁾.

Dernier point, quelle est la place de la vaccination anti-HPV chez les hommes ? Les premières données australiennes après l'introduction de la vaccination chez les femmes seulement ont montré une rapide et significative diminution des condylomes ano-génitaux chez les hommes hétérosexuels aussi. Par ailleurs, dans les études chez les hommes recevant le vaccin HPV quadrivalent, on note une importante efficacité du vaccin contre les lésions précancéreuses anales.

Etendre la vaccination systématique aux jeunes hommes implique une réflexion de santé publique sur les coûts-bénéfices d'un tel programme. A ce jour, les USA, l'Australie, l'Autriche et le Canada ont introduit la vaccination des jeunes hommes⁽⁹³⁾. La Suisse pour l'instant ne recommande pas leur vaccination⁽⁷⁴⁾.

Message pour le sexologue

L'homme peut également être infecté par HPV. Les facteurs de risque sont les mêmes, fortement liés aux comportements sexuels.

2. PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : LES IMPACTS PSYCHOSEXUELS

Bien que peu symptomatique, HPV porte le potentiel de dérégler les cellules au point de les transformer en cancer. Un diagnostic de cancer porte implicitement la notion de mortalité.

HPV se transmet principalement par des contacts peau à peau ou par pénétration. Cela se passe au cœur de la sexualité, de l'intimité, de l'énergie vitale. Même si 80% de la population a une fois été en contact avec lui, ce virus nuance de gris le désir et le plaisir, sème le trouble dans la confiance envers le partenaire.

L'intrusion de ce virus n'est pas anodine : la sexualité porte alors en elle la mort.

Bien que peu symptomatique, HPV peut laisser une marque sur le col que seul le colposcopiste voit, ou se manifester sous la forme de condylomes vulvaires visibles à l'extérieur. La femme prend conscience de la présence de cet hôte indésirable, son image d'elle-même s'en trouve modifiée, potentiellement teintée de sentiments négatifs de honte ou de culpabilité.

Ce chapitre est largement inspiré de la revue de Alessandra Graziottin et Audrey Serafini publiée en 2009⁽³⁷⁾ sur l'impact psychosexuel des lésions dues à HPV chez la femme.

2.1. DIFFICULTÉS DE LA RECHERCHE

La première constatation des auteurs est que la recherche sur les impacts psychologiques et surtout psychosexuels de HPV est limitée, avec des degrés d'évidence variables mais globalement peu élevés. Une seule des études retenues est un essai randomisé contrôlé⁽⁴⁹⁾.

Voici quelques raisons qui rendent les conclusions difficiles en l'état actuel des connaissances dans la littérature dédiée :

- les populations étudiées sont très variées
- les outcomes sont hétéroclites

- la dimension psycho-sexuelle y est souvent étudiée en outcome secondaire
- les moyens d'investigations sont disparates, avec de nombreux questionnaires utilisés qui ne sont pas toujours validés, ou des approches qualitatives.

2.2. IMPACT DU DIAGNOSTIC

Comme décrit dans la section précédente, le diagnostic de lésions associées à HPV reposait depuis les années 1960 sur la cytologie associée à la colposcopie. Avec les développements de techniques moléculaires, il est possible de rechercher spécifiquement HPV et d'en déterminer le type par PCR. Ces évolutions associées au lien fort entre HPV et cancer du col influencent fortement le diagnostic et le suivi des lésions associées à HPV.

2.2.1. Impact global du diagnostic

Un résultat de cytologie pathologique entraîne un stress émotionnel avec de l'anxiété, de l'inquiétude par la projection d'un diagnostic de cancer ou de problèmes de fertilité⁽⁸¹⁾. L'image de soi est habituellement altérée avec des sentiments de honte ou de culpabilité et l'impression d'être « sale »⁽¹⁰¹⁾. De plus, par son caractère sexuellement transmissible HPV a une connotation négative dans la population et stigmatisante pour la femme atteinte. Ce vécu entraîne des séquelles psycho-sociales importantes avec colère, dépression, isolement, honte et culpabilité exprimés par la patiente, comme le rappellent Linnehan *et al.* dans un case report publié en 2000⁽⁵⁴⁾. Finalement, il est démontré que la qualité de vie globale est souvent également altérée⁽²¹⁾.

Lerman *et al.* en 1991 comparent des femmes avec frottis du col normal avec des femmes dont le frottis du col est pathologique. Des dysfonctionnements significativement plus élevés de l'humeur, des activités quotidiennes, du sommeil et une baisse de l'intérêt pour la sexualité sont mis en évidence chez ces dernières⁽⁵²⁾.

Gray *et al.* analysent une population de femmes avec une cytologie du col montrant des lésions LSIL incluses dans un grand essai clinique (TOMBOLA) : un peu plus de la moitié (53%) a un score élevé en terme d'anxiété par rapport à la population générale (16%) au Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁽³⁶⁾.

2.2.2. Le test HPV change-t-il quelque chose ?

McCaffery *et al.*⁽⁶⁵⁾ comparent quatre groupes (cytologie normale et HPV négatif ; cytologie normale et HPV positif ; cytologie pathologique et HPV négatif ; cytologie pathologique et HPV positif) sur les questions d'anxiété, de stress après réception des résultats et de sentiments

par rapport à leur relation à leur partenaire sexuel. Chez les patientes avec cytologie normale le résultat HPV positif engendre significativement plus d'anxiété et de stress, alors que chez les patientes avec cytologie pathologique le résultat du HPV n'entraîne aucune différence. Par contre, les femmes avec HPV positif éprouvent plus facilement des sentiments négatifs par rapport à leurs partenaires sexuels passés ou futurs.

Dans une autre étude Maissi *et al.*⁽⁵⁷⁾ comparent également 4 groupes (cytologie normale ; cytologie pathologique et soit HPV négatif, soit HPV positif, soit HPV inconnu). Les femmes avec cytologie normale ont le degré d'anxiété le plus bas, et celles avec HPV positif le plus haut. Par contre, les femmes avec cytologie pathologique et HPV négatif n'ont pas un score d'anxiété plus bas que les HPV positif.

Dans l'étude qualitative de Waller *et al.*⁽¹⁰⁰⁾ des interviews sont menées auprès de 30 femmes avec cytologie négative dont 21 sont HPV positif. Un contrôle du HPV est prévu à 12 mois. Directement après le premier test, il se dessine trois tendances chez les femmes HPV positif: une absence d'anxiété; une anxiété d'abord marquée qui se dissipe; une anxiété qui persiste jusqu'au contrôle. L'anxiété après le premier résultat est liée aux questions quant à l'origine du HPV, aux implications pour la santé et au manque de connaissances sur HPV. Après un deuxième test HPV positif à 12 mois, l'anxiété est plus marquée et généralisée : peur du cancer, de l'infertilité, sentiment d'être sale, inquiétudes par rapport à la transmission et aux relations sexuelles, pensées négatives par rapport à la sexualité, à la relation avec le partenaire.

Pour finir, dans l'essai clinique randomisé de Kitchener *et al.*⁽⁴⁹⁾, après une cytologie et un test HPV, il n'y pas de différences en terme d'anxiété entre les patientes à qui on annonce un résultat HPV positif et celles à qui on tait ce résultat. Par ailleurs, la satisfaction sexuelle semble être altérée seulement chez les patientes avec une cytologie normale et un HPV positif.

En conclusion, une cytologie pathologique a des conséquences psychologiques en soi. L'ajout de l'information HPV ne semble pas modifier significativement cet impact.

Quant à l'impact sur la sexualité, les données sont maigres. Toutefois le fait de se savoir infectée par HPV semble influencer négativement la sexualité de la patiente. Par contre il n'y a pas de dysfonction sexuelle spécifique identifiée à ce jour.

Message pour le sexologue

Un frottis de dépistage pathologique occasionne un stress émotionnel chez la patiente. La sphère psycho-sociale, l'image de soi, la relation au partenaire et la sexualité peuvent être altérées.

2.2.3. Et qu'en est-il ... des changements dans le dépistage ?

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est en pleine mutation et ce processus n'est pas encore terminé. Pendant plusieurs décennies praticiens comme patientes ont été éduqués à effectuer le fameux contrôle « annuel » du col de l'utérus. Dans certaines régions du monde, on l'appelle même affectueusement le « Papanicolaou ». Comme nous l'avons décrit dans la première section, les recommandations tendent vers un espacement des contrôles chez les femmes n'ayant jamais eu d'antécédent de dysplasie. Actuellement la fréquence est à un frottis chaque 3 ans, mais va probablement s'élargir à chaque 5 ans, s'il est couplé avec une recherche de HPV.

Bien que ces changements se dessinent lentement depuis environ 15 ans, on note une résistance chez les praticiens qui peinent à espacer les contrôles chez les patientes à bas risque⁽¹⁸⁾.

Et qu'en est-il chez les patientes elles-mêmes ? Après des décennies « d'endoctrinement » et de contrôles annuels, comment les convaincre qu'un contrôle tous les 3 voire 5 ans est aussi sûr ? Et que rechercher HPV est tout aussi efficace que le frottis du col ? On peut se demander si ces changements n'engendrent pas aussi une anxiété chez les femmes.

Voici quelques ébauches de réponses dans une étude menée en 2007-08 par McRea *et al.* en Irlande avec des groupes focus de patientes sur les thèmes de HPV, du dépistage classique du cancer du col, et du dépistage par test HPV.

Les connaissances des patientes sur l'infection à HPV sont globalement minces et des informations incomplètes peuvent, à leurs yeux, être la source d'effets psychologiques négatifs, tout comme l'opinion dans la société au sujet d'HPV qu'elles jugent très stigmatisante. Elles sont d'abord choquées d'apprendre la haute prévalence de HPV mais cette information leur permet ensuite de moins envisager HPV comme une « maladie ». Par contre, elles sont inquiétées par le fait qu'il n'y a pas de traitement pour HPV, alors qu'on peut

enlever une lésion du col pour empêcher qu'elle évolue. Elles auraient peur d'être testées positive pour HPV à cause des implications pour leur santé, des sentiments de colère et de méfiance dans leur relation. Elles concluent que rechercher HPV peut engendrer des soucis inutiles, contre lesquels on est impuissant puisqu'il n'y pas de traitement. Elles préfèrent donc avoir un dépistage par cytologie⁽⁶⁶⁾.

Ces résultats laissent entrevoir que la mise en place d'un dépistage efficace par test HPV exclusif sera certainement délicat et nécessitera un enseignement et une information ciblée auprès des femmes.

2.3. IMPACT DE LA COLPOSCOPIE

L'examen colposcopique est proposé à la patiente quand une anomalie est décelée à la cytologie du col ou en cas de condylomes vulvaires. L'inquiétude par rapport à une atteinte à sa santé est probablement déjà présente. C'est aussi un examen inconfortable au cours duquel sont inspectés la vulve, le vagin et le col avec mise en place prolongée d'un spéculum et peut-être des prélèvements de tissus. Ces manipulations peuvent exercer un stress avec un impact sur la qualité de vie et sur la sexualité.

On suspecte donc un impact psychologique et psychosexuel de la colposcopie, mais cette dernière est en général « noyée » dans l'ensemble de la procédure qui va de la découverte de la cytologie pathologique au traitement.

Voici une étude Hellsten *et al.* publiée en 2007 dont le but primaire est de déterminer l'impact psychosexuel à long terme de la colposcopie et des traitements pratiqués s'il y en a eu. Cette étude est intéressante car elle propose un suivi à 6 mois, puis à deux ans chez de patientes ayant bénéficié d'une colposcopie. L'anxiété est évaluée par un questionnaire validé (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) et la sexualité par un questionnaire psychosexuel non validé.

A mentionner qu'il n'y a pas de pertes de patientes entre 6 mois et deux ans. A 6 mois, la fréquence des rapports sexuels, l'intérêt pour la sexualité et l'excitation sexuelle sont significativement diminués chez l'ensemble des patientes. A deux ans persiste une diminution de l'intérêt pour la sexualité. Le nombre de rapports sexuels reste inférieur à celui au moment de la colposcopie, mais cette différence n'est pas significative. Il n'y pas de différence entre celles qui ont subi une intervention et celles qui n'en n'ont pas subi.

Il est intéressant de noter que la baisse d'intérêt pour la sexualité est significativement plus marquée chez les patientes plus âgées (plus de 30 ans versus moins de 30 ans) et chez celles

ayant le même partenaire au fil des deux ans⁽⁴²⁾. La baisse de l'intérêt pour la sexualité et du nombre de rapports sexuels est potentiellement aussi influencé par ces autres facteurs.

Flanagan *et al.* proposent en 2011 le protocole d'une étude de cohorte⁽²⁷⁾ au but similaire. Ses résultats ne sont pas encore connus. L'auteur justifie cette étude par le fait que les études à disposition ne sont pas récentes, impliquent de petites cohortes et ne permettent en général pas de faire la part des choses entre l'impact de la coloscopie et celui du traitement. Le collectif prévu est de 1050 patientes dans le groupe exposé et 1050 dans le groupe contrôle. La fonction sexuelle sera évaluée par le Female Sexual Function Index (FSFI), questionnaire validé et largement utilisé.

Message pour le sexologue

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de déterminer d'impact positif ou négatif de la colposcopie en soi sur la sexualité.

2.4. IMPACT DU TRAITEMENT

La littérature est également pauvre dans l'évaluation de l'impact psychosexuel du traitement. Certains traitements sont longs (imiqimod) ou impliquent une suivi prolongé. Ils pourraient ainsi handicaper la fonction sexuelle en raison de douleurs qu'ils occasionnent ou des modalités du traitement limitant les rapports sexuels. La littérature fournit à ce jour essentiellement des données sur les conséquences des traitements chirurgicaux.

Grazziottin mentionne une étude de 1993 par Filiberti *et al.*⁽²⁶⁾ qui compare des patientes ayant eu un traitement par laser ou par injection d'interféron intramusculaire. Cette dernière procédure n'est plus un traitement de première ligne de nos jours. A l'aide de plusieurs questionnaires (non validés pour l'aspect sexualité) et d'interviews, l'auteur conclut que, quel que soit le traitement, 57% des patientes voient leur sexualité se dégrader, mais qu'il ne semble pas y avoir de conséquences du point de vue émotionnel, social ou sur le plan de la douleur.

Une étude de Serati *et al.*⁽⁸⁷⁾ de 2010 compare la fonction sexuelle par questionnaire validé (FSFI) avant et 6 mois après conisation par LEEP. Il n'y a pas de différence dans le score FSFI avant et après intervention sauf pour le désir dont le score est significativement abaissé à 6 mois. Cette différence n'est pas en lien avec l'âge des patientes.

Grazziotin interroge également le lien entre HPV et dyspareunie. L'infection à HPV en soi n'induit pas de douleurs. Par ailleurs, HPV n'est pas retenu comme facteur déclenchant de vulvodynies, par exemple. Des douleurs peuvent par contre résulter du traitement local, soit par imiqimod, soit par laser. Peut alors se mettre en place le cercle vicieux suivant : la douleur entraîne une contracture défensive du muscle releveur de l'anus ce qui induit une dyspareunie superficielle, puis une inhibition de la lubrification avec sécheresse vaginale et microlésions de la muqueuse, et enfin une inflammation chronique de l'introitus. Cet enchaînement dramatique est heureusement peu fréquent en lien avec HPV, et peut survenir surtout en cas de condylomatose étendue ou lors de traitements à répétition.

Malgré des données encore limitées, le type de traitement semble peu influencer la sexualité des patientes.

Message pour le sexologue

Les traitements sont globalement bien tolérés et ne semblent avoir peu d'influence sur la sexualité. A l'exception des rares situations qui nécessitent des traitements répétés et prolongés.

2.5. IMPACT SUR LA RELATION

Il y a peu d'études qui s'intéressent spécifiquement à l'impact du diagnostic HPV sur le relation entre la patiente diagnostiquée positive et son/sa partenaire. Il s'agit en général d'un aspect évalué parmi plusieurs autres, sans évaluation à long terme, avec un point de vue souvent unilatéral qui est celui de la patiente.

Un diagnostic HPV peut altérer la relation au partenaire par le fait qu'il met en doute la confiance (« d'où vient ce HPV ? »). Le comportement sexuel global est aussi affecté, avec diminution de l'activité sexuelle et de la spontanéité, des évitements, ce qui mène à des incompréhensions, des problèmes de communication et des tensions au sein de la relation⁽⁷³⁾.

Un diagnostic d'IST quel qu'il soit est souvent stigmatisant, portant avec lui des notions de comportements sexuels déviants et entraînant un sentiment de honte. Ce paramètre a un impact important sur le comportement sexuel mais également sur la relation, puisqu'il rend souvent difficile l'annonce du diagnostic au partenaire. Selon la revue de Waller de 2004, environ 50% des patientes concernées par un diagnostic de HPV pensent qu'elles devraient en informer leur partenaire mais seulement 30% le font réellement⁽¹⁰¹⁾.

Message pour le sexologue

La relation avec le/la partenaire souffre d'un diagnostic d'infection HPV du point de vue émotionnel, sexuel et communicationnel.

3. CONCLUSIONS, QUESTIONS EN SUSPENS ET PISTES DE RECHERCHE

Alors que la littérature sur les impacts somatiques de HPV est débordante et permet dans la majorité des domaines d'avancer des évidences, la situation est toute différente lorsqu'on s'intéresse aux impacts (psycho)sexuels. En effet, notre revue de littérature ne permet pas de retenir des évidences solides. Certaines tendances se dessinent, mais elles doivent être précisées et renforcées. De plus, un bon nombre de points d'interrogation persistent.

Voici les réflexions que soulève cette revue de littérature. Et les propositions qu'elle fait germer afin de poursuivre le travail de compréhension, et acquérir de nouvelles connaissances.

- **La recherche sur l'impact sexuel de HPV est encore limitée.**
 - Promouvoir les recherches avec la fonction sexuelle comme premier outcome.
 - Favoriser les études prospectives en sexologie clinique
 - Utiliser des groupes contrôles sans HPV
- **Un outil spécifique, validé et permettant des comparaisons entre les différentes études, comme le FSFI n'a pas encore été utilisé pour évaluer cet impact.**
 - Promouvoir l'utilisation de questionnaires validés pour évaluer la fonction sexuelle.
- **Il n'y a pas d'évidence à ce jour de corrélation entre HPV et une dysfonction sexuelle féminine spécifique.**
 - Promouvoir l'utilisation du FSFI permettrait d'évaluer chaque domaine distinctement.
- **Il y a peu de connaissances des impacts de HPV sur la relation de couple et sur la fonction sexuelle du partenaire.**
 - Promouvoir les recherches au sein du couple et auprès du partenaire.
- **Existe-t-il des facteurs de risque qui permettent de prévoir l'impact d'un diagnostic HPV ?**
 - Inclure les données socio-économiques, les antécédents médico-chirurgicaux et sexuels dans les études.
 - Evaluer en parallèle les domaines psychologiques, avec des outils validés.

- Evaluer la fonction sexuelle avant et après le diagnostic.
- **Y a-t-il des moyens de diminuer l'impact négatif de HPV dans le domaine de la sexualité ?**
 - Evaluer les impacts d'une information ciblée aux patientes, aux partenaires, et plus largement à la société.
 - Evaluer sous quelle forme cette information est la plus efficace (internet ? flyers ? entretiens individualisés ? campagnes nationales?)

DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE

1. INTRODUCTION

Cette deuxième partie est constituée par le protocole de recherche soumis au Comité Cantonal d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (Protocole 433/13). Ce protocole a été accepté le 27 janvier 2014.

Quelques compléments ont été ajoutés afin d'expliquer certains choix méthodologiques.

Cette recherche a pu débuter en février 2014 au sein du département de gynécologie-obstétrique et de génétique (DGOG) du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne, avec l'accord du Pr. P. Hohlfield, médecin-chef du département. La durée prévue de l'étude est de 2 ans.

2. HYPOTHÈSE DE DÉPART

Le diagnostic d'une lésion génitale associée à HPV, virus se transmettant essentiellement par les contacts sexuels a un impact sur la sexualité des patientes concernées.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1. *OBJECTIF PRIMAIRE*

Observer l'impact sur la sexualité féminine d'un diagnostic de lésions liées au HPV à l'aide d'un questionnaire validé, le Female Sexual Function Index (FSFI).

3.2. *OBJECTIF SECONDAIRE*

Etudier la prévalence des dysfonctions sexuelles dans la population des patientes présentant une lésion HPV.

4. CHOIX MÉTHODOLOGIQUES

4.1. PLAN GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE.

Etude prospective comparant la fonction sexuelle d'une population présentant une lésion secondaire à une infection par HPV avec celle d'une population sans lésion :

- Groupe « PAP lésion » : patientes consultant l'unité spécialisée de colposcopie du DGOG du CHUV en raison d'un frottis du col montrant une dysplasie intra-épithéliale ou présentant des condylomes vulvaires.
- Groupe « PAP normal » : patientes consultant en policlinique de gynécologie du DGOG du CHUV pour un contrôle périodique et dont le frottis du col est sans lésion. Groupe contrôle.

4.2. SÉLECTION DES SUJETS

4.2.1. Nombre de patientes souhaitées

Pour calculer le nombre de patientes à inclure dans notre étude, nous nous basons sur l'étude de Cai *et al.*⁽¹⁷⁾. Elle compare la fonction sexuelle de patientes diagnostiquées positives et négatives pour Chlamydia trachomatis (CT) avec le questionnaire FSFI. CT est également une IST asymptomatique. Les scores FSFI des patientes positives et négatives pour CT sont respectivement de 21,3 et 27,1, et cette différence est significative ($p < 0,001$). Nous pouvons alors calculer qu'il faudra 47 patientes par groupe pour un power de 80% et un risque alpha=0,05.

Considérant un taux de réponse probable de 60%, nous devons inclure 78 patientes dans chaque groupe.

4.2.2. Inclusion des sujets

Les critères d'inclusion sont :

- femmes âgées de 21 ans et plus : en effet le dépistage du cancer du col de l'utérus ne s'effectue pas chez les patientes de moins de 21 ans selon les recommandations romandes et internationales actuelles(40, 74).
- non-ménopausées : la ménopause avec les changements hormonaux qui la caractérisent, notamment la carence en estrogènes peut s'accompagner de modifications de la sexualité qui lui sont propres (diminution de la libido, diminution de

la lubrification), indépendamment de tout autre facteur. Cette réalité constituerait un biais important dans l'interprétation des résultats chez les patientes ménopausées.

4.2.3. Facteurs d'exclusion

- Patientes enceintes
- Patientes HIV +
- Patientes avec antécédent connu de dysplasie du col ou condylome vulvaire, ou de cancer du col de l'utérus, documenté ou anamnestique
- Patientes avec antécédents de vulvopathies (vulvo-vestibulite) ou de chirurgie de la vulve
- Patientes bénéficiant d'une médication chronique pouvant influencer de manière importante leur sexualité : antidépresseurs, antipsychotiques, antihypertenseurs
- Patientes ayant une sexothérapie en cours
- Patientes incapables de discernement.

4.2.4. Recrutement des patientes

- « Groupe PAP lésion » : toute patiente bénéficiant pour la 1^{ère} fois d'une consultation spécialisée de colposcopie du DGOG du CHUV, éligible, est recrutée au moment de cette consultation en colposcopie.
- « Groupe PAP normal » : toute patiente bénéficiant d'un frottis cytologique du col de l'utérus en policlinique du DGOG du CHUV, éligible, et dont le résultat est négatif est recrutée au moment où le résultat parvient à l'investigateur principal.

4.3. MÉTHODES D'INVESTIGATIONS

4.3.1. Choix des questionnaires

Il s'agit de trois questionnaires auto-administrés qui seront remplis par la patiente à domicile puis renvoyés au médecin investigateur au moyen d'une enveloppe préaffranchie. Entre 20 à 30 minutes sont nécessaires pour répondre à l'ensemble des questionnaires. Aucun délai de réponse n'est imposé, permettant à chaque patiente un délai de réflexion suffisant. En cas de questions sur l'étude ou de problèmes de traduction, la patiente pourra directement joindre l'investigateur principal ou l'investigateur responsable par téléphone (cf. annexes 1 et 2). Au besoin, un rendez-vous à la Maternité lui sera proposé avec le médecin investigateur et avec une traductrice si nécessaire.

Les questionnaires sont réunis sous forme d'un carnet de format A5, afin de faciliter leur manipulation par les patientes et d'éviter d'en perdre des éléments (Annexe 3).

4.3.1.1. Questionnaire général :

Il permet d'obtenir une anamnèse :

- 1) socio-économique (âge ; nationalité ; niveau d'études),
- 2) sur la santé générale (antécédents médicaux et opératoires, médicaments, tabagisme),
- 3) gynéco-obstétricale (gestité, parité, contraception en cours, antécédents d'IST),
- 4) sexuelle (âge de la sexarche, nombre de partenaires depuis la sexarche et durant le dernier mois)

Il faut compter 5 à 10 minutes pour compléter ce questionnaire.

- Justification du choix du questionnaire : il s'agit d'un questionnaire créé ad hoc pour l'étude afin d'obtenir un certains nombres d'informations pertinentes dans le cadre de l'étude. Il permet de s'assurer une fois encore que les critères d'inclusion sont bien remplis et ceux d'exclusion respectés.

4.3.1.2. Index de la fonction sexuelle féminine (FSFI) :

Ce questionnaire est un instrument validé créé en 2000 par Rosen pour l'évaluation de la fonction sexuelle féminine^(67, 82). Il consiste en 19 questions explorant les six dimensions suivantes de la sexualité : désir, excitation, lubrification, orgasme, satisfaction et douleur. Les résultats vont de 2 à 36, les scores élevés représentant une activité ou une satisfaction sexuelle élevée et les scores bas suggérant une activité sexuelle faible ou des difficultés. Une dysfonction sexuelle sévère a été définie pour un score <26⁽¹⁰²⁾. Cet outil permet également de définir quels domaines de la fonction sexuel sont les plus affectés, chaque domaine étant évalué et scoré séparément.

Il faut compter 10 à 15 minutes pour le compléter.

- Justification du choix du questionnaire :
 - Ce questionnaire est validé, dans différentes communautés^(84-85, 88-89, 96-97) et dans plusieurs langues.
 - Ce questionnaire est largement utilisé depuis sa validation dans de nombreuses études en gynécologie^(9, 16, 106), obstétrique⁽⁸⁾, oncologie^(44, 53, 92), traumatologie^(14, 64), hypertension^(20, 47), dermatologie⁽²⁵⁾, HIV⁽²⁸⁾, pharmacologie⁽⁹⁰⁾, et urologie⁽³⁵⁾.

- Ce questionnaire a déjà été utilisé dans plusieurs de nos précédentes études^(11, 13, 76).
- Ce questionnaire offre l'avantage d'évaluer chaque composante de la fonction sexuelle séparément.
- Il n'y a à ce jour pas d'études évaluant l'impact d'une lésion à HPV sur la sexualité avec un questionnaire validé de ce genre.
- Graziottin⁽³⁷⁾ propose dans sa revue d'utiliser le FSFI pour la recherche future dans le domaine HPV et sexualité.
- Nous utilisons une traduction du FSFI en français par Dr. Bianchi-Demicheli, qu'il a lui-même largement utilisée dans sa pratique et dans ses recherches depuis plus de 10 ans^(13, 76).

4.3.1.3. HADS (*Hospital anxiety and depression scale*)

Afin de déterminer si le score FSFI a pu être modifié par un état psychique altéré et de lever ainsi un biais d'interprétation, nous proposons d'associer le questionnaire HADS à l'ensemble de l'évaluation.

Il s'agit d'un questionnaire diagnostique validé dans plusieurs langues dont le français⁽⁵¹⁾ pour identifier une symptomatologie anxio-dépressive et en évaluer la sévérité. Il consiste en 14 items, 7 pour évaluer la dépression et 7 pour évaluer l'anxiété.

Ce score a déjà été utilisé conjointement à l'évaluation de la sphère sexuelle dans la plupart des domaines de la gynécologie-obstétrique^(50, 98), en oncologie^(56, 83), en cardiologie⁽⁴⁸⁾, en infectiologie⁽⁴⁶⁾ et en neurologie⁽⁶⁰⁾.

Il faut compter 5 à 10 minutes pour le compléter.

- Justification du choix du questionnaire

- Ce questionnaire est validé.
- Ce questionnaire a été utilisé dans plusieurs études évaluant la fonction sexuelle, dont deux études sur HPV et sexualité mentionnées dans la section précédente^(27, 36).
- Ce questionnaire comporte peu d'items et est réputé facile d'utilisation par le patient.

4.3.2. Distribution des questionnaires

- « Groupe PAP lésion » : chaque patiente présentant un nouveau diagnostic de lésion associée à HPV ainsi que les critères d'inclusion reçoit en consultation de colposcopie la lettre d'information (cf. Annexe 1). Un mois après cette consultation elle reçoit à domicile un livret contenant une nouvelle fois la lettre d'information, accompagnée des trois questionnaires susmentionnés (cf. Annexe 3) et d'une enveloppe-réponse préaffranchie. La patiente pourra ainsi choisir de participer ou non à l'étude et ce de manière anonyme.

Le retour du questionnaire fera office de consentement.

- « Groupe PAP normal » : chaque patiente présentant les critères d'inclusion lors d'un contrôle périodique en polyclinique reçoit en fin de consultation une lettre d'information (cf. Annexe 2). Si son résultat de frottis cervical est normal, un courrier d'information lui sera envoyé, comme cela se fait de routine. Un mois après réception des résultats, elle reçoit à domicile un livret contenant une nouvelle fois la lettre d'information, accompagnée des trois questionnaires susmentionnés (cf. Annexe 3) et d'une enveloppe-réponse préaffranchie. La patiente pourra ainsi choisir de participer ou non à l'étude et ce de manière anonyme.

Le retour du questionnaire fera office de consentement.

4.3.3. Interprétation des questionnaires

Les questionnaires seront adressés directement au médecin-investigateur qui calculera les scores et relèvera de manière toujours anonyme les résultats dans un tableau Excel.

4.3.3.1. Interprétation du FSFI :

FSFI consiste en 19 questions explorant 6 dimensions de la sexualité (désir, excitation, lubrification, orgasme, satisfaction et douleur)⁽⁸²⁾. Les scores varient de 2 à 36, les plus élevés représentant une activité ou une satisfaction sexuelle élevée et les scores bas suggérant une activité sexuelle faible ou des difficultés. Une dysfonction sexuelle sévère a été définie pour un score <26⁽⁶⁷⁾.

4.3.3.2. Interprétation du HADS :

Ce questionnaire consiste en 14 items, 7 pour évaluer la dépression et 7 pour évaluer l'anxiété. Le score global varie entre 0 et 42, un score élevé correspondant à une symptomatologie plus sévère. Un score supérieur à 10 correspond à un trouble dépressif ou anxieux avéré. Un score de 8 à 10 fait suspecter des troubles dépressifs ou anxieux⁽¹⁰⁵⁾.

4.3.3.3 Analyse statistique

L'analyse statistique envisagée ayant déjà été prédéfinie, nous souhaitons la présenter.

4.3.3.3.1 Statistiques descriptives et vérification de la comparabilité des groupes.

Pour chacun des items du questionnaire général, nous allons présenter une valeur de description générale (moyenne, médiane ou proportion) ainsi qu'une valeur de dispersion (DS, range, intervalle de confiance). Ces valeurs seront choisies en fonction de la distribution des données. Nous dresserons ainsi un portrait général de notre échantillon et nous assurerons de la comparabilité des groupes (cf. table 1).

4.3.3.3.2 Statistiques analytiques

Pour répondre à la question principale, nous allons comparer les scores des FSFI des deux groupes.

Une première analyse comparera les moyennes et les DS (t-test de student) dans chacun des groupes si la distribution des résultats est normale. En cas de distribution non normale nous comparerons les médianes et le range (Test de Mann et Whitney).

Une seconde analyse sera catégorielle et tiendra compte du cutt off à 26. Nous comparerons les proportions de résultats pathologiques dans chacun des groupes (test du chi² ou test de Fisher selon les résultats) (cf. table 2).

Une analyse plus détaillée comparera les groupes en fonction des 6 différents domaines explorés par le FSFI dans le but de savoir si un des secteurs explorés est plus affecté que les autres dans cette situation particulière.

L'analyse des scores HADS nous permettra d'identifier les patientes souffrant de troubles anxieux et/ou dépressif. Compte tenu de l'impact de ce type de troubles sur la sexualité, nous vérifierons la permanence des résultats avant et après exclusion des patientes concernées. Nous pourrions ainsi évaluer l'incidence de cette symptomatologie dans notre échantillon et tempérer notre analyse du FSFI en fonction (cf. table 3).

	Général		PAP lésion		PAP normal		comparaison
	Moy/med	range	Moy/med	range	Moy/med	range	des groupes
Age							t-test / Mann-Whitney
Origine							
<i>Suisse</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Non Suisse</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Formation							
<i>Ecole</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Apprentissage</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Uni / HES</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Activité							
<i>travail</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Chômage</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>AI</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Fumeuse	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Pathologie							
<i>Dépression</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Diabète</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>HTA</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Ca gynéco</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>médication chronique</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Antécédent de grossesse							
<i>gestité</i>	Moy/med	range	Moy/med	range	Moy/med	range	t-test / Mann-Whitney
<i>parité</i>	Moy/med	range	Moy/med	range	Moy/med	range	t-test / Mann-Whitney
Contraception							
<i>DIU sans hormone</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>DIU hormonal</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Contraception</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>contraception locale</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>implant</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>injection trimestrielle</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>stérilisation</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Antécédent d'IST							
<i>Chlamydiae</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Gonorrhée</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Syphilis</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>Herpès</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>vaccin HPV</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Activité sexuelle							
<i>âge premier RS</i>	Moy/med	range	Moy/med	range	Moy/med	range	t-test / Mann-Whitney
<i>nbre partenaire</i>							
<i>1</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>2 à 5</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>plus de 5</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>nbre partenaire récent</i>							
<i>1</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>2 à 5</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
<i>plus de 5</i>	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher

Table 1 : statistique descriptive, comparabilité des groupes

	Général		PAP lésion		PAP normal		comparaison des groupes
FSFI Moyen							
Général	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Désir	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Excitation	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Lubrification	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Orgasme	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Satisfaction	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Douleur	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
FSFI anormal							
Général	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Désir	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Excitation	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Lubrification	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Orgasme	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Satisfaction	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Douleur	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
HADS moyen							
Général	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Anxiété	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
Dépression	Moy	range	Moy	range	Moy	range	t-test
HADS anormal							
Général	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Anxiété	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Dépression	%	IC	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher

Table 2 : résultats des comparaisons des moyennes des groupes puis de l'incidence des résultats pathologiques dans les groupes.

	PAP lésion		PAP normal		comparaison des groupes
FSFI Moyen					
Général	Moy	range	Moy	range	t-test
Désir	Moy	range	Moy	range	t-test
Excitation	Moy	range	Moy	range	t-test
Lubrification	Moy	range	Moy	range	t-test
Orgasme	Moy	range	Moy	range	t-test
Satisfaction	Moy	range	Moy	range	t-test
Douleur	Moy	range	Moy	range	t-test
FSFI anormal					
Général	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Désir	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Excitation	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Lubrification	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Orgasme	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Satisfaction	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher
Douleur	%	IC	%	IC	chi2 / Fisher

Table 3 : résultats des comparaisons des moyennes des groupes puis de l'incidence des résultats pathologiques dans les groupes, après exclusion des patientes avec résultats HADS pathologiques.

5. RÉSULTATS

Le recrutement a débuté le 20 février 2014. Nous avons envoyé les questionnaires à 50 patientes éligibles. Neuf d'entre d'elles nous les ont retournés (18%).

L'effectif est pour l'instant insuffisant pour des résultats préliminaires.

Le recrutement se poursuit au sein du DGOG.

CONCLUSION

L'exploration de l'impact de HPV et ses lésions sur la sexualité est loin d'être terminée. Au contraire, ce travail a mis en évidence que les terrains de recherche et les espaces d'investigations sont encore vastes.

Le premier pas pour moi dans cette exploration a été la création de ce protocole. L'étude est en cours, il faut maintenant obtenir les données qui me permettront de contribuer à une meilleure connaissance de la sexualité féminine.

Parallèlement à ces découvertes je m'applique à utiliser autant que possible les connaissances acquises durant le certificat de sexologie clinique auprès de mes patientes. L'art de la clinique sexologique est encore plein de secrets mais l'opportunité d'une pratique régulière et encadrée est là. Et je m'en réjouis également.

J'ai reçu énormément de soutien pour la création de ce protocole et la rédaction de mon mémoire. Je tiens à remercier Drs Jacot-Guillarmod et Bianchi-Demicheli, mes co-directeurs, ainsi que Dr David Baud pour les conseils techniques et Karine Lepigeon, sage-femme formée en recherche clinique. Je les remercie toutes et tous pour les mille coups de main qu'il serait trop long de lister mais bien nécessaires quand on crée son premier protocole de recherche. Tous ont fait preuve d'un énorme enthousiasme pour mon projet.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
2. www.nobelprize.org.
3. Abulafia O, Pezzullo JC and Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecologic oncology*. 2003; 90: 137-44.
4. Adams AK, Wise-Draper TM and Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers*. 2014; 6: 1793-820.
5. Anic GM and Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Preventive medicine*. 2011; 53 Suppl 1: S36-41.
6. Apgar B. BG, Spitzer M. *Colposcopy, 2nd Edition, Principles and Practice*. Saunders, 2008, p.560.
7. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Bmj*. 2008; 337: a1284.
8. Aslan G, Aslan D, Kizilyar A, Ispahi C and Esen A. A prospective analysis of sexual functions during pregnancy. *International journal of impotence research*. 2005; 17: 154-7.
9. Azar M, Noohi S, Radfar S and Radfar MH. Sexual function in women after surgery for pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008; 19: 53-7.
10. Baldauf JJ, Dreyfus M, Wertz JP, Cuenin C, Ritter J and Philippe E. [Consequences and treatment of cervical stenoses after laser conization or loop electrosurgical excision]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 1997; 26: 64-70.
11. Baud D, Meyer S, Vial Y, Hohlfeld P and Achtari C. Pelvic floor dysfunction 6 years post-anal sphincter tear at the time of vaginal delivery. *International urogynecology journal*. 2011; 22: 1127-34.
12. Bejarano PA, Boutros M and Berho M. Anal squamous intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology clinics of North America*. 2013; 42: 893-912.
13. Bianchi-Demicheli F and Ortigue S. Mental representation of subjective pleasure of partnered experiences in women's brain conveyed through event-related fMRI. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2009; 15: CR545-50.
14. Black PC, Miller EA, Porter JR and Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *The Journal of urology*. 2006; 175: 2140-4; discussion 4.
15. Bonanni P, Boccalini S and Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 1: A46-53.

16. Bradford A and Meston C. Sexual outcomes and satisfaction with hysterectomy: influence of patient education. *The journal of sexual medicine*. 2007; 4: 106-14.
17. Cai T, Mondaini N, Migno S, et al. Genital Chlamydia trachomatis infection is related to poor sexual quality of life in young sexually active women. *The journal of sexual medicine*. 2011; 8: 1131-7.
18. Dinkelspiel H and Kinney W. State of the science: cervical cancer screening in transition. *Gynecologic oncology*. 2014; 133: 389-93.
19. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *The Lancet Infectious diseases*. 2011; 11: 39-44.
20. Doumas M, Tsiodras S, Tsakiris A, et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *Journal of hypertension*. 2006; 24: 2387-92.
21. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psycho-oncology*. 2012; 21: 1071-81.
22. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012; 286: 1549-54.
23. Dunne EF and Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006; 43: 624-9.
24. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE and Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *The Journal of infectious diseases*. 2006; 194: 1044-57.
25. Ergun M, Turel Ermertcan A, Ozturkcan S, Temeltas G, Deveci A and Dinc G. Sexual dysfunction in patients with chronic hand eczema in the Turkish population. *The journal of sexual medicine*. 2007; 4: 1684-90.
26. Filiberti A, Tamburini M, Stefanon B, et al. Psychological aspects of genital human papillomavirus infection: a preliminary report. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 1993; 14: 145-52.
27. Flanagan SM, Wilson S, Luesley D, Damery SL and Greenfield SM. Adverse outcomes after colposcopy. *BMC women's health*. 2011; 11: 2.
28. Florence E, Schrooten W, Dreezen C, et al. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS care*. 2004; 16: 550-7.
29. Freitas AC, Mariz FC, Silva MA and Jesus AL. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 56: 1451-6.
30. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 108: 264-72.
31. Gallay C. ML. HPV contamination of gynecological equipment. *In press*. 2014.

32. Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clinical therapeutics*. 2014; 36: 17-23.
33. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1928-43.
34. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O and Quereux C. [How did I contract human Papillomavirus (HPV)?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2010; 38: 199-204.
35. Giuliano F. [Questionnaires in sexual medicine]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2013; 23: 811-21.
36. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *British journal of cancer*. 2006; 94: 1253-62.
37. Graziottin A and Serafini A. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. *The journal of sexual medicine*. 2009; 6: 633-45.
38. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British journal of cancer*. 2003; 88: 1713-20.
39. GRSSGO. Référentiel pour la prise en charge des cancers gynécologiques. http://www.grssgo.ch/fileadmin/files/Prise_en_ch_cancers_gyn.pdf: GRSSGO.
40. GRSSGO. Référentiels pour la prise en charge des pathologies cervicales. GRSSGO ed. <http://www.grssgo.ch/submenu/referentiels.html>
41. Guessous I, Cornuz J, Gaspoz JM and Paccaud F. [Screening: principles and methods]. *Revue médicale suisse*. 2010; 6: 1390-4.
42. Hellsten C, Lindqvist PG and Sjostrom K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: a 2-year follow up. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008; 115: 205-11.
43. Henderson HJ. Why lesbians should be encouraged to have regular cervical screening. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2009; 35: 49-52.
44. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Annals of surgery*. 2005; 242: 212-23.
45. Hohlfeld P. *Le Livre de l'Interne Obstetrique* Lavoisier, 2011, p.462.
46. Ivanova EL, Hart TA, Wagner AC, Aljasseem K and Loutfy MR. Correlates of anxiety in women living with HIV of reproductive age. *AIDS and behavior*. 2012; 16: 2181-91.
47. Kaya C, Yilmaz G, Nurkalem Z, Ilktac A and Karaman MI. Sexual function in women with coronary artery disease: a preliminary study. *International journal of impotence research*. 2007; 19: 326-9.

48. Kazemi-Saleh D, Pishgoo B, Farrokhi F, Fotros A and Assari S. Sexual function and psychological status among males and females with ischemic heart disease. *The journal of sexual medicine*. 2008; 5: 2330-7.
49. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M and Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008; 18: 743-8.
50. Lara LA, Montenegro ML, Franco MM, Abreu DC, Rosa e Silva AC and Ferreira CH. Is the sexual satisfaction of postmenopausal women enhanced by physical exercise and pelvic floor muscle training? *The journal of sexual medicine*. 2012; 9: 218-23.
51. Lepine JP, Godchau M, Brun P and Lemperiere T. [Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service]. *Annales medico-psychologiques*. 1985; 143: 175-89.
52. Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S and Smith D. Adverse psychological consequences of positive cytologic cervical screening. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991; 165: 658-62.
53. Likes WM, Stegbauer C, Hathaway D, Brown C and Tillmanns T. Use of the female sexual function index in women with vulvar intraepithelial neoplasia. *Journal of sex & marital therapy*. 2006; 32: 255-66.
54. Linnehan MJ and Groce NE. Counseling and educational interventions for women with genital human papillomavirus infection. *AIDS patient care and STDs*. 2000; 14: 439-45.
55. Louvain Ucd. Initiation à la virologie. http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/pdf/chap5_5.pdf: Université catholique de Louvain.
56. Mahapatro F and Parkar SR. A comparative study of coping skills and body image: Mastectomized vs. lumpectomized patients with breast carcinoma. *Indian journal of psychiatry*. 2005; 47: 198-204.
57. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R and Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *British journal of cancer*. 2005; 92: 990-4.
58. Manhart LE and Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*. 2002; 29: 725-35.
59. Marchetta J. DP. *La colposcopie*. Masson, 2012, p.184.
60. Marconi A, Meloni G, Fossati F, et al. Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2012; 13: 452-8.
61. Mariani L and Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *Journal of translational medicine*. 2010; 8: 105.

62. Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM and Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *American journal of public health*. 2001; 91: 947-52.
63. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 121: 829-46.
64. Matzaroglou C, Assimakopoulos K, Panagiotopoulos E, Kasimatis G, Dimakopoulos P and Lambiris E. Sexual function in females with severe cervical spinal cord injuries: a controlled study with the Female Sexual Function Index. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 2005; 28: 375-7.
65. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A and Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2004; 111: 1437-43.
66. McRae J, Martin C, O'Leary J, Sharp L and Irish Cervical Screening Research C. "If you can't treat HPV, why test for it?" Women's attitudes to the changing face of cervical cancer prevention: a focus group study. *BMC women's health*. 2014; 14: 64.
67. Meston CM and Derogatis LR. Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2002; 28 Suppl 1: 155-64.
68. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000; 90: 135-8.
69. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB and Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 1998; 91: 626-31.
70. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2005; 37: S3-9.
71. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*. 2001; 285: 2995-3002.
72. Moyer VA and Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012; 156: 880-91, W312.
73. Newton DC and McCabe MP. Sexually transmitted infections: impact on individuals and their relationships. *Journal of health psychology*. 2008; 13: 864-9.
74. OFSP. Recommendations de vaccination HPV. 2008.
75. OFSP. Vaccination contre le cancer du col de l'utérus. Présentation pour les médecins. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/03853/index.html>: OFSP, 2012.

76. Otero M, Boulvain M, Bianchi-Demicheli F, et al. Women's health 18 years after rupture of the anal sphincter during childbirth: II. Urinary incontinence, sexual function, and physical and mental health. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 1260-5.
77. Paolini F and Venuti A. Further good news from prophylactic human papillomavirus vaccines: long-term duration of immunity. *Women's health*. 2010; 6: 361-3.
78. Perie S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B and Lacau St Guily J. [Epidemiology and anatomy of head and neck cancers]. *Bulletin du cancer*. 2014; 101: 404-10.
79. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X and Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *Journal of lower genital tract disease*. 2011; 15: 180-8.
80. Roberts SJ and Sorensen L. Health related behaviors and cancer screening of lesbians: results from the Boston Lesbian Health Project. *Women & health*. 1999; 28: 1-12.
81. Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002; 109: 364-8.
82. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000; 26: 191-208.
83. Saevarsdottir T, Fridriksdottir N and Gunnarsdottir S. Quality of life and symptoms of anxiety and depression of patients receiving cancer chemotherapy: longitudinal study. *Cancer nursing*. 2010; 33: E1-E10.
84. Safarinejad MR. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *International journal of impotence research*. 2006; 18: 382-95.
85. Sand M and Fisher WA. Women's endorsement of models of female sexual response: the nurses' sexuality study. *The journal of sexual medicine*. 2007; 4: 708-19.
86. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989; 161: 55-9.
87. Serati M, Salvatore S, Cattoni E, et al. The impact of the loop electrosurgical excisional procedure for cervical intraepithelial lesions on female sexual function. *The journal of sexual medicine*. 2010; 7: 2267-72.
88. Shindel AW, Ferguson GG, Nelson CJ and Brandes SB. The sexual lives of medical students: a single institution survey. *The journal of sexual medicine*. 2008; 5: 796-803.
89. Sidi H, Abdullah N, Puteh SE and Midin M. The Female Sexual Function Index (FSFI): validation of the Malay version. *The journal of sexual medicine*. 2007; 4: 1642-54.
90. Skrzypulec V and Drosdzol A. Evaluation of the quality of life and sexual functioning of women using a 30-microg ethinyloestradiol and 3-mg drospirenone combined oral contraceptive. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 2008; 13: 49-57.
91. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 1159-67.

92. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *The breast journal*. 2005; 11: 440-7.
93. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014; 10.
94. Sutthichon P and Kietpeerakool C. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: a review of 857 consecutive cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2009; 10: 351-4.
95. Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2013; 56: 3-9.
96. ter Kuile MM, Brauer M and Laan E. The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *Journal of sex & marital therapy*. 2006; 32: 289-304.
97. Tracy JK and Junginger J. Correlates of lesbian sexual functioning. *Journal of women's health*. 2007; 16: 499-509.
98. van Bussel JC, Spitz B and Demyttenaere K. Depressive symptomatology in pregnant and postpartum women. An exploratory study of the role of maternal antenatal orientations. *Archives of women's mental health*. 2009; 12: 155-66.
99. Vessey M and Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013; 88: 678-83.
100. Waller J, McCaffery K, Kitchener H, Nazroo J and Wardle J. Women's experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: a qualitative study. *Psycho-oncology*. 2007; 16: 196-204.
101. Waller J, McCaffery KJ, Forrest S and Wardle J. Human papillomavirus and cervical cancer: issues for biobehavioral and psychosocial research. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2004; 27: 68-79.
102. Wiegel M, Meston C and Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *Journal of sex & marital therapy*. 2005; 31: 1-20.
103. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *The Journal of infectious diseases*. 2005; 191: 731-8.
104. Zeng SY, Liang MR, Li LY and Wu YY. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia. *European journal of gynaecological oncology*. 2012; 33: 257-60.
105. Zigmond AS and Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67: 361-70.
106. Zucchi A, Costantini E, Mearini L, Fioretti F, Bini V and Porena M. Female sexual dysfunction in urogenital prolapse surgery: colposacropexy vs. hysterocolposacropexy. *The journal of sexual medicine*. 2008; 5: 139-45.
107. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews Cancer*. 2002; 2: 342-50.

ANNEXES

1. FEUILLE D'INFORMATION GROUPE "PAP LÉSION"
2. FEUILLE D'INFORMATION GROUPE "PAP NORMAL"
3. LIVRET D'ETUDE