

Article original

Sérotypes de Papillomavirus Humain à Haut Risque chez les Patientes Séropositives au VIH Présentant des Lésions Intra Épithéliales Cervicales

Serotypes of high risk human papilloma virus among HIV infected women with cervical intra epithelial lesions

Kabeyene Okono C¹, Bongning Descartes¹, Mendimi Nkodo MJ¹, Sando Z¹,
Doh Anderson², Fewou Amadou¹, Essame Oyono JL¹

¹ Département des Sciences Morphologiques et d'Anatomie Pathologique – Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I

² Département de Gynécologie et Obstétrique – Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé

Auteur Correspondant: Dr Kabeyene Okono C : Email : kabeyenea@yahoo.fr

ABSTRACT

INTRODUCTION. Many studies have showed a high risk of HPV persistence and the development of cervical cancer among immuno deficient patients. In the aim to determine serotypes of human papilloma virus (HPV) of high risk among HIV infected women with cervical intra epithelial lesions, we conducted a prospective and analytic the study at Medical Diagnostic center and in Centre Pasteur of Yaoundé.

METHODOLOGY. We carried out a prospective and analytic study which took 9 months. The study included 112 HIV sexually active infected women. Data of interest were the type of cervical epithelial lesions and its grade and risk factors.

RESULTS. The average age was 38,5 years. 66% of the smear tests were inflammatory and 21% were dysplastic.

71% of the dysplastic lesions were of high grade. In this high grade group, the HPV testing was always negative. The only significant risk factor was the low CD4 count.

CONCLUSION. In Cameroonian HIV infected women, high grade intra epithelial lesions are associated with HPV serotypes that are not highly aggressive, and that therefore can be missed by the ABOOT test.

KEYWORDS : HIV, HPV serotypes, immunosuppression and cervical lésions

INTRODUCTION

Le cancer du col est un cancer dont l'incidence varie selon les pays. En France et dans les pays développés son incidence continue de diminuer régulièrement depuis 30 ans de 50 à 80%, diminution liée à l'amélioration des conditions d'hygiène, au dépistage basé sur les frottis, et une meilleure prise en charge thérapeutique. Dans les pays en voie de développement, il constitue un véritable problème de santé publique où tous les facteurs de risque se

RÉSUMÉ

INTRODUCTION. De nombreuses études ont montré un risque élevé de persistance du HPV et de développement du cancer du col chez les patientes immunodéprimées

Dans le but de déterminer les Sérotypes HPV à haut risque parmi les femmes séropositives au HIV ayant des lésions intra épithéliales, nous avons entrepris une étude prospective et analytique au laboratoire Médical center et au Centre Pasteur de Yaoundé.

MÉTHODOLOGIE. Il s'agit d'une étude prospective et analytique qui s'est étalée sur 9 mois. Nous avons inclus 112 patientes séropositives, actives sexuellement. Les variables étudiées étaient le type de lésion et le grade ainsi que les facteurs de risques.

RÉSULTATS. L'âge moyen des patientes était de 38,5 ans. 66% des frottis étaient inflammatoires (66%) et 21% étaient dysplasiques. Chez les 21 patientes ayant une dysplasie cervicale, 15 (71%) présentaient une dysplasie de haut grade H-SIL. Dans ce groupe, le test HPV a été constamment négatif, et le seul facteur de risque significatif était le taux bas de CD4.

CONCLUSION. Chez les patientes HIV positives, les lésions de haut grade sont dues à des Sérotypes HPV peu agressifs, donc non visualisés par le test ABOOTT qui ne détecte que les Sérotypes à haut risque.

MOTS CLÉS : HIV, sérotypes HPV, immunosuppression, lésions cervicales

trouvent cumulés : précocité des rapports sexuels, absence politique de dépistage, fréquence élevée de maladies sexuellement transmissibles, multiplicité de partenaires sexuels. Dans de nombreux pays de l'Afrique subsaharienne, il constitue plus de 30% des cancers féminins(1)

La genèse de ce cancer passe par les lésions précancéreuses appelées dysplasies cervicales. Des études ont démontré que l'infection par un certain

type de papillomavirus humain (HPV) est un facteur nécessaire à la survenue des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus. En effet plus de 100 types de HPV ont été identifiés, et environ 20 sous types à haut risque sont associés aux lésions précancéreuses et au cancer du col de l'utérus. (2). Des facteurs de risque augmentent à la fois la persistance du HPV et le risque de développer un cancer invasif du col de l'utérus, comme l'immunosuppression de toutes les origines, y compris le virus de l'immunodéficience humaine, la cigarette, la coïnfection avec d'autres infections sexuellement transmissibles, la parité, l'utilisation des contraceptifs oraux prolongés. Le cancer invasif du col de l'utérus est environ trois fois plus élevé chez les femmes VIH-positives que chez celles VIH-négatives à New-York (3). Il y a très peu de donnée sur la prévalence de l'infection à HPV chez les femmes VIH positives présentant les lésions cervicales au Cameroun. Une estimation de cette prévalence pourrait contribuer à l'amélioration la prise en charge des femmes séropositives compte tenu du fait qu'elles seraient plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'infection à HPV à haut risque chez les femmes ayant des lésions intra épithéliales parmi les femmes séropositives.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective analytique qui s'étalait sur une période de 9 mois allant de Janvier à Septembre 2014. Le recrutement des patientes, les prélèvements sanguins et cervicaux pour les analyses cytologiques, les tests de dépistage du VIH et les analyses cytologiques étaient réalisés au laboratoire Medical Diagnostic Center (MDC), un laboratoire de recherche privé de la ville de Yaoundé. Les prélèvements cervicaux destinés au génotypage du HPV (c'est à dire présentant des lésions intra épithéliales) et les tests de génotypage du HPV ont été réalisés au Centre Pasteur du Cameroun. Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif chez toutes les femmes qui répondaient à nos critères d'inclusion : toutes les femmes séropositives consentantes et sexuellement actives. Nous avons exclu de notre étude les enceintes et les femmes ayant subi une hystérectomie totale.

Après avoir soumis ces femmes à un questionnaire portant sur le profil socio démographique, les antécédents gynéco-obstétriques et reproductifs, nous procédions à la réalisation d'un frottis cervico vaginal. Ce dernier était pratiqué selon la méthode de Papanicolaou et analysé par un anatomopathologiste. Les patientes présentant des lésions intra épithéliales étaient rappelées pour un second prélèvement en vue

d'une détection des HPV. Le test utilisé était le test ABOOTT qui ne détecte que les Sérotypes à haut risque.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 112 femmes avec les extrêmes d'âge allant de 19 à 79 ans, la moyenne d'âge était de $38,5 \pm 9,91$ ans. 71,43% des participantes avait un âge compris entre 25 et 44 ans.

TABLEAU I : DISTRIBUTION DE L'ÂGE DES ÂGES CHEZ LES PATIENTS SÉROPOSITIVES

Tranches d'âges	Effectif	Fréquence
14-24 ans	5	4,46%
25-34 ans	36	39,29%
35-44 ans	44	32,14%
45-54 ans	19	16,96%
55-79 ans	08	7,14%

80,36% des patientes étaient sous traitement ARV. 82 (73,21%) avaient un taux de CD4 supérieur à 350/mm³

Parmi les 112 frottis réalisés, on avait 74 cas de frottis inflammatoires (66,07%), 21 cas de dysplasies cervicales (18,75%) et 17 cas de frottis normaux soit 15,18%.

Chez les 21 patientes ayant une dysplasie cervicale, 06 (28,57%) présentaient une dysplasie cervicale de bas grade L-SIL, 15 (71,43%) présentaient une dysplasie de haut grade H-SIL.

Parmi les 21 femmes éligibles pour le test de dépistage HPV, seules 17 se sont présentées. Chez les 17 femmes ayant une dysplasie cervicale et soumises à la détection des HPV HR, 10 (58,82%) ont été testé positif et 07(41,18%) négatif à ce dernier test.

Nous n'avons trouvé aucun HPV 16 ou HPV 18 chez des femmes testées positive au HPV HR. 70% des femmes testées positives possédaient les H-SIL contre 85,71% chez les femmes testées négatives.

Parmi les femmes porteuses de L-SIL, 75% ont été testées positives au HPV. À l'opposé, dans le pool de femmes porteuses de H-SIL, 53,85% ont été testées positives au test de détection de HPV. Le taux de femmes célibataire était plus important chez les femmes HPV+. Mais la différence n'était pas statistiquement significative.

TABLEAU II : ASSOCIATION ENTRE LE TEST HPV ET LE STATUT MATRIMONIAL

Statut matrimonial	HPV+ (n=10)	HPV- (n=7)	Total (n=17)	P value
Célibataire	6(60%)	2(28,6%)	8(47,5%)	0,54
Mariée	1(10%)	2(28,6%)	4(23,5%)	
Divorcée /veuve	3(30%)	3(42,9%)	6(35,2%)	

Le niveau scolaire secondaire était le plus représenté globalement le la différence n'était pas statistiquement significative.

TABLEAU III : ASSOCIATION ENTRE LE TEST HPV ET LE NIVEAU SCOLAIRE

Niveau scolaire	HPV+ (n=10)	HPV- (n=7)	Total (n=17)	P value
Primaire	3(30%)	2(28,6%)	5(29,4%)	0,81
Secondaire	6(60%)	3(42,9%)	9(52,9%)	
Universitaire	1(10%)	2(28,6%)	3(17,6%)	

30% des femmes HPV+ avaient eu leur premier rapport sexuel avant 15 ans contre 14,29% chez les femmes HPV-.

Au total, seul un taux de CD4 < 350 cellules/mm³ constituait un facteur significativement associé à la présence des HPV HR.

TABLEAU IV : ASSOCIATION ENTRE LE TEST HPV ET LES AUTRES FACTEURS DE RISQUE (ÂGE DU 1^{ER} RAPPORT ET TAUX DE CD4)

Variable	HPV+ (N=10)	HPV (N=7)	Total N=17	P
Age au premier rapport sexuel				
< 15 ans	3(30%)	1(14,29%)	4(23,53%)	0,07
15-19 ans	7(70%)	3(42,86%)	10(58,82%)	
20 ans et +	00	3(42,86%)	3(17,6%)	
Compte de CD4				
< 350	9(90%)	2(28,6%)	11(64,7%)	0,035
> 350	1(10%)	5(71,5%)	5(35,3%)	

DISCUSSION

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus ayant des sérotypes à haut risque responsables des cancers du col. Du fait de l'immunosuppression due au VIH des sérotypes peu agressifs peuvent se révéler tout aussi virulents. Au terme de cette étude il ressort que les âges de nos patientes variaient de 19 à 79 ans avec un âge moyen a 38,5 ans et la tranche d'âge la plus représentée est la tranche d'âge de 25 a 44 ans soit 71,43% .La tranche d'âge la plus représentée peut s'expliquer par le fait que c'est un âge ou les femmes sont le plus sexuellement actives. Ces résultats sont presque similaires aux caractéristiques obtenues par Atashili *et al* (.5)

La plupart des participantes (80,36%) étaient sous traitement ARV et avaient un taux de CD4 supérieur à 350. Cette valeur est un peu plus élevée que celles

qu'on retrouve dans la plupart des études (6) Ceci pourrait se justifier par le fait que, nos patientes HIV positives étaient déjà pour la plupart suivies a MDC et de plus le gouvernement camerounais assure le traitement gratuit de tous les patients séropositifs des un taux de CD4 inférieur a 350. Les résultats de nos frottis étaient dominés par les lésions inflammatoires, puis les lésions dysplasiques et enfin les normaux. Ceci corrobore l'étude réalisé par Koffi *et al* (7 ok) à Bangui qui montrait une prédominance des lésions inflammatoires chez les sujets séropositifs et négatifs. Egalement, dans la population générale Camerounaise, les études effectuées par Kegoum *et al*(8) avaient révélé des résultats similaires. La prévalence des dysplasies cervicales dans notre population était de 18,75%. Elle est supérieure à celle retrouvée par Tebeu *et al* (9) dans la population générale Camerounaise, qui est de 3.9%, et supérieure à celle retrouvée dans la région du centre qui est de 5.01%. Ceci cadre avec les affirmations selon lesquelles le VIH constitue un facteur de risque des dysplasies cervicales. Peu d'études ont été réalisées visant à déterminer la prévalence des dysplasies cervicales. Juluis Atashili *et al* en 2008 (6) dans 3 hôpitaux du Cameroun chez des patientes qui étaient à leur première année de traitement, avaient retrouvé une prévalence de 43,5% de dysplasies cervicales. Cette prévalence supérieure à la nôtre pourrait s'expliquer par le fait que le taux médian de CD4 dans cette population était bas par rapport à celui retrouvé dans notre population (179 vs 500,5 cellules/mm³). En effet, des études ont montré que l'immunosuppression est associée à l'augmentation de la réplication et de la persistance du HPV et par conséquent de l'incidence des dysplasies cervicales Firnhaber *et al* en Afrique du Sud avaient trouvé une prévalence supérieure à celle retrouvée dans notre population(10). Par ailleurs, les études réalisées au Nigéria par Anorlu *et al* à Lagos(11) ont reporté des prévalences inférieures à la nôtre (respectivement 10.9%)

Dans notre étude, on avait une prédominance des lésions intra épithéliales de haut-grade. Ceci cadre avec l'étude de Motgomo *et al*(12)qui montrait une prédominance des lésions de haut grade chez les femmes infectées par le VIH à Douala. Nous avons noté une prévalence de HPV dans notre étude de 58,82% dans les lésions intra épithéliales. Cette basse prévalence pourrait être le reflet que le test ABOOTT utilise ne détecte que les HPV à haut risque et compte tenu de l'immunosuppression relative lie au VIH, ces patientes pourraient développer des lésions de haut grade avec des HPV a bas risque non détectés par le test ABOOTT.

Parmi les femmes testées pour le HPV,70% des Patientes HPV+ avaient des lésions de haut grade et

85% des patientes HPV négatif avaient des lésions de haut grade. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que chez les patients immuno déprimés les sérotypes peu virulents (HPV négatifs au test ABBOTT) se révèlent redoutables compte tenu de l'immunodépression de la patiente. En effet, des études ont montré que l'immunodépression est associée à l'augmentation de la réplication et de la persistance du HPV et par conséquent de l'incidence des dysplasies cervicales(5)-

Dans notre étude, un taux de $CD4 < 350$ cellules/mm³ constituait un facteur associé à la présence des HPV HR. Ceci confirme les résultats de Zhang *et al.*(13) en Chine . Cette relation pourrait s'expliquer par le fait que le VIH, par le biais de l'immunodépression, était associé à une réplication et une persistance accrues du HPV.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'usage des contraceptifs hormonaux et la présence des HPV HR. Ceci est en accord avec les résultats retrouvés par Firnhaber *et al* (10). Par ailleurs des études ont montré que la contraception hormonale facilite l'expression des gènes du HPV au niveau du col, et favorise la persistance de ce virus (3). Nous n'avons pas également trouvé d'association entre l'utilisation du préservatif, les rapports sexuels précoces et la présence des HPV HR. Cet état de chose est certainement lie à la faiblesse de notre échantillon.

CONCLUSION

Notre étude visait à déterminer l'épidémiologie du HPV chez les femmes VIH positives présentant les lésions cervicales. Elle a permis de déterminer la fréquence des lésions précancéreuse cervicales chez les femmes séropositives, qui est de 18,75%. 71,43% présentaient une dysplasie de haut grade H-SIL. Chez les femmes ayant une dysplasie cervicale et soumises à la détection des HPV HR, 58,82% ont été testé positif.

Parmi les femmes testes pour le HPV,70% des Patientes HPV+ avaient des lésions de haut grade et 85% des patientes HPV négatif avaient des lésions de haut grade. Le taux de $CD4 < 350$ cellules/mm³ était le seul facteur associé à l'infection à HPV HR.

Au vu de nos résultats et des données de la littérature, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux chercheurs :

De mener des études semblables dans d'autres régions du Cameroun afin que la connaissance des

génotypes vaccinaux du HPV dans notre pays soit connue ;

D'orienter ce type d'étude sur les cancers spécifiquement afin que soit connue l'implication effective des génotypes vaccinaux dans la survenue des cancers.

RÉFÉRENCES

- 1-Nicolas Duport: données épidémiologiques sur le cancer du col de l'uterus-Etat des connaissances-Actualisation 2008;Institut de veille sanitaire
- 2-Liaw KL HA.A prospective study of human papilloma virus(HPV) type 16 DNA polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types; J infect Dis 2001;185-
- 3-Six C, Heard, Bergeron C, Orth G, Povera JD et al. comparative prevalence, incidence, and short term prognosis of cervical squamous intra epithelial lesions among HIV positive and HIV negative women. Aids lond engl 1998; 12(9) 1047-56
- 4-National institute statistics (NIS) and ORC Macro. Cameroon demographic and Health survey (2004) Calverton Maryland USA: NIS and ORC Macro
- 5.-Atashili J, Adimora AA, Ndumbe PM, Ikomey GM, Rinas AC, Myers E, et al. High prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions in women on antiretroviral therapy in Cameroon: is targeted screening feasible? Cancer Epidemiol. 2012; 36(3):263-9.
- 6.-Suhasini M, Reddy T R. Cellular Proteins and HIV-1 Rev Function. Current HIV Research. 2009;7 (1), 91-100 91
- 7-Nkegoum B, Belley priso, Mbakop, Gwet Bell E ;Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise; aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas :Gynécologie Obstétrique et fertilité 2001 ;29(1) 15-20
- 8-Tebeu PM, Sando Z, Sama DA. Prevalence and Geographical Distribution of Precancerous Lesions of the Uterine Cervix in Cameroon. Journal of cytology histology. 2013.
- 9-Firnhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. Cancer Causes Control CCC. 2010; 21(3):433-43.
- 10-Anorlu R I, Adult Karem T B,Abudu OO, Oyekan TO: Cervical cytology in urban population in Lagos; Nigeria Journal of Obstetrics and Gynecology 2003 Vol 23;No 3 P285-288
- 11-Mogtomo ml, Malieugoue Il, Djiengang c, Wankam m, Moune a, Ngane an: incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. Infect agent cancer 2009;4:9
- 12-Zhang HY, Tiggelaar SM, Sahasrabudde VV, Smith JS, Jiang CQ, Mei RB et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan province, China: a pilot study. Asian Pacific J Cancer Prev, 2012;13, 91-96.