Revues générales
Cancérologie

# Les nouvelles stratégies de dépistage des lésions cervicales utérines à HPV

**RÉSUMÉ : Le cancer du col utérin est un cancer parfaitement évitable grâce à la prévention primaire par la vaccination et accessible à la prévention secondaire par le dépistage. De nombreux cas sont cependant diagnostiqués chaque année malgré un dépistage actuellement basé sur la cytologie. Les cas qui échappent à ce dépistage sont dus, d'une part, à une couverture insuffisante de la population et, d'autre part, à une sélection pas assez pertinente des frottis suspects de bas grade à adresser d'emblée en colposcopie.**
**Pour mieux cibler les frottis de bas grade pouvant déjà cacher un CIN2+, différentes études ont été réalisées. Le triage de ces frottis par l'utilisation des biomarqueurs P16 et Ki-67 est une possibilité, mais surtout l'apport du test HPV (*Human papillomavirus*) avec un génotypage 16/18 en dépistage primaire permet de référer en colposcopie des patientes qui ne l'auraient pas été par le dépistage cytologique actuel.**

→ **C. CARPENTIER**
Centre hospitalier,
MARNE-LA-VALLÉE.
Cabinet libéral,
THORIGNY-SUR-MARNE.

Actuellement, le dépistage recommandé par la Haute Autorité de santé (HAS) repose sur un frottis cervical tous les 3 ans, de 25 à 65 ans, après deux frottis consécutifs normaux à 1 an d'intervalle. Bien que le cancer du col ait reculé à la septième place des cancers en France, 3 500 cas annuels échappent à un dépistage cytologique optimal.

De nouvelles stratégies sont souhaitables pour mieux sélectionner les patientes à haut risque, les adresser de suite en colposcopie et donc diagnostiquer plus tôt les lésions précancéreuses que sont les CIN2+. Pour cela il faut référer en colposcopie de façon pertinente des patientes qui, par le dépistage actuel, ne l'auraient pas été, et référer en colposcopie plus tôt certaines atypies mineures du frottis.

Le cancer du col utérin, cancer viro-induit, est dû à la persistance de l'infection à HPV ; il semble donc logique d'inclure la notion de présence virale et de persistance virale dans les algorithmes du dépistage

## La clinique restera indispensable

Quel que soit l'algorithme choisi pour le dépistage, la clinique garde toute son importance pour référer en colposcopie des patientes présentant des métrorragies post-coïtales répétées ou un col macroscopiquement suspect. De même, en fonction du dossier clinique, il est nécessaire de sélectionner une population à risque nécessitant des contrôles plus fréquents ou un algorithme différent. Cette population à risque regroupe essentiellement les patientes immunodéprimées VIH positives ou transplantées (surtout en cas de greffon rénal) ainsi que les patientes ayant un antécédent de CIN2+.

## Dépistage cytologique primaire

### 1. Les difficultés du dépistage

Le dépistage cytologique est facile et efficace mais, sans dépistage organisé, il ne couvre que 55 à 60 % des femmes.

# REVUES GÉNÉRALES
## Cancérologie

### POINTS FORTS

- Les frottis ASC-US et LIEBG P16+ et Ki-67+ méritent une colposcopie d'emblée.
- Une patiente de plus de 30 ans, HPV 16 et/ou 18 positifs, a un risque accru de CIN2+, et doit bénéficier d'une colposcopie même sur FCU normal.
- Les frottis avec des atypies mineures HPV 16 et/ou 18 positifs sont des indications de colposcopie.
- Les frottis normaux ou avec atypies mineures, mais non 16 et non 18, nécessitent un co-test à 1 an.

De plus, 27 % des cancers surviennent chez des femmes ayant eu un suivi cytologique optimal. Les frottis suspects de haut grade (AGC [anomalies glandulaires], LIEHG [présence d'une lésion malpighienne de haut grade], ASC-H [présence d'atypies ne permettant pas d'exclure la présence d'une lésion intraépithéliale de haut grade]) posent peu de problèmes car référés d'emblée en colposcopie. La gestion des frottis présentant des atypies mineures comme les ASC-US (présence d'atypies cellulaires malpighiennes dont la signification n'est pas déterminée) et LIEBG (présence d'une lésion malpighienne de bas grade) est plus délicate. Le moment de les adresser en colposcopie est plus aléatoire, et pourtant 4 à 8 % des ASC-US cachent un CIN2+ et 20 % des LIEBG cachent un CIN2+.

### 2. Triage des ASC-US et LIEBG par les biomarqueurs P16 et Ki-67

Le triage des frottis ASC-US par le test HPV est pertinent, car 50 % de ces frottis sont HPV négatif. C'est la seule utilisation du test HPV recommandée par l'HAS. Le triage par le test HPV pour les frottis LIEBG est inefficace, car il y a une grande prévalence de l'infection à HPV sur ces frottis, sauf aux alentours de la cinquantaine.

Un triage des frottis LIEBG et ASC-US a été proposé par l'utilisation des biomarqueurs P16 et Ki-67. La protéine P16 est induite dans les cellules basales par l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 lors de l'infection à HPV, et la Ki-67 est une protéine nucléaire présente dans les cellules en prolifération. En faisant conjointement une recherche de P16 et Ki-67, on peut sélectionner des frottis LIEBG ou ASC-US P16+ et Ki-67+ à référer en colposcopie. De plus, différentes études ont montré que ces résultats n'étaient pas influencés par l'âge [1]. La détection conjointe p16/Ki-67 pour le dépistage des CIN2+ a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 82 % [2].

## Utilisation du test HPV en dépistage primaire

### 1. HPV : facteur de risque indispensable à la carcinogenèse cervicale

L'HPV est un facteur de risque indispensable à la carcinogenèse cervicale mais non suffisant ; d'autres cofacteurs, encore mal identifiés, sont nécessaires. Les HPV retrouvés dans les cancers invasifs sont par fréquence décroissante les types 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58, 35 [3]. Les infections à HPV vont souvent guérir spontanément avec le temps en 1 à 3 ans. Cette notion de durée pose problème dans la surveillance, et doit être intégrée dans les algorithmes de dépistage.

L'utilisation du test HPV en dépistage est actuellement hors recommandations de l'HAS, mais la valeur prédictive négative du test HPV proche de 98 % en fait un atout incontournable pour la sélection des patientes à risque. Les tests HPV utilisés doivent avoir une sensibilité et spécificité clinique satisfaisantes pour la détection des CIN2+. La plupart des tests détectent l'ADN viral (génome viral), d'autres tests l'ARN viral (ARN codant les oncogènes viraux E6 et E7). La spécificité pour la détection des CIN2+ est supérieure pour les tests détectant l'ARN. L'utilisation de nouveaux tests permettant un génotypage partiel 16/18 permet encore plus d'affiner une population à haut risque.

### 2. Risque de CIN2+ en fonction du portage viral et du génotype

Le risque de CIN2+ est de 17 % en cas d'HPV 16+, de 13 % en cas d'HPV 18+ et un risque très faible de 3 % en cas d'HPV+ non 16 non 18 [4]. Si une population à haut risque de CIN2+ est ciblée par un test HPV 16 et/ou 18 positifs, la grande fréquence du portage HPV avant 30 ans n'en fait pas un test pertinent avant cet âge.

### 3. Test HPV en dépistage primaire

Chez les femmes de plus de 30 ans, le test HPV peut être utilisé en dépistage primaire, soit seul et le frottis réalisé en deuxième déclic en cas de test HPV positif, soit frottis et test HPV sont pratiqués conjointement ; dans les deux cas, on aboutit aux même possibilités cliniques. L'étude AHENA a montré l'intérêt de la détection des génotypes 16 et 18 par comparaison à la cytologie et à un test HPV cocktail [5]. Si on intègre un triage secondaire par génotypage 16/18, on sélectionne des patientes méritant une colposcopie qui ne l'auraient pas été par la simple cytologie, voire par un HPV cocktail. Il s'agit des frottis normaux (***fig. 1***), ou des frottis présentant des atypies

mineures (maximum LIEBG) HPV 16/18 positifs (***fig. 2 et 3***).

En cas de frottis normal ou avec des atypies mineures HPV positif, mais non 16 non 18, un co-test (FCU [frottis cervicaux utérin] et test HPV) à 12 mois est recommandé. Si le co-test est positif (frottis et/ou test HPV positif), une colposcopie est nécessaire. Les indications de colposcopie sont résumées dans la ***figure 4***. Par conséquence, cet algorithme permet également d'alléger la surveillance des patientes HPV négatif/cytologie normale en renouvelant un co-test 3 à 5 ans plus tard.

## Intérêt du test HPV dans quelques cas particuliers

### 1. Dépistage après 65 ans ?

L'HAS recommande l'arrêt des frottis à 65 ans après 3 FCU normaux réalisés à une périodicité de 3 ans, le dernier datant de moins de 5 ans. Les patientes faisant partie d'une population à risque doivent garder une surveillance. Mais ne risquons-nous pas d'exclure du dépistage des patientes HPV 16/18 positives, donc à risque ? Selon une étude écossaise chez des femmes de plus de 50 ans, le génotypage 16/18 est nécessaire pour sélectionner une population méritant de poursuivre un dépistage [6].

### 2. Surveillance post-thérapeutique des CIN2+

Ces patientes ont un risque 4 à 5 fois plus élevé de cancer invasif, quel que soit l'état des marges de résection. Seule la persistance d'une lésion résiduelle de haut grade ou une récidive CIN2+ nécessitera une reprise chirurgicale. Un contrôle 3 à 6 mois après traitement est nécessaire, contrôle par un co-test frottis et test HPV selon les recommandations du CNGOF (Collège national

**Fig. 1 :** Patiente de 36 ans, FCU négative, HPV18, CIN3.

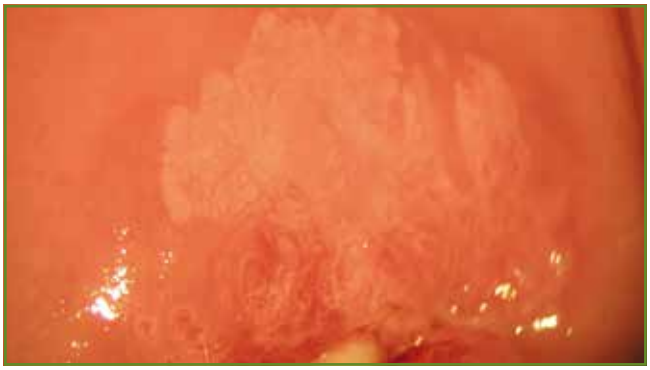

**Fig. 2 :** Patiente de 31 ans, ASC-US, HPV16, CIN3.

**Fig. 3 :** Patiente de 46 ans, LIEBG, HPV16, CIN2.

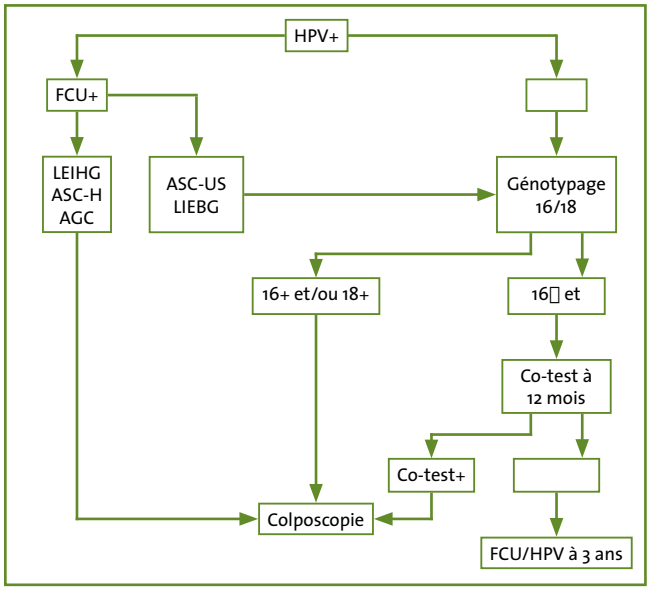


**Fig. 4 :** Algorithme de prise en charge des femmes de plus de 30 ans, HPV positives [8].

des gynécologues et obstétriciens français) [7]. La colposcopie est indiquée en cas soit de frottis anormal, soit de test HPV positif. Si les deux sont négatifs, la surveillance se poursuivra par frottis annuel.

### 3. Peut-on améliorer la prise en charge des FCU AGC ?

Les frottis AGC peuvent être le signe d'appel de pathologies glandulaires indépendantes de l'HPV (endomètre, trompe, ovaire, côlon, etc.). Un test HPV positif oriente vers une localisation cervicale, mais ne dispense ni de la colposcopie en cas de négativité ni d'un bilan échographique et endométrial

## Perspectives

Les perspectives pour améliorer le dépistage passeront probablement par un dépistage organisé afin d'assurer une couverture large de la population. Des algorithmes basés sur des tests cytologiques et virologiques, de façon concomitante ou secondaire, aidés d'un génotypage 16/18, permettront de mieux cibler les indications de colposcopie immédiate. Un algorithme spécifique pour les femmes déjà traitées pour un CIN2+ sera également souhaitable. L'arrivée de femmes vaccinées modifiera encore les algorithmes et le choix des tests de l'infection à HPV.

### Bibliographie

1. Dento K, Bergeron C, Klement P *et al*. European CINtec cytology study group. The sensitivity and specificity of p16 cytology versus HPV testing for detecting high-grade cervicaldisease in the triage of ASC-US and LSIL. Pap cytology results. *Am J Clin Pathol*, 2010;134:12-21
2. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S *et al*. Triaging Papcytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*, 2011;121:505-509
3. Wheeler CM. HPV genotypes implications for worldwide cervical cancer screening and vaccination. *Lancet Oncol*, 2010;11:1013-1014
4. Khan MJ, Castle PE, Lorinez At *et al*. The elevated 10-years eisk of cervical precancer and cancer in women with HPV type 1- or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:1072-1079
5. Cox Jt, Castle PE, Behrens CM *et al*. Athena HPV Study Group, Comparaison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATENA HPV study. *Am J Obset Gynecol*, 2013;208:184.
6. Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rational-for stopping cervicalscreening in women over 50. *BMJ*, 1993;306:967-971.
7. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P *et al*. Clinical utility of HPV/DNA detection;triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. *Gynecol Oncol*, 2005;99:S7-S11.
8. Carcopino X. CNGOF 2011;775.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.