

Stratégies de dépistage du cancer du col utérin basées sur l'HPV. Connaissances nouvelles

J. MONSONEGO
(Paris)

Résumé

Des preuves robustes soutiennent de nouvelles stratégies de prévention du cancer du col utérin basée sur la détection de l'infection persistante à papillomavirus (HPV), l'agent causal de la maladie. La première exposition à l'HPV est le plus souvent bénigne et passagère alors que l'infection persistante à un des douze HPV à risque explique la presque totalité de ces cancers. De fait, la détection des HPV à risque prédit le risque de précancers, les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de haut grade, plus tôt et plus longtemps que la cytologie de dépistage. Aussi l'absence instantanée d'HPV confère une assurance proche de 100 % de l'absence de lésions précurseurs (alors que la seule cytologie n'oriente qu'à moins de 60 %) et garantit une quasi-protection de l'absence de CIN HG sur une période prolongée, permettant d'espacer en toute sécurité l'intervalle du dépistage à 5 ans. Le dépistage HPV basé sur les tests cocktail diminue sa spécificité et augmente le nombre de colposcopies. De nouvelles stratégies permettent d'améliorer sensiblement cette spécificité sans atténuer la sensibilité. Parmi elles on notera l'orientation vers le dépistage viral après 30 ans, l'utilisation des tests ARN, les tests de génotypage

Institut du col - 174 rue de Courcelles - 75017 Paris

Correspondance : jmonsonego@wanadoo.fr

identifiant en particulier les types 16, 18 et les 10 ou 12 autres types à HR. Le dépistage cyto-virologique (co-test) est adopté aux États-Unis. Une nouvelle orientation de dépistage exclusivement virale suggère la possibilité de trier les HPV positifs par la cytologie ou le génotypage, améliorant ainsi la spécificité de ce dépistage.

Mots clés : test HPV, dépistage, CIN, frottis, cancer du col de l'utérus

Déclaration publique d'intérêt

J. Monsonego a été consulté par Gen-Probe Inc. pour coordonner l'étude Fase et pour sa participation au groupe de travail de Roche Diagnostics et de Sanofi Pasteur MSD.

INTRODUCTION

En France, chaque année on estime à 3 000 nouveaux cas le nombre de cancers invasifs du col de l'utérus et 1 000 femmes décèdent de la maladie. Dix-sept millions cinq cent mille femmes de 25 à 65 ans sont concernées par le dépistage. Près de 6 millions de frottis cervico-utérins (FCU) sont réalisés chaque année. Les coûts médicaux directs de dépistage et de prise en charge du cancer du col de l'utérus sont évalués à 332 millions d'euros dont 225 millions d'euros pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. La couverture au dépistage est sous-optimale puisque plus de 50 % des femmes ne sont pas ou sont trop peu dépistées alors qu'environ 40 % des femmes dépistées le sont trop fréquemment. Seulement 10 % des femmes bénéficient d'un dépistage dans l'intervalle recommandé [1].

I. LE FROTTIS DE DÉPISTAGE

En moyenne, 60 à 65 % des cancers invasifs sont diagnostiqués chez des femmes qui n'ont pas réalisé de frottis ou qui l'ont réalisé dans un délai supérieur à 3 ans, ce qui pose la question de l'amélioration de la couverture au dépistage. Cependant 30 % des cancers invasifs sont diagnostiqués chez des femmes ayant bénéficié d'un frottis à intervalles réguliers [2]. Autrement dit, leur frottis est revenu « normal » à l'instant « t » alors qu'elles étaient déjà porteuses d'une pathologie sous-jacente. C'est la sensibilité du test qui est imparfaite : le frottis n'a de sens que s'il est assez fréquent pour pouvoir rattraper un faux négatif à un stade encore favorable. Affirmer qu'en améliorant la participation au dépistage des lésions précancéreuses on réglerait le problème, c'est méconnaître l'échec des pays comme l'Angleterre où le programme est parfaitement organisé : malgré une participation proche de 85 %, l'incidence du cancer du col reste proche de la nôtre, autour de 7 à 8 pour cent mille.

II. LE TEST HPV ET DÉPISTAGE PRIMAIRE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Depuis plus de 10 ans, les essais randomisés incluant des cohortes gigantesques nous ont appris 3 choses :

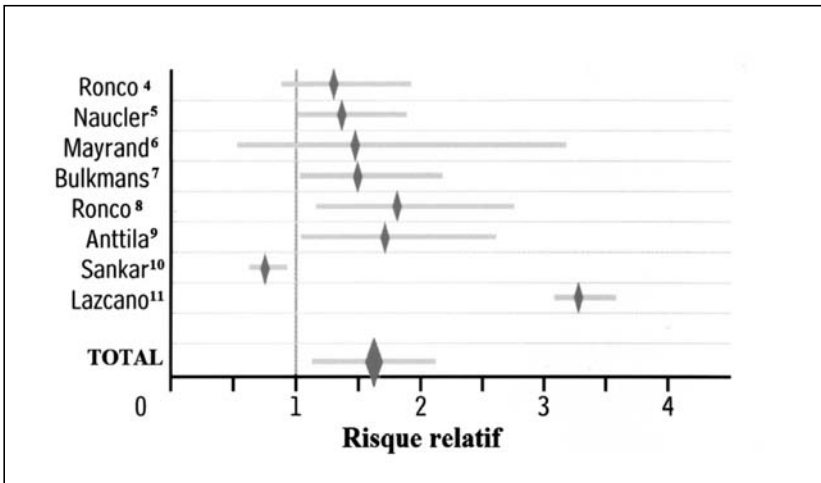
1) pour les lésions de haut grade, la sensibilité d'un test combiné frottis + test HPV est d'environ 30 à 35 % supérieure à celle du frottis seul. En revanche, la sensibilité du test HPV seul est pratiquement équivalente à celle d'un test combiné suggérant une évolution vers cette stratégie plus économique [3]. La compilation des 7 essais randomisés disponibles [4-11] indique que le risque relatif pour la détection des CIN2/3 avec un test ADN HPV à la première visite est de 1,6 comparé à la cytologie seule, signifiant que le test HPV détecte instantanément 60 % de plus de CIN de haut grade (CIN HG) comparé à la cytologie (Figure 1). De fait la protection significative attribuée à cet outil de dépistage vis-à-vis des CIN3 et du cancer invasif est un des arguments puissants à sa mise en œuvre ;

2) lors du suivi longitudinal de cohortes [12], le taux de lésions précancéreuses à 6 ans reste proche de zéro (0,25 pour dix mille) dans les groupes HPV négatifs au départ alors qu'il est 4 fois plus élevé dans les groupes frottis négatif au départ. En pratique, un test HPV négatif

offre une garantie de protection contre les CIN3+ sur le long terme (au moins 5 ans) sans équivalent avec le frottis, et autorise un espacement du dépistage en toute sécurité à 3 ans, voire 5 ou 8 ans. Cette notion de valeur prédictive négative du test permet une approche rationnelle du dépistage puisque fondée sur le risque, avec des économies de santé substantielles. Au-delà de 30 ans, on estime la prévalence des tests HPV négatifs à 88-90 %, celle des tests positifs à 10-12 % : il est donc raisonnable de proposer un dépistage basé sur le risque invitant à un rythme espacé 90 % des femmes HPV négatives et à concentrer les efforts sur les 10 % restantes ;

3) dans un système qui impose un dépistage triennal, utiliser frottis et test HPV ou le test HPV seul conduit à détecter précocement davantage les CIN HG que le seul frottis à la première visite. Trois ans plus tard, les proportions sont inversées puisque le frottis seul retrouve les lésions qu'il avait laissé échapper, 50 % environ de CIN3+ détectées en moins avec le test HPV à la seconde visite comparé à la cytologie [13]. Au final, le test HPV détecte les mêmes lésions mais plus précocement. Sachant que dans les pays comme la France où le dépistage est opportuniste, un des échecs substantiels est la négligence et une observance médiocre au rythme recommandé en particulier après 45 ans ; détecter tôt signifie avoir la garantie d'être alertée au bon moment afin de ne pas laisser échapper la prise en charge qui serait dictée par un frottis faussement négatif.

Figure 1 - Risque relatif du test HPV versus frottis à la première visite pour les CIN2-3+



Dans tous les cas, le test HPV en dépistage primaire ne peut s'envisager qu'après l'âge de 30 ans ; avant cet âge beaucoup d'infections transitoires amèneraient à dépister des lésions ou des anomalies passagères ou peu évolutives. Ce sur-dépistage est délétère car il inquiète inutilement et conduit à des sur-traitements.

III. RÉSISTANCE AUX CHANGEMENTS

Bien que les bénéfices énoncés plaident en faveur d'un test moléculaire dans le dépistage, le remplacement de la cytologie par le seul test HPV en dépistage a rencontré quelques résistances de mise en œuvre pour au moins 4 raisons :

- coûts initiaux élevés de mise en œuvre ;
- spécificité limitée du test HPV susceptible de générer inquiétudes et sur-traitements ;
- l'absence de consensus clair sur le triage efficace des HPV+ ;
- adoption lente par une communauté médicale, plus confortable avec la cytologie de routine.

IV. NOUVEAUX OUTILS DE DÉPISTAGE POUR AMÉLIORER LA SPÉCIFICITÉ ; LIMITER LES COÛTS AVEC DES STRATÉGIES MIEUX DÉFINIES

Ce faisant, on fait émerger une nouvelle population (7-8 %) de femmes de plus de 30 ans « frottis- / test HPV+ », dont la plupart n'ont pas de lésion : cela risque d'inquiéter des femmes inutilement, d'entreprendre des colposcopies inutiles, des sur-traitements. Cela pose la question de la spécificité du test : infection passagère ou lésion débutante ? Une première réponse est apportée par des essais cliniques randomisés évaluant les tests ADN de génotypage : ils montrent qu'une cytologie négative avec HPV16/18+ correspond à un risque de lésion CIN3 sous-jacente d'environ 10 %, c'est une indication à la colposcopie immédiate [14]. Une 2^e approche est celle des tests ARN cocktail : par rapport au test ADN, un essai français sur 5 000 patientes [15] montre clairement une sensibilité élevée conservée, une amélioration importante de la spécificité et une diminution des colpo-biopsies générées par

le dépistage [16]. Enfin, une 3^e approche consiste à commencer par le test HPV ADN puis à trier les HPV+ par le frottis : on évite ainsi 90 % de tests combinés et on n'envoie en coloscopie que les cytologies positives (ASC-US+). Les essais cliniques montrent une sensibilité conservée avec une amélioration de 20 à 25 % de la spécificité [17-18].

Les auto-prélèvements HPV au domicile sont prometteurs pour améliorer l'observance au dépistage, en particulier auprès des populations à risque ou défavorisées. Un essai randomisé récent indique que la sensibilité pour les CIN3+ est supérieure à la cytologie locale [11]. Le marquage P16, bien que pouvant souffrir d'un manque de reproductibilité diagnostique, est un bon test de triage et semble prometteur dans le dépistage [19]. La méthylation ADN et d'autres marqueurs ouvrent des perspectives pour des stratégies plus spécifiques.

V. INTÉRÊT DU GÉNOTYPAGE EN PRATIQUE CLINIQUE

Le risque de développer un précancer ou un cancer du col de l'utérus est significativement plus élevé chez les femmes porteuses d'un HPV de type 16 ou 18 comparées à celles qui sont porteuses d'autres types de papillomavirus dits à risque. Il est admis que les HPV16 et 18 sont parmi les plus fréquents et les plus virulents. Le génotypage permet donc d'identifier les femmes les plus à risque. Leur détection constitue un outil d'évaluation du risque des patientes. Ainsi l'incidence cumulée à 10 ans à développer une CIN3+ pour les femmes HPV16 et 18 positives est respectivement de 17 et 14 % comparés aux 3 % pour celles porteuses d'un autre type de papillomavirus dit à risque [20]. L'étude ATHENA qui a porté sur 47 000 femmes a permis d'évaluer le bénéfice clinique à détecter les génotypes 16 et 18 associés à 12 autres types à risque avec le test Cobas HPV. Cette étude, qui a permis de mesurer la pertinence des génotypes 16 et 18 comparée à la cytologie et au test Hybrid Capture, se poursuivra jusqu'en 2013. Les informations principales à retenir de ce travail sont [14] :

- chez les femmes de plus de 21 ans avec une cytologie ASC-US, le risque de développer une CIN2+ avec les génotypes 16 et 18 est 2,5 fois plus important qu'avec les 12 autres types HPV à risque. Le risque de développer une CIN3+ avec les génotypes 16 et 18 est 3,6 fois plus important qu'avec les 12 autres HPV à risque ;

- chez les femmes de plus de 30 ans avec un frottis normal, le risque de présenter une CIN3+ est de 9,8 %, risque identique à celui des patientes présentant un frottis ASC-US, HPV cocktail à risque positif ;
- une femme sur 10, âgée de 30 ans et plus, HPV16-18 positif, présente des lésions précancéreuses du col alors que le frottis se révèle normal. Ceci permet d'avancer l'idée d'orienter en colposcopie toutes les femmes ayant un frottis normal, HPV16-18 positif.

D'un point de vue pratique, face à un frottis ASC-US, HPV positif, quel que soit le génotype observé, une indication de colposcopie reste de mise. Dans le dépistage primaire, les femmes présentant un frottis normal, HPV16 ou 18 positifs doivent être orientées en colposcopie. Celles qui sont frottis normal et HPV positif à risque non 16, non 18 peuvent être retestées un an plus tard et adressées en colposcopie à ce moment-là en cas de frottis ASC-US+ ou en cas d'HPV positif, quelle que soit la cytologie. Les stratégies de dépistage basé sur la cytologie et le génotypage ont été évaluées dans l'étude ATHENA par Cox *et coll.*, les auteurs concluent que la stratégie de dépistage basé sur le co-testing avec le génotypage et le triage par la cytologie avec l'HPV16 et 18 des ASCUS est l'option qui conserve une bonne sensibilité et un nombre de coloscopies limité [21].

VI. VACCINATION ET DÉPISTAGE

Le test HPV est un complément utile aux programmes de vaccination et les deux approches coexisteront et se développeront pour longtemps. D'un point de vue de la santé publique, la vaccination cible les jeunes filles de préférence avant l'exposition aux HPV, en France de 14 à 23 ans pour celles n'ayant pas eu de rapports sexuels ou depuis moins d'un an alors que le dépistage concerne les femmes après 25 ans ayant un risque d'être exposées aux virus.

La performance du dépistage cytologique des jeunes femmes vaccinées risque d'être encore plus limitée en raison d'une diminution attendue des frottis anormaux et de l'infection HPV16 de loin la plus fréquente après 30 ans. Dépistage et monitoring virologique (génotypage) auraient du sens. Cependant le recul manque pour proposer des stratégies claires [13].

CONCLUSION

Les indications possibles d'un test HPV sont rapportées à la figure 2.

La décision par la HAS (Haute Autorité de santé) de proposer des recommandations sur l'organisation du dépistage du cancer du col en France est méritante. Nous ne pouvons qu'encourager toute initiative qui permette de mettre en place un minimum d'organisation dans le dépistage du cancer en France. Cependant des recommandations complexes, sophistiquées et nombreuses limitent les chances d'une mise en œuvre efficace et mesurable, sans volonté de tester d'autres options, ni de mettre en œuvre un contrôle de qualité efficient. Ces 2 constats (organisation et nécessité simultanée d'améliorer la performance des outils de dépistage) plaident pour une autre stratégie autrement plus sûre et plus efficace.

Le dépistage du cancer du col peut certainement être amélioré dans notre pays en remplaçant la pratique de frottis trop fréquents par le test HPV à un rythme plus espacé et en toute sécurité. La question des inquiétudes inutiles et des sur-traitements pour les femmes ayant un test HPV positif trouve sa solution par l'apport des nouveaux tests moléculaires plus spécifiques qui se déclinent dans des stratégies nouvelles validées. Même si les modalités de mise en œuvre restent à définir, repousser la décision de son introduction ne manquera pas de reculer encore plus le bénéfice que pourraient en tirer beaucoup de femmes.

Figure 2 - Indications potentielles du test ADN HPV dans le triage et le dépistage

Âge	< 20	21-29	30+	Ménopause
Dépistage post-traitement				
ASC-US				
L-SIL				
ASC-H				
H-SIL AGC				

Pas d'indication
 Indications potentielles

Le test HPV associé au frottis est une stratégie approuvée aux États-Unis où les pratiques de dépistage sont individuelles. Il a été récemment recommandé comme test de première intention de dépistage en Hollande où le dépistage est organisé, il est d'un usage courant dans certaines régions en Italie pour cette indication.

En 2010, les recommandations de la HAS sur le dépistage du cancer du col n'ont pas abordé le sujet du test HPV, considérant que l'organisation du dépistage est un préalable. Cette démarche retarde d'autant plus le bénéfice individuel que les femmes peuvent en tirer. En France, les taux d'insatisfaisants de la cytologie sont en moyenne de 2 à 3 % contre moins de 0,7 % pour le test biologique, avec un contrôle de qualité aisé et automatisé pour le test HPV, alors que la mise en place d'un tel contrôle pour améliorer la performance du dépistage cytologique serait à démontrer [22].

Bibliographie

- [1] HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Juillet 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france?xtmc=etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col&xtcr=3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france?xtmc=etat+des+lieux+et+recommandations+pour+le+depistage+du+cancer+du+col&xtcr=3).
- [2] Boulanger JC. The opinion of the French Comité technique des vaccinations and Conseil supérieur d'hygiène publique (9th March 2007) concerning vaccination against HPV strains 6, 11, 16 and 18. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35:599-600.
- [3] Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH *et al*. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26:K29-41.
- [4] Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP *et al*. New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 765-74.
- [5] Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K *et al*. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 1589-97.
- [6] Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A *et al*. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.

- [7] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.
- [8] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A *et al.* New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
- [9] Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J *et al.* Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma *in situ* in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
- [10] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
- [11] Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E *et al.* Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1868-73.
- [12] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C *et al.* Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- [13] Monsonogo J. EUROGIN 2010: roadmap on cervical cancer prevention. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:462-7.
- [14] Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880-90.
- [15] Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Halfon P *et al.* Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011;129:691-701.
- [16] Monsonogo J, Hudgens M, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Smith JS. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecol Oncol* 2012;125(1):175-80.
- [17] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA *et al.* Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:78-88.
- [18] Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K *et al.* Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:88-99.
- [19] Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L *et al.* New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:937-45.
- [20] Khan MJ, Castle P, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott DR *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;14:1072-1079.
- [21] Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Cuzick J; Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Mar;208(3):184.e1-184.
- [22] Birembaut P, Borne H, Castaigne D, Clavel C, Dalstein V, Halfon P *et al.* À propos des recommandations HAS pour le dépistage du cancer du col en France. *Genesis* 2011;157:20-22.