

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2007  
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2007*

# Que faire devant un test HPV positif sans lésion colposcopique ?

J. MARCHETTA \*  
(Angers)

En théorie cette situation ne devrait pas exister !!

Car si nous suivons les strictes règles de conduite validées en matière de dépistage des lésions du col utérin, le typage d'HPV n'est indiqué que dans le cas des frottis ASCUS. Seul le débat « frottis ASCUS – colposcopie négative » serait donc licite.

Discuter autour de la situation d'une femme reconnue positive au dépistage HPV-hr (HPV à haut risque) alors que sa cytologie et sa colposcopie sont négatives ouvre un débat qui doit tenir compte :

- des motivations qui ont conduit à tester HPV ;
- des risques auxquels sont exposées les patientes positives, risques évalués selon l'évolution spontanément régressive ou persistante de l'infection ;
- des arbres décisionnels proposés pour la prise en charge ;
- des moyens d'améliorer la valeur prédictive du test HPV par d'autres techniques complémentaires pour dégager les sujets à vrai risque.

\* SCHU Angers - Service de Gynécologie – 49933 ANGERS Cedex 09

## I. MOTIVATIONS POUR UTILISER LE TEST HPV-HR

Nous étions fiers de notre dépistage par cyto-colposcopie dont l'apparente qualité a permis de réduire l'incidence du cancer du col de 91 % en une trentaine d'années!

C'est J.C. Boulanger [2] qui vient troubler nos esprits lorsque dans sa récente enquête sur le cancer invasif du col, il recherche les raisons pour lesquelles cette pathologie persiste encore aujourd'hui. Analysant le suivi cytologique des sujets atteints, il met en évidence une absence ou un défaut de dépistage dans 66,7 % des cas, mais surtout retrouve pour 27 % la notion de frottis négatifs dans les 3 ans qui précèdent le diagnostic!

Nous trouvant ainsi confrontés à améliorer la sensibilité du dépistage, le test HPV a pu, pour certains, venir s'intégrer au dépistage cytologique. La réponse est facile lorsque le test est négatif car il améliore la valeur prédictive négative des frottis, mais le sujet est plus ardu à débattre lorsque ce test est positif alors que la cytologie est négative!

## II. PLACES RELATIVES TEST HPV / CYTOLOGIE

L'analyse de l'étude française de C. Clavel, J.-P. Bory et C. Quéreux [4] concernant la détection des HPV oncogènes en dépistage primaire des lésions de haut grade permet d'en débattre. L'âge moyen des patientes est de 37 ans, les femmes avec antécédent de pathologie cervicale sont exclues, et le typage HPV est fait lors du frottis de routine bi-ou triennal. Cette étude permet de retrouver, sur les 18000 femmes étudiées, une fréquence d'HPV-hr positive de 14 %. Toutefois, 11 % ont un frottis normal, donc seuls 3 % des sujets associent un test HPV positif et un frottis pathologique (chiffre tout à fait concordant avec la fréquence de la cytologie pathologique dans le dépistage de masse).

Au regard de cette étude, l'utilisation du test HPV en dépistage primaire nous conduirait à nous trouver devant la situation HPV-hr + et cytologie négative pour 1 femme /10. On comprend dans ces conditions que le sujet du présent exposé serait crucial, mais fort heureusement ce n'est pas l'attitude validée actuelle.

De plus, quand on sait combien la colposcopie est peu performante pour faire du dépistage en cas de cytologie négative (nos ancêtres de cette technique, qui avaient cherché à en faire un moyen

de dépistage, ont tous déchanté), on peut imaginer les difficultés que nous allons rencontrer pour des situations que nous aurons nous-mêmes engendrées.

Il me semble qu'à la lumière des données actuelles sur le dépistage du cancer du col, il est du devoir des experts et référents en pathologie cervicale de faire respecter par tous les attitudes validées et recommandées.

### III. ÉVALUATION DES RISQUES NÉOPLASIQUES DES SUJETS HPV-HR POSITIF

Il est primordial de connaître le pronostic dysplasique des femmes à test HPV positif pour apprécier l'importance que l'on doit attribuer à ce résultat, et par voie de conséquence son impact sur la surveillance de ces patientes à moyen et long terme.

Dans l'étude de Clavel et coll. dont nous avons pris référence, l'analyse de la population à frottis normal a vu survenir des lésions des CIN II sur une période de 8 ans avec la fréquence suivante :

	en 12 mois	en 24 mois	en 48 mois
HPV -		0,03 %	0,1 %
HPV +	3,2 %	5 %	

Une étude de J.-P. Bory [1] de 3 000 femmes à frottis normal retrouve 21,2 % de lésions de haut grade à 36 mois contre 0,08 % si le test HPV est négatif. Le risque relatif de développer une CIN III est de 116 pour Rozendaal si l'infection à HPV persiste après des frottis normaux.

La cohorte de 2 300 femmes de Gontijo [5], dont la cytologie est négative, est également édifiante : les 14 % dont le test HPV est positif ont développé une dysplasie légère avec une fréquence de 4,5 % et sévère dans 1,5 % en 1 an, alors que les fréquences du groupe HPV négatif ont été respectivement de 1,2 et 0,43 pour le même délai.

Un suivi des patientes en situation de frottis normal et de test HPV positif a été effectué sur une période plus longue par Kjaer [7].

S'intéressant surtout aux lésions de haut grade, il obtient les résultats suivants (exprimés en % de risque) :

Femmes 22 – 32 ans	CIN ≥ II		CIN ≥ III	
	HPV –	HPV +	HPV –	HPV +
En 5 ans	1%	6,8 %	0,8 %	5,5 %
En 10 ans	3,7 %	16,2 %	5,5 %	13,6 %

Le risque relatif de développer une dysplasie « de haut grade » apparaît donc au moins 4 fois supérieur en cas de test HPV positif. Lorincz [8] trouve encore pire puisqu'il estime le RR de CIN III à 10,6 sur une population de 20 000 cas.

Nous pourrions multiplier les références bibliographiques sur l'impact d'HPV-hr dans la genèse des lésions dysplasiques. En fait, c'est une « lapalissade » que de démontrer qu'une femme porteuse d'un test HPV positif présente un risque énormément supérieur de cancer du col par rapport à une femme négative puisque HPV est le facteur univoque des lésions cervicales!! Le mérite de toutes ces études est d'avoir chiffré ce risque en délai et en gravité.

#### IV. QUELLE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES HPV+ / CYTO-COLPO ?

Le problème essentiel pour celui qui gère ce type de pathologie est de savoir quelle attitude thérapeutique doit être raisonnablement adoptée sachant que 2 fois sur 3 un test HPV + sera accompagné de frottis normaux et de colposcopie normale.

L'attitude réfléchie sera d'informer la patiente de ses risques potentiellement plus élevés, sans hypertrophier le problème sachant qu'une régression est possible, que toutes les femmes HPV + ne font pas un cancer du col, et qu'il nous est possible de dépister les états précancéreux.

Cette infection peut être passagère et alors ne mérite pas d'attitude agressive, par contre il faut insister sur le rôle délétère de sa persistance et c'est cette notion qui préside aux arbres décisionnels :

- Pas de précipitation à faire une colposcopie car la régression des infections à HPV y compris les HPV-hr peut aller jusqu'à 60 % des cas.

- La colposcopie est indiquée si le test HPV reste positif à 1 an. Comme le soulignait déjà Cuzick en 2003 dans le Lancet, il faut surveiller ces patientes sans urgence et sans angoisse !
- Une notion très importante : toutes les patientes HPV-hr + et cyto-colpo - n'ont sans doute pas le même risque potentiel. Il apparaît donc intéressant d'essayer d'identifier voire de quantifier le niveau de risque, autrement dit d'améliorer la **sensibilité du testing**, pour mieux ajuster les conduites de surveillance et de dépistage.

## V. LES AUTRES APPROCHES DU RISQUE DYSPLASIQUE

### 1. le géotypage

C'est une notion essentielle car tous les types d'HPV n'ont pas le même risque, comme l'a clairement exprimé Khan [6] dans une série évaluant le risque de dysplasie sévère sur 10 ans :

Dans l'ordre croissant, les virus les plus agressifs sont les 45, 31, 18, 16.

	HPV 16	HPV 18	HPV ni 16 ni 18	HPV nég.
CIN III (10 ans)	17,2 %	13,6 %	3 %	0,8 %

### 2. la charge virale

Notre opinion à ce sujet, en qualité de praticien clinique, est encore difficile à se formaliser. Des auteurs comme Snidjers [10], Ronco [9] ou Castle [3] donnent chacun des limites de charge virale à partir desquelles le risque de dysplasies de haut grade est majoré, mais l'unanimité n'est pas encore faite (Woodman [11]).

### 3. la technologie ARN

L'équipe rémoise précitée (Clavel, Bory et coll.) ou d'autres (Lie [12]) travaillent sur la détection de la présence d'ARNm codant E6-E7,

ce qui attesterait d'une activité transcriptionnelle donc potentiellement évolutive. Nous pourrions obtenir par ces techniques ce que nous avons souligné au chapitre précédent, à savoir l'amélioration de la sensibilité du testing.

## VI. LA PLACE DE LA COLPOSCOPIE

Notre rôle de clinicien et de colposcopiste impose que nous finissions ce débat par une définition au plus juste de la place que peut occuper la colposcopie. Ne perdons pas de vue que nous sommes des praticiens, avec la patiente devant nous, et à laquelle nous devons donner :

- des explications claires ;
- une juste appréciation des risques en restant objectif, c'est-à-dire non alarmiste, sans être pour autant trop laxiste (risque de perte de vue) ;
- une conduite à tenir précise pour la surveillance et l'éventuel traitement.

Un juste équilibre dans la pratique clinique doit savoir tenir compte du risque dysplasique relatif multiplié par 4 sans abonder dans des mesures préventives excessives telles que des conisations diagnostiques trop facilement décidées.

- 1 - L'exploration colposcopique ne trouve pas sa place en 1<sup>re</sup> intention dans la situation d'un test HPV-hr positif avec frottis normaux. Elle s'imposera devant la persistance de cette situation à 1 an car, on se doit de le rappeler, il faut laisser sa chance à la clearance naturelle du virus mais dépister la pathologie dysplasique si celle-ci ne s'est pas produite.
- 2 - Une colposcopie « négative » sous-entend que l'exploration a été « satisfaisante » au sens colposcopique validé du terme, c'est-à-dire que la totalité du revêtement malpighien du col a été observé, autrement dit que la ligne de jonction a été suivie dans son intégralité. Rappelons qu'en cas de ménopause, un bref mais efficace apport d'œstrogène s'impose avant de considérer que la colposcopie est négative.

La situation test HPV-hr positif avec cyto-colposcopie négative est une situation délicate à gérer car elle nécessite une parfaite connaissance des enjeux, demande tact mais fermeté auprès de la patiente et rigueur

pour nous-mêmes (en étant d'ailleurs certains que la négativité des frottis ou de la colposcopie ne procède pas d'une insuffisance technique).

Théoriquement cette situation ne devrait pas se voir si on se réserve la réalisation du test à la seule indication aujourd'hui validée à savoir le frottis ASCUS.

L'avenir de certaines techniques (que seuls les virologues maîtrisent !) permettra sans doute, dans un délai proche, d'améliorer la spécificité du testing.

### *Résumé*

*Le typage d'HPV étant, selon les attitudes validées, réservé aux frottis ASCUS, la situation HPV positif – cyto-colposcopie négative devrait être une situation rare. Cette situation, si elle se présente, pose le délicat problème d'un juste équilibre entre une passivité qui peut être préjudiciable car le risque de voir se développer une lésion dysplasique est 10 fois plus important, et une attitude par trop activiste qui risque de conduire à une débauche d'exams inutiles voire d'interventions (laser ou conisation) abusives.*

*Dans cet exposé, nous proposons quelques orientations d'avenir qui permettront peut-être de mieux approcher le risque oncogène auquel la patiente est exposée : génotypage, charge virale, technologie ARN ...*

*L'infection HPV est évolutive et aucune situation n'est figée : cette notion est importante pour savoir observer sans traumatiser psychologiquement les patientes, tout en donnant sa pleine valeur de risque oncogène à la persistance virale.*

*Rappelons enfin qu'une colposcopie ne peut être considérée comme négative que dans la mesure où elle est dite « satisfaisante », en donnant à ce terme sa véritable signification.*

### *Mots-clés :*

*Test HPV, Dépistage, Valeur prédictive, Clearance virale, Dysplasie de haut grade, Risque néoplasique, Génotypage, Charge virale*



## Bibliographie

1. Bory and coll. *Int J cancer* 2002; 102: 519-25.
2. Boulanger JC. Pourquoi existe-t-il encore des cancers du col. Congrès SFCPCV Paris, Janv. 2007.
3. Castle PE, Schiffmann M, Herrero R. A prospective study trends in cervical HPV acquisition and persistence. *J Infect Dis* Jun 2005; 191(11): 1808-16.
4. Clavel C, Bory JP, Lorenzato M, Graesslin O, Quéveux C. Détection des HPV oncogènes en dépistage primaire des lésions de haut grade. Tubingen, Sept 2005, 2nd European conference on Cervical Cancer screening.
5. Gontijo RC, Derchain SF, Braganca JF. Pap smear negative women followed for 2 years in the LAMS study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Aug; 133(2): 239-46.
6. Khan J. *Nat Cancer Institute* 2005; 97: 1072-9.
7. Kjaer S, Hogdall E, Frederikson K. The absolute risk of cervical abnormalities in high risk HPV-positive, cytologically normal women. *Cancer Res* 2006 Nov; 66(21): 10630-6.
8. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programme. *Arch Pathol Lab Med* 2003 Aug; 127(8): 959-68.
9. Ronco G, Segnan N, Zappa N, Carozzi F. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: result of recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765-74.
10. Snidjers PJ, Hogewoning CJ, Hesselink AT. Determination of viral load thresholds in cervical scraping to rule out CIN 3 in HPV 16-18-33 positive women with normal cytology. *Int J Cancer* 2006 Sep 1; 119(5): 1102-7.
11. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007 Jan; 7(1): 11-22.
12. Lie AK, Risberg B, Sandstad B, Thoresen S. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005 Jun; 97(3): 908-15.