Nouveautés dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Dr Claire Proust, interne de gynécologie médicale

College de Gynécologie CVL

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

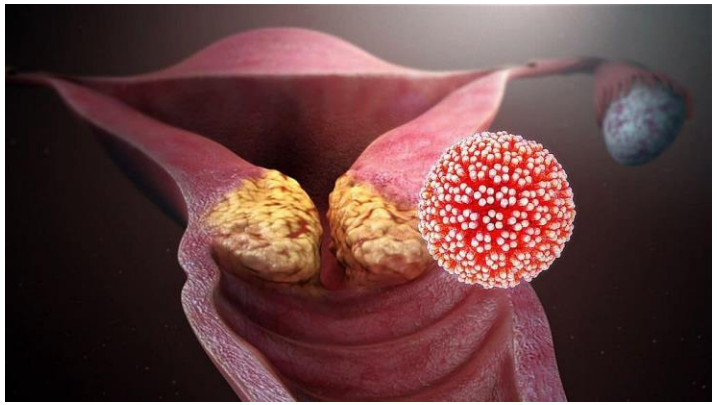
D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé du 11 juillet 2019

Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

⇒Infection à HPV = la plus fréquente IST dans le monde.

- Plus de **120** génotypes connus, ceux à haut risque oncogène : **16, 18** (adénocarcinome), 31, 33, 35, 45, 52, 58, …
- Responsable de cancer du col utérin, mais aussi du canal anal, oropharyngé, du pénis.
- Évolution vers dysplasies puis cancer nécessitant le plus souvent la présence de cofacteurs :
  - Viral : HPV 16 -> 10 fois plus de dysplasies.
  - Immunodépression : VIH, traitement immunosuppresseurs, greffées, prise de distilbène.
  - Age précoce du premier rapport sexuel
  - Nombre de partenaires sexuels élevé
  - Nombre de partenaires récent
  - Parité élevée
  - 1ere grossesse à un âge précoce
  - Tabagisme
  - Contraceptifs oraux
- Préservatif: efficace qu'à 75%

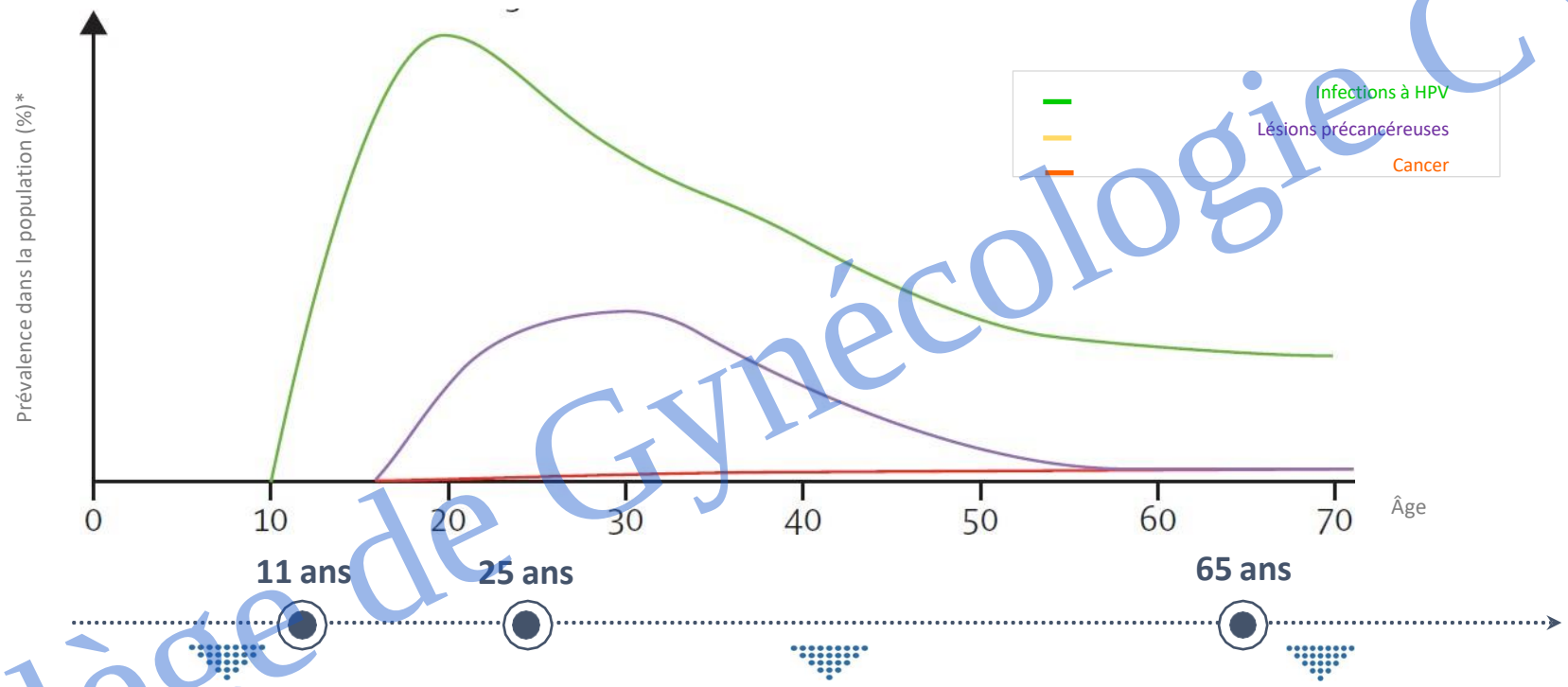


Collège de Gynécologie CVL

- Epidémiologie:
  - 12ème cancer le plus fréquent chez la femme: 3400 cas/an -> 1000 décès/an
  - Cancer de la femme jeune: 75% diagnostiqués chez la femme âgée de 25 à 64 ans (maximum entre 45 et 49 ans).
  - Survie à 5 ans: 65%

=> Taux de couverture au dépistage insuffisant (environ 60%)

Collège de Gynécologie CVL



- Vaccin contre les infections HPV (11-14 ans, jusqu'à 19 ans)
- Santé sexuelle et contraception

- Détecter des infections transformantes / lésions de haut grade
- Limiter le surdiagnostic et surtraitement / conséquences obstétricales
- Alléger le suivi des femmes les moins à risque
- Identifier les femmes les plus à risque

- Arrêter le dépistage systématique
- Assurer un suivi individuel

Source : INCa, d'après Wentzensen & Schiffman. Accelerating cervical cancer control and prevention. Lancet Public Health. 2018

* Le schéma n'est pas à l'échelle

Collège de Gynécologie CVL

ESSENTIEL : Schéma de la carcinogénèse

- Conception ancienne : CIN 1…

→ CIN2 → CIN3 ➡ CANCER

- Théorie actuelle :

- infection transitoire (80%) : pas de lésion

- infection latente

- infection productive (nouvelle lésion histo bas grade) pouvant donner des lésions de CIN1 voire CIN2 qui va régresser seule

-infection transformante (nouvelle lésion histo haut grade) **liée aux HPV HR** lésion pouvant évoluer vers le cancer

Collège de Gynécologie CVL

2018-2020 : la révolution et les décisions…

- Organisation du dépistage mise en place avec les CRCDC régionaux
  - En 2018: avec la cytologie
  - En 2020: test HPV en dépistage primaire (HAS Juillet 2019)
  - Utilisation du test HPV en surveillance post traitement (INCa Octobre 2019)
  - Cas particuliers (VIH, DES, immunodéprimées)

- Extension de la recommandation vaccinale aux garçons (à compter du 1er janvier 2021)

Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

- Frottis cervico-utérin: analyse **morphologique** des cellules.
  - But: détection précoce de cellules anormales
  - Sensibilité: 51-53%
  - Spécificité 96-98%
  - Interprétation subjective et variable selon opérateur

Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

- Test HPV: biologie moléculaire mettant en évidence ADN viral par PCR
  - **Meilleure sensibilité** que l'examen cytologique pour mettre en évidence des lésions dysplasiques de haut grade (CIN2/3) ;
  - Spécificité inférieure au FCU-> nécessité de triage des femmes HPV +
  - Non indiqué avant 30 ans

- Prélèvement :
  - par prélèvement sous spéculum, milieu liquide;
  - auto-prélèvement vaginal, en cours d'évaluation.

Collège de Gynécologie CVL

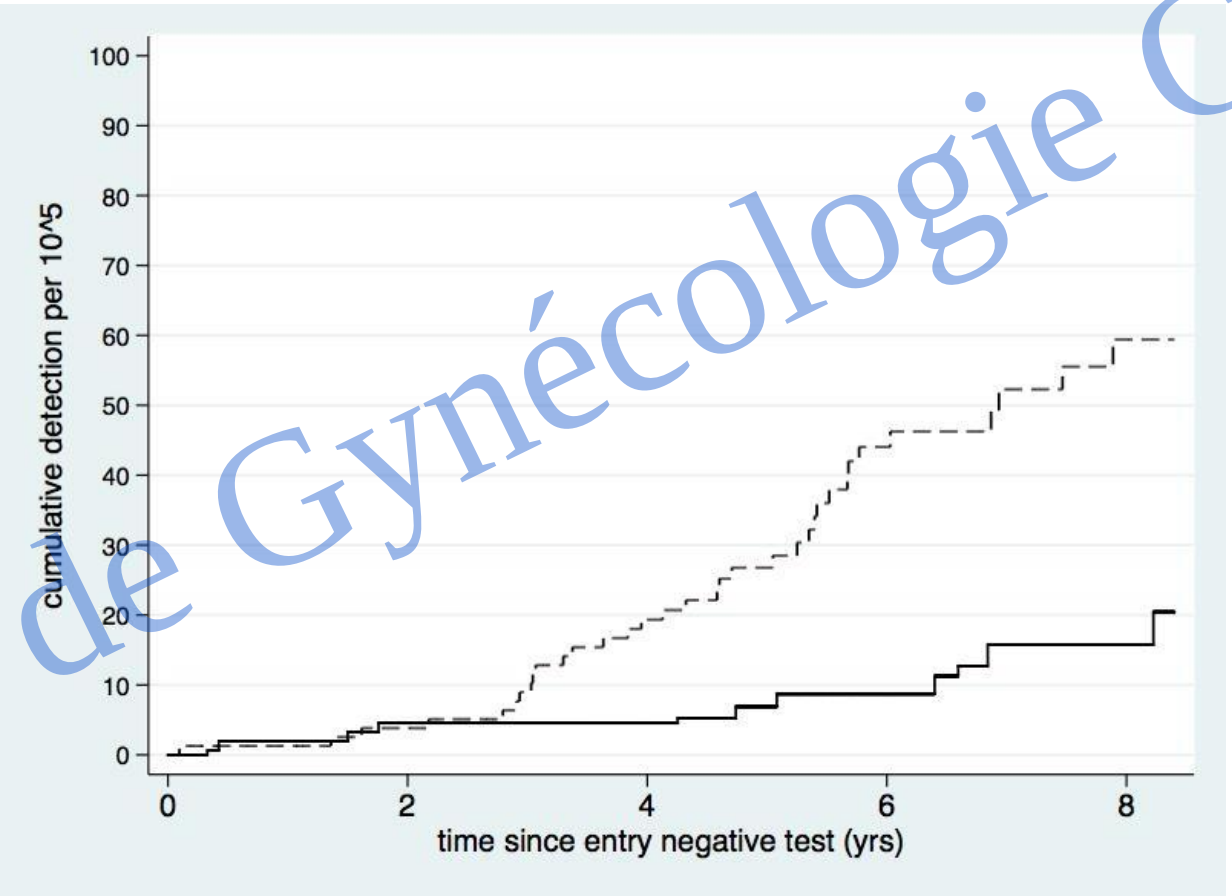
Risque relatif de Cancer invasif après test négatif HPV vs cytologie

Solid lines: HPV group.

Dotted lines: cytology group

Pooled RR

0.30 (0.15-0.60)



	3.5 years	5.5 years
cytology	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
HPV	4.6 (1.1-12.1)	8.7 (3.3-18.6)

Ronco et al. Lancet 2014

Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

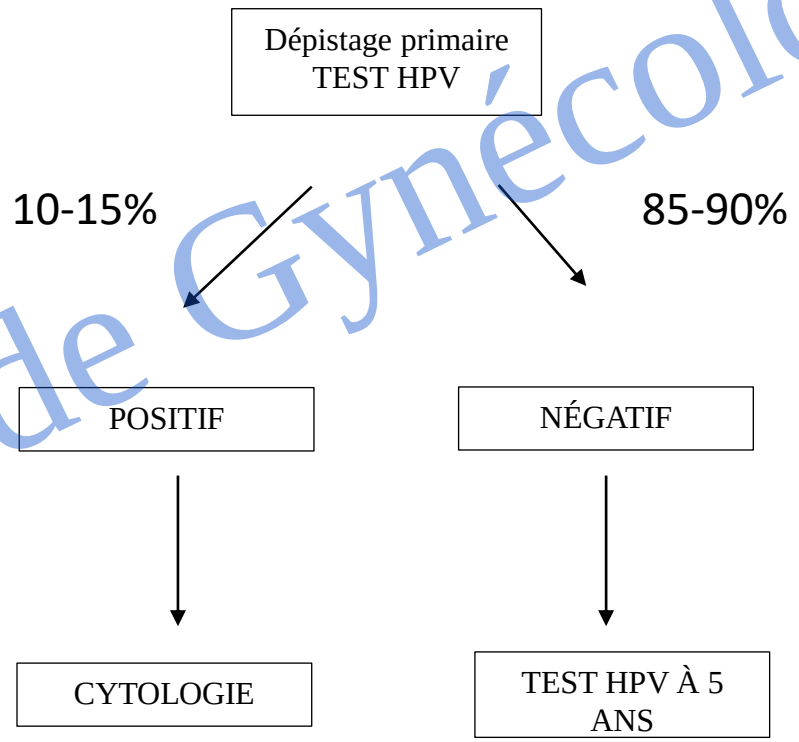
- <u>Recommandations HAS du 11 juillet 2019</u> :
  - Patientes de moins de 30 ans : Examen cytologique à 25, 26 et 29 ans
  - Patiente de plus de 30 ans : **Test HPV** réalisé 3 ans après la dernière cytologie normale, à renouveler **tous les 5 ans jusqu'à 65 ans**.

=> pas de dépistage avant 25 ans: risque de sur traitement et complications obstétricales

Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

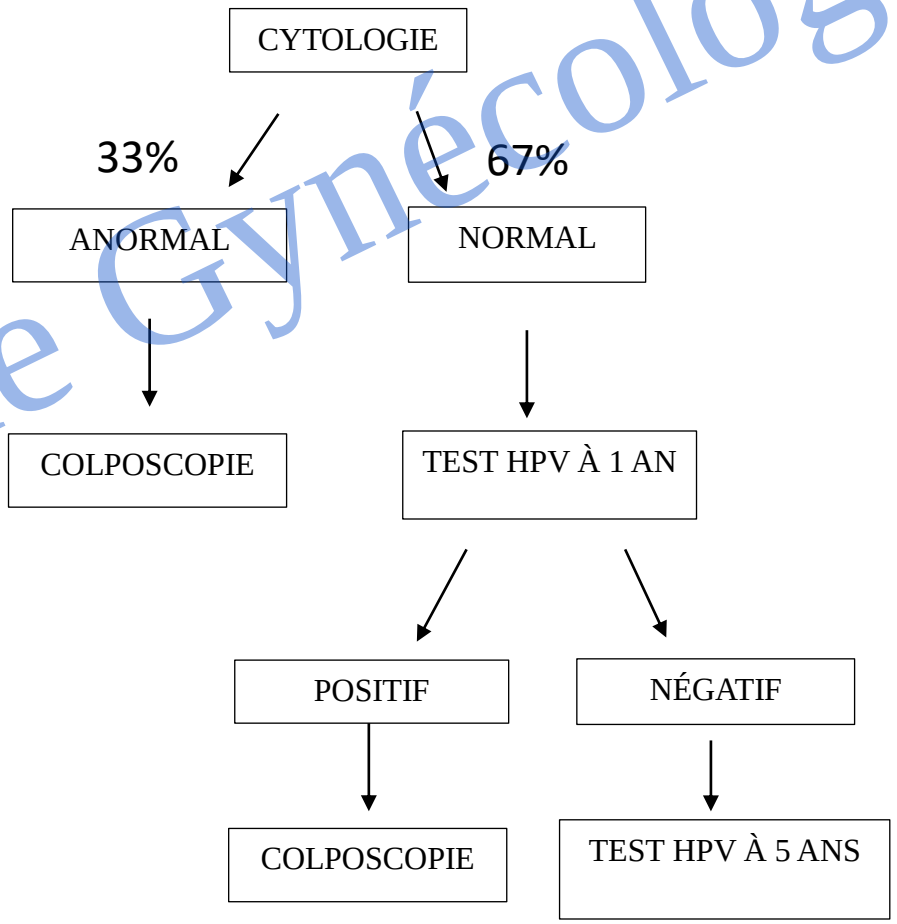
Patiente entre 30 et 65 ans :



Collège de Gynécologie CVL

Place du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin

Patiente entre 30 et 65 ans :



Collège de Gynécologie CVL

Conséquences pratiques

- Disparition du terme « frottis » (dire « prélèvement cervico utérin »)
- Meilleure sensibilité du test (et encore plus pour les lésions glandulaires)
- Facilité de prélèvement / résultat « valable » même si sténose du col
- Nécessité de communiquer avec les CRCDC
- Difficultés à gérer l'inquiétude des patientes avec test HPV positif (même si cytologie négative…)

Collège de Gynécologie CVL

Si vous avez reçu une greffe d'organe

Le traitement anti-rejet de la greffe abaisse vos défenses immunitaires : votre suivi médical doit donc être adapté à cette situation.

Sur le plan gynécologique, le risque de lésions liées aux virus HPV est accru. Elles peuvent se produire sur la vulve, le col, le vagin.

Dans la littérature médicale, les recommandations actuelles sont les suivantes : suivi gynécologique annuel comportant :

- **un examen gynécologique avec attention particulière sur le col, le vagin et la vulve,**
- **une analyse des cellules, associée éventuellement à un test HPV).**

Selon votre âge lors de la greffe, votre médecin pourrait vous proposer de débuter cette surveillance dès 21 ans.

Ce suivi annuel est à poursuivre au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Références :

- Acuna SA, Lam W, Daly C et al.Cancer evaluation in the assessment of solid organ transplant candidates: A systematic review of clinical practice guidelines.Transplant Rev (Orlando) 2018;32:29-35. doi: 10.1016/j.trre.2017.10.002
- Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM Gynecologic cancers and solid organ transplantation.Am J Transplant. 2019;19:1266-1277.doi: 10.1111/ajt.15292

Si vous avez été exposée, avant votre naissance, au Distilbène

Le Distilbène (ou DES en abrégé) est un médicament prescrit aux femmes enceintes de 1947 à 1977 en France pour éviter des fausses-couches. Le traitement s'est avéré inefficace mais surtout néfaste, pour 3 générations.

Pour leurs **filles,** exposées *in utero*, les conséquences telles que problèmes de fertilité et complications de grossesses les concernent maintenant moins, puisqu'elles ont, en 2020, plus de 43 ans. Le risque de dysplasie (cellules pré-cancéreuses) du col ou du vagin est accru, ainsi que le risque d'un cancer particulier, non lié aux virus HPV : l'Adénocarcinome à Cellules Claires - ou ACC - du col ou du vagin.

Si vous êtes concernée, une consultation gynécologique annuelle est nécessaire, comportant notamment :

- **un examen gynécologique ainsi qu'un examen des seins,**
- **une analyse des cellules avec, en plus des prélèvements habituels sur le col, un prélèvement au niveau du vagin et sur une éventuelle lésion suspecte. Dans certains cas, un test HPV peut compléter l'analyse des cellules.**

Ce suivi annuel est à poursuivre au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Références :

- ANSM : Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) Actualisation 2011
- Distilbène (DES) 3 générations (Distilbène, Stilbestrol-Borne, Diethylstilbestrol) Guide Pratique pour les Professionnels de santé et les « familles DES » : à télécharger sur www.des-france.org

Si vous vivez avec le VIH

Sur le plan gynécologique , le risque de lésions liées aux virus HPV est accru. Ces lésions peuvent se produire notamment sur le col de l'utérus.

Votre suivi médical doit donc être adapté.

- **une analyse des cellules** est réalisée lors du diagnostic du VIH, **quel que soit votre âge** et la date du dernier test.
- Si vous avez été contaminée au moment de votre naissance, la première analyse des cellules est à effectuer **dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle.**
- Pendant 3 ans, cette analyse de cellules est à réaliser tous les ans.

Au bout de 3 analyses normales :

- si vous êtes sous traitement antirétroviral, que la charge virale du VIH est controlée et que votre taux de CD4 est supérieur à 500/mm3 : une analyse des cellules tous les 3 ans suffit.
- dans tous les autres cas, ce dépistage annuel reste nécessaire.

Cette surveillance doit être poursuivie au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Comme pour toutes les femmes, indépendamment de ce dépistage, une consultation gynécologique annuelle est recommandée.

Référence : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS - Cancers (août 2017)

Comme pour toutes les femmes, cette surveillance doit être faite :

- **même après vaccination contre les HPV**
- **même après la ménopause,**
- **même si on n'a plus de rapports sexuels.**

Collège de Gynécologie CVL

Remboursement du test HPV

- Parution le 7 Février 2020 au JO: Remboursement test HPV dans le dépistage primaire et dans le suivi post thérapeutique: dès le **1er avril 2020**

Nomenclature: dépistage individuel: ZZQX628

dépistage organisé: ZZQX603

Le prélèvement par le professionnel de santé ne change pas

Nomenclature : JKHD001 (12,46€)

Collège de Gynécologie CVL

Communication des résultats

- Si prélèvement positif ou ininterprétable: courrier adressé à la patiente l'invitant à consulter son professionnel de santé
- Si prélèvement normal: patiente reçoit directement les résultats
- Rôle du CRCDC: s'assurer du suivi des patientes conforme aux recommandations

Collège de Gynécologie CVL

Conclusion: le dépistage primaire par HPV

- Augmente la sensibilité du dépistage des CIN2+ et CIS
- Diminue le risque de cancer invasif
- Rassure les patientes HPV négatives et espace la surveillance => bonne VPN
- Pose le problème de la prise en charge des HPV HR + => mauvaise VPP

  -En cas de triage cytologique normal = HPV à 1 an

  -En cas de colposcopie normale = HPV à 1 an si cyto mineure

  -En cas de colposcopie non satisfaisante = curetage de l'endocol, E2

  - En cas HPV+16 et pas d'anomalie : pas de prise en charge active délétère

Collège de Gynécologie CVL

Conclusion: le dépistage primaire par HPV

<u>L'ORGANISATION EST LA CLE DE VOUTE DU DEPISTAGE</u>

-Couverture population+++ (autoprélèvement pour les réfractaires: pas encore disponible en pratique)

-Respect des intervalles de dépistage

-Eviter les surtraitements

-Eviter les perdues de vue (rôle des Centres régionaux de coordination)

-Savoir informer les patientes

Bonne connaissance de la physiopathologie des HPV

* HPV ne veut pas dire lésion /ni modification de la sexualité

Bonne pratique de la colposcopie clé d'orientation

* CHARTE DE QUALITE: Société Française de Colposcopie et Pathologie Cervico-Vaginale

Collège de Gynécologie CVL

Nouveautés dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Dr Claire Proust, interne de gynécologie médicale

College de Gynécologie CVL

- Nom P/U prénom
- Date de naissance
- NSS
- Code organisme
- Adresse patiente

Fiche d'identification

Prélèvement

DÉPISTAGE DES CANCERS
Centre de coordination
Centre-Val de Loire

CHRU de Tours, 37044 Tours Cedex 9
www.depistage-cancer.fr

Invitation

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

C-INU
Madame ESSAI CLAIRE
CHRU DE TOURS
37000 TOURS

Tours, le 25 janvier 2019

Madame ESSAI,

Nous vous proposons de bénéficier d'un frottis cervico-utérin chez votre médecin ou votre sage-femme.

Ce dépistage du cancer du col de l'utérus s'adresse aux femmes de 25 à 65 ans.
Réalisé tous les 3 ans, il permet de repérer le plus tôt possible d'éventuelles lésions précancéreuses, de les surveiller ou les soigner et, ainsi, prévenir l'apparition d'un cancer.
Enceinte ou ménopausée, vous pouvez aussi participer au dépistage.

Dans le cadre du programme national de dépistage, nous vous invitons à prendre rendez-vous avec le professionnel de santé de votre choix pour réaliser ce dépistage : médecin généraliste, gynécologue, sage-femme.

L'analyse du frottis est prise en charge à 100% sans avance de frais, sur présentation de ce courrier. La consultation sera remboursée par votre caisse d'assurance maladie et votre complémentaire dans les conditions habituelles.

Pour plus d'informations, nous vous invitons à lire le dépliant joint.
En savoir plus : 02 47 47 98 94, par mail **depistage.col@chu-tours.fr** ou sur le site **www.e-cancer.fr**

Si vous ne pouvez pas ou ne souhaitez pas utiliser cette invitation, merci de nous en informer en nous retournant le coupon-réponse figurant au verso (par mail ou courrier). **TSVP ⇨**

Restant à votre disposition,
Drs Isabelle AVENET et Somany SENGCHANH-VIDAL, Médecins coordonnateurs

Étiquettes à apporter à votre médecin

Étiquette fiche identification	*Étiquette prélèvement*	*Étiquette supplémentaire*
ESSAI CLAIRE 23/12/1965 2541237999999 / 10 013712031 CHRU DE TOURS 37000 TOURS	ESSAI CLAIRE 23/12/1965 2541237999999 / 10 013712031 CHRU DE TOURS 37000 TOURS	ESSAI CLAIRE 23/12/1965 2541237999999 / 10 013712031 CHRU DE TOURS 37000 TOURS

S'agissant de l'information relative au traitement de vos données personnelles et à vos droits, voir la mention au verso de ce courrier.

Merci de bien vouloir nous retourner ce document (complété, daté et signé) par courrier au :
Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers (CRCDC) Centre-Val de Loire
CHRU de Tours, 2 bis boulevard Tonnellé
37044 TOURS CEDEX 9

Si je ne suis pas concernée par ce courrier, je complète le questionnaire ci-dessous :
(seule ou avec mon médecin/ma sage-femme)

- ☐ **J'ai pris rendez-vous pour effectuer ce dépistage, prévu le __/__/____**
- ☐ **Je ne suis pas concernée par ce courrier car :**
  - ☐ J'ai fait ce dépistage il y a moins de trois ans :
    - ☐ par prélèvement cervico-utérin (frottis), le __/__/____
      effectué par le Docteur
      Le résultat était
    - ☐ par un autre test :
      type de test : le __/__/____
  - ☐ J'ai eu une hystérectomie totale (retrait de l'utérus et du col) en ____
    et mon médecin a confirmé que je n'avais plus besoin de faire ce dépistage.
  - ☐ Autre raison. Merci de préciser :
- ☐ **Actuellement, je ne souhaite pas faire ce dépistage pour une autre raison**
  Motif (facultatif)
- ☐ **Je ne souhaite pas participer de <u>manière définitive</u>* à ce programme de dépistage**

ESSAI CLAIRE
23/12/1965
2541237999999 / 10
CHRU DE TOURS
37000 TOURS
171107

Signature :

Date : ..../..../.....

*Nous ne vous enverrons plus de courriers vous invitant à réaliser ce dépistage mais vous pouvez revenir à tout moment sur votre décision en contactant le Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers au 02.47.47.98.94

Information relative au traitement de vos données personnelles et à vos droits
Au titre de leur mission de service public, les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers constituent des fichiers d'invitation à partir d'un traitement de données automatisé et assurent le suivi des personnes concernées par le dépistage. A ces fins, ils recueillent des données concernant votre identité et votre santé auprès des caisses d'assurance maladie et des professionnels de santé concernés. Le centre de votre région conservera l'ensemble de vos données jusqu'à la fin de votre suivi. Les données nécessaires à votre suivi médical seront transmises aux professionnels de santé concernés. Les données nécessaires aux évaluations et travaux statistiques seront communiquées aux structures publiques en charge de ces missions, dont l'Institut national du cancer et Santé publique France. Conformément au Règlement général sur la protection des données 2016/679 et à la loi informatique et libertés n°78-17 modifiée, vous disposez d'un droit d'opposition, d'accès, de rectification, d'effacement, d'un droit à la portabilité de vos données et d'un droit à la limitation de leur traitement que vous pouvez exercer pendant la durée du traitement en écrivant au centre de votre région à l'adresse suivante : dpo@depistage-cancer.fr. Vous trouverez l'ensemble de ses coordonnées, celles de son représentant et celles de son délégué à la protection des données sur son site internet. Un recours peut être introduit auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Collège de Gynécologie CVL

Le Dépistage organisé – point d'actualité Nov 2020

- **Ce qui fonctionne**
  - Réception et intégration des fichiers de l'assurance maladie
  - Invitations des femmes non dépistées (début en décembre 2019)
  - Prise en charge à 100% par l'assurance maladie de l'analyse cytologique et HPV dans le cadre du dépistage organisé (courrier-étiquettes)
  - Nouveau cahier des charges paru le 25/08/2020 autorisant à inviter les femmes de 30 à 65 ans à réaliser un test HPV (PEC 100%)

- **Ce qui n'est pas encore résolu**
  - Réception des résultats cytologiques et HPV (conventions et difficultés techniques informatiques)
  - Procédures de suivi des positifs pour l'ensemble de la région

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

	Malade	Non Malade
Test +	VP = Vrai Positif	FP = Faux Positif
Test -	FN = Faux Négatif	VN = Vrai Négatif

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- Sensibilité
  - Probabilité d'avoir un test positif lorsque l'on est malade

	Malade	Non Malade	
Test +	VP	FP	VP+FP
Test -	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	

Se = VP/(VP+FN)

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- Spécificité
  - Probabilité d'avoir un test négatif lorsque l'on est pas malade

	Malade	Non Malade	
Test +	VP	FP	VP+FP
Test -	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	

$$Sp = VN/(VN+FP)$$

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- La sensibilité et la spécificité
  - Sont les caractéristiques intrinsèques du test
  - Elles se mesurent
    - En situation expérimentale
    - Le statut malade/non malade est connu
    - Par rapport à une <u>méthode de référence</u>

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- Valeur prédictive positive
  - Probabilité d'être malade lorsque l'on a un test positif

	Malade	Non Malade	
Test +	VP	FP	VP+FP
Test -	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	

VPP = VP/(VP+FP)

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- Valeur prédictive négative
  - Probabilité de ne pas être malade lorsque l'on a un test négatif

	Malade	Non Malade	
Test +	VP	FP	VP+FP
Test -	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	

$$VPN = VN/(VN+FN)$$

Collège de Gynécologie CVL

Les caractéristiques d'un test de dépistage

- La VPP et la VPN
  - Sont définies comme les indices de performance du test
  - Elles dépendent :
    - Des caractéristiques intrinsèques du test
    - De la prévalence de la maladie

Collège de Gynécologie CVL