

Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double immuno-marquage p16/Ki67



Pr Henri Marret et Olivier Graesslin

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Génotypes HPV

Groupe	Types d'HPV	Commentaires
HPV type alpha		
1 (Oncogène)	16	Type d'HPV le plus actif, connu comme responsable de plusieurs cancers
1 (Oncogène)	18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	Preuves suffisantes de relation avec le cancer du col
2A Probablement oncogène chez les humains	68	Preuves fortes « mécanistiques » de relation avec le cancer du col mais preuves limitées chez les humains
2B Possiblement oncogène	26,53,66,67,70,73,82	Preuves limitées de relation avec le cancer du col chez les humains
2B Possiblement oncogène	30,34,69,85,97	Classé par analogie phylogénétique avec les types d'HPV avec des preuves suffisantes ou limité d'oncogénicité dans le cancer du col
3 Non classable comme oncogène	6,11	
HPV type Bêta		
2B Possiblement oncogène	5 et 8	
3 Non classable comme oncogène	Autres types bêta et gamma	

HPV

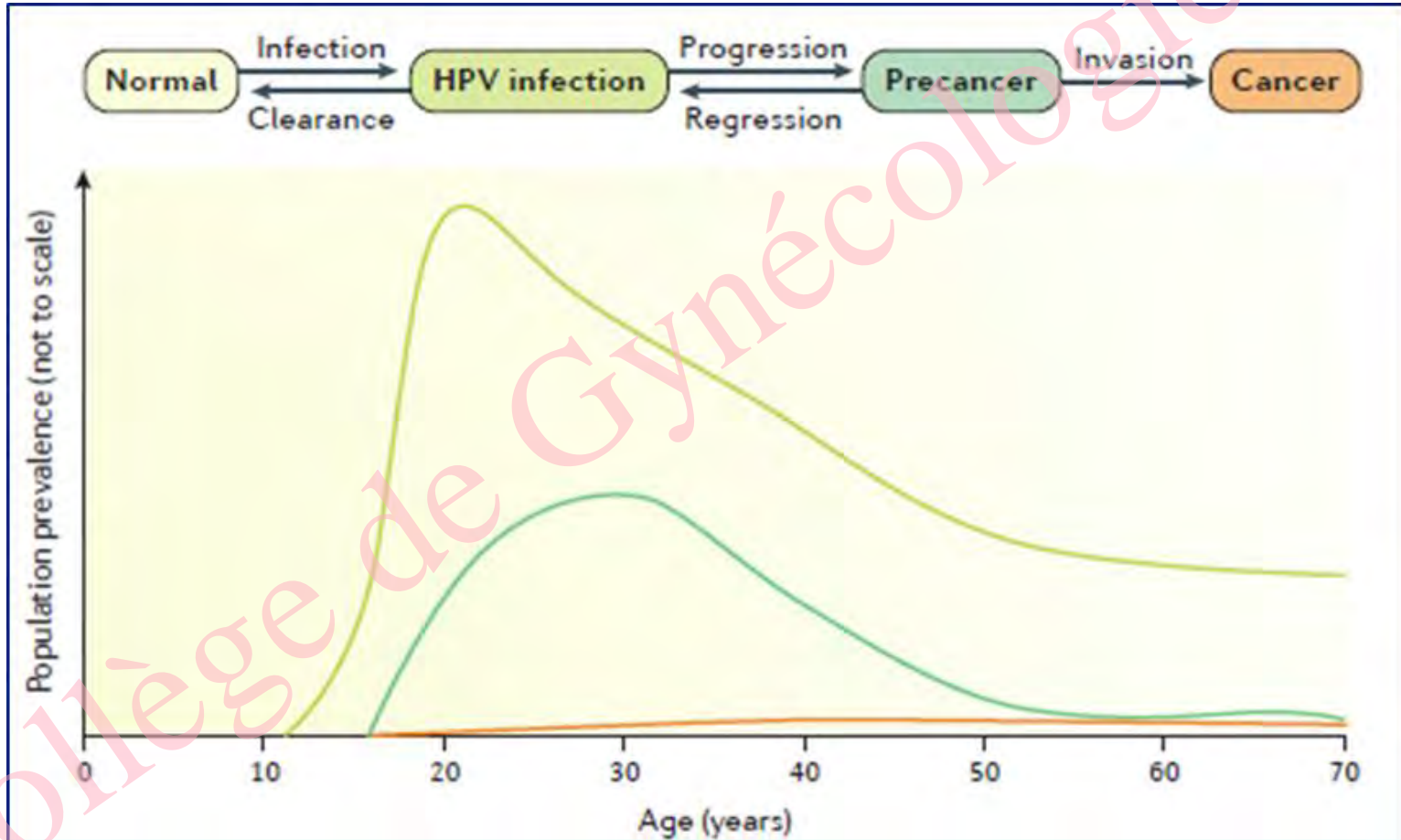
- L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde
- Les HPV sont hautement transmissibles et peuvent être transmis malgré l'usage de préservatifs et leurs infections asymptomatiques .
- Si l'infection à HPV persiste (c'est-à-dire que le virus reste détectable), cette **infection persistante** peut causer le cancer du col de l'utérus (CCU) ainsi que d'autres cancers du tractus génital inférieur (vagin, vulve et pénis), de l'anus et de l'oropharynx.

HPV

- Les HPV-HR sont la cause de la plupart des cancers du col de l'utérus et plus particulièrement, les génotypes 16 et 18 qui sont à l'origine de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus au niveau mondial Si l'on considère les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, ce pourcentage passe à 90 %. Le 18 est plus fréquent dans les adenocarcinomes

{De Martel, 2017 }.

Modèle de l'histoire naturelle de l'infection à HPV menant au cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge d'après Schiffman *et al.*, 2016



Cofacteurs

- Viral : HPV16 10 fois plus de dysplasies
- HIV immunosuppression
- l'âge précoce au premier rapport sexuel,
- un nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie
- le nombre de partenaires récents,
- un nombre élevé d'accouchements (parité élevée)
- et la première grossesse à un âge précoce

Institut national du cancer, 2013 .

- Le tabagisme et l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux ont également une influence sur le risque de développer des lésions précancéreuses.

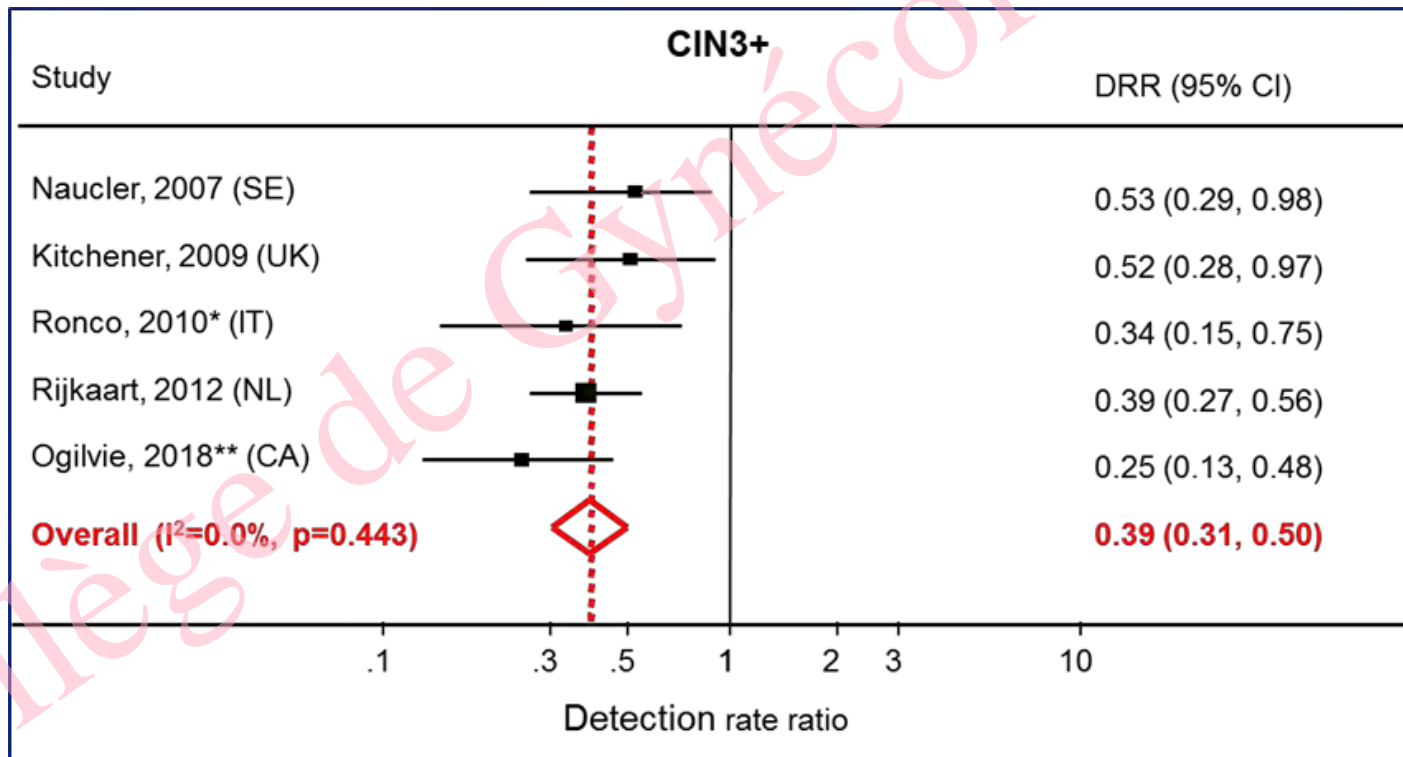
Test HPV

- Le test HPV est une méthode de détection moléculaire {Organisation mondiale de la santé, 2017} qui permet la détection des acides nucléiques (ADN ou ARNm) des génotypes de HPV à haut-risque.
- l'hybridation liquide, utilisent une amplification de signal trousse Hybrid Capture 2 (hc2), alors que d'autres utilisent une amplification de la cible, c'est le cas des trousse fondées sur la PCR.
- Selon leur conception, ces dispositifs recherchent entre 3 et 35 génotypes. Les principaux types d'HPV à haut risque (16, 18 et 45) sont systématiquement recherchés.

Performances du dépistage primaire du CCU par test HPV

- La mise à jour des méta-analyses (inclusion de nouveaux essais contrôlés randomisés) confirme la **sensibilité plus élevée** du test HPV en dépistage primaire pour détecter les lésions CIN2+ et CIN3+.
- Cette mise à jour confirme également la **meilleure efficacité** du dépistage primaire par test HPV pour réduire l'incidence des lésions CIN3+.
- L'analyse poolée des données des quatre essais européens montre que le dépistage par test HPV permet de réduire l'incidence des lésions CIN3+ mais également des **cancers**.

Méta-analyse des principaux résultats cliniques des ECR comparant le dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV-hr et par examen cytologique. Taux de détection relatif des CIN3 +, observé lors de la 2e vague de dépistage chez les femmes dont le test de dépistage était négatif à la 1ère vague de dépistage.



- Cet effet protecteur est similaire pour le cancer invasif précoce (stade 1A) et pour le cancer invasif avancé (stades $\geq 1A$).
- Cet effet protecteur a été observé à la fois chez l'ensemble des femmes dépistées par test HPV et chez celles dont le test HPV était négatif.
- Le dépistage fondé sur le test HPV protégeait mieux contre l'adénocarcinome que contre le carcinome malpighien.
- La meilleure efficacité du dépistage par test HPV n'est **pas démontrée chez les femmes de moins de 30 ans.**
- L'intervalle entre deux dépistages pourrait être augmenté en toute sécurité jusqu'à **5 ans**, voire plus, avec le test HPV.

Dépistage par test HPV réalisé sur auto-prélèvement vaginal

- Le dépistage primaire par test HPV avec un test validé fondé sur la méthode de PCR est aussi sensible pour la détection des CIN2+ et CIN3+ et légèrement moins spécifique sur des auto-prélèvements (APV) comparativement aux échantillons cervicaux, prélevés par des cliniciens.
- Aucun impact significatif des dispositifs d'auto-prélèvement ou des milieux de conservation / transport n'a pu être démontré.

- **L'envoi direct** de kits d'APV est plus efficace pour atteindre les femmes qui ne participent pas régulièrement au programme de dépistage ou qui appartiennent à des groupes de population sous-dépistés comparativement à l'envoi de lettres d'invitation ou de rappel pour un prélèvement par un clinicien. La taille de l'effet est cependant très variable parmi les essais inclus.
- Les stratégies d'invitation au dépistage dans lesquelles les femmes devaient **demander un kit d'APV** (*opt-in*), ne sont pas plus efficaces que les lettres d'invitation. Toutefois, certaines études de cohorte non incluses dans la méta-analyse ont montré que des stratégies *opt-in* pouvaient donner de bons résultats en pratique.
- **Les visites à domicile** au cours desquelles des kits d'APV sont fournis directement aux femmes sont très efficaces pour atteindre les populations sous-dépistées.

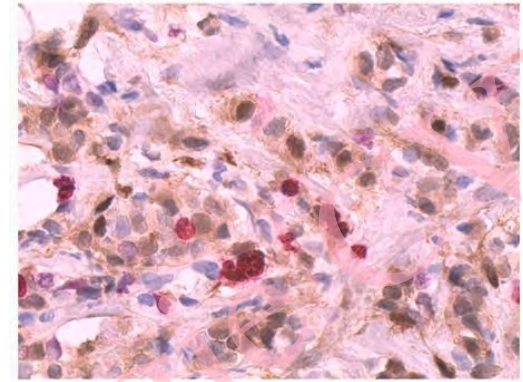
Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses Marc Arbyn, et al BMJ 2018

- La proportion d'échantillons inadéquats pour un test HPV-HR est faible parmi les APV.
- La détection des lésions CIN2+ parmi les femmes invitées est plus élevée (x2,3) dans les bras APV des essais contrôlés randomisés avec une stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes que dans les bras contrôle, alors que la détection des lésions CIN2+ parmi les femmes dépistées est similaire dans les deux bras.

HPV urinaire

- Très peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux.
- Le test HPV sur des urines tend à être moins sensible mais plus spécifique que le test sur échantillons cervicaux.
- La perte de sensibilité tend à être réduite avec l'utilisation d'un dispositif permettant de recueillir le 1er jet urinaire.
- La sensibilité du test APTIMA apparaît nettement plus faible sur échantillon urinaire que sur prélèvement cervical.
- **D'autres études sont nécessaires** pour documenter l'impact de la méthode de recueil des urines, le traitement des échantillons et le choix du test HPV sur les performances diagnostiques.

Marquage P16 et ki67



- Il s'agit d'un examen immunohistochimique réalisé sur le liquide du [frottis cervico-utérin](#).
- La **protéine p16** est un biomarqueur qui témoigne de l'expression du gène précoce E7 lors d'une infection à [HPV à haut risque](#). Sa surexpression est le reflet indirect de l'expression du gène E7.
- **Ki 67 est un marqueur de prolifération**, il témoigne de l'activité mitotique des noyaux. En pratique l'index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67
- Le couplage de la recherche du biomarqueur **protéine p16** et du **facteur de prolifération Ki67** [au sein de la même cellule \(Dual-staining\)](#) permet d'identifier de manière plus spécifique les infections transformantes dans l'épithélium malpighien du col utérin.

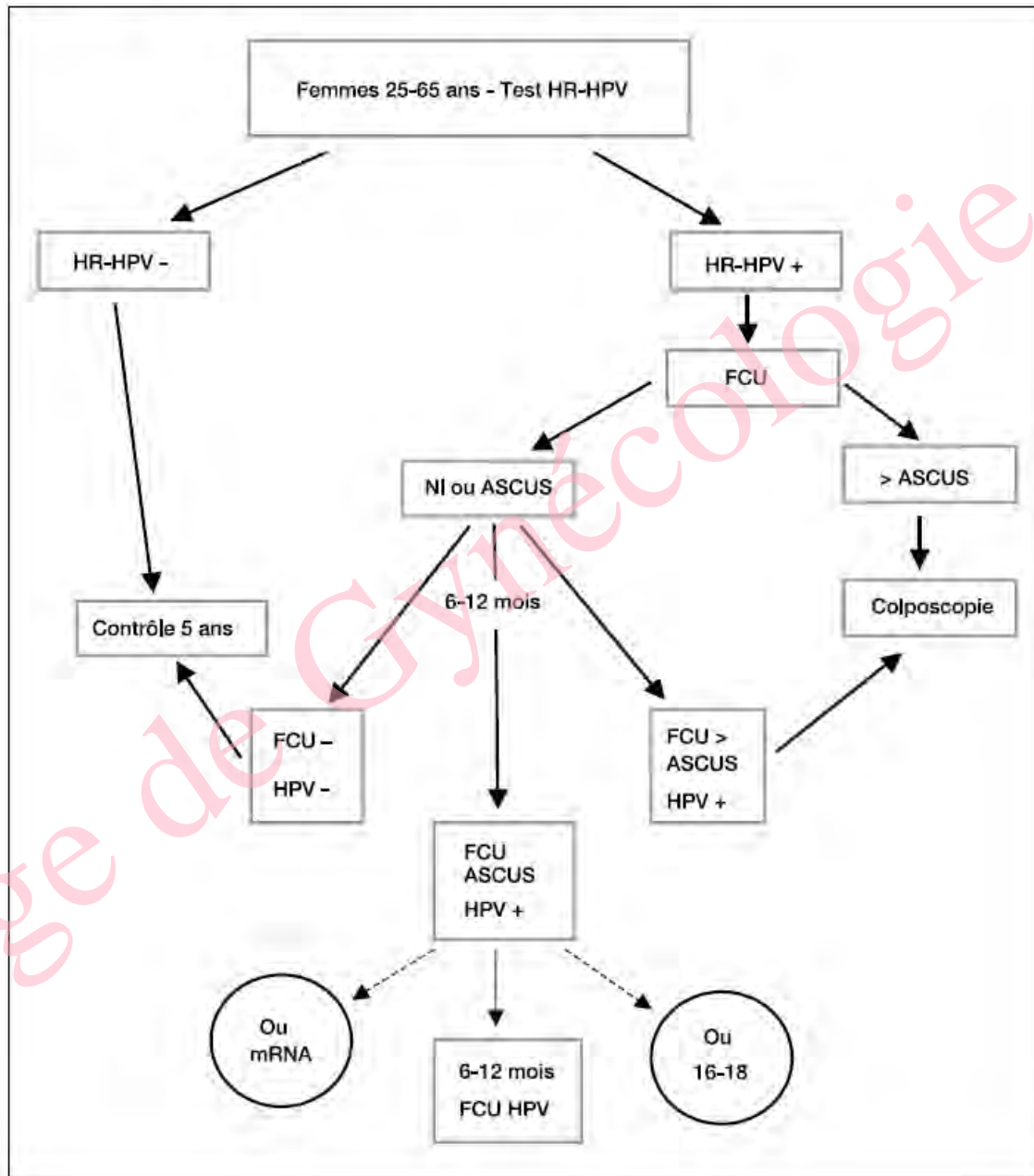
Performances du dépistage primaire du CCU par double immuno-marquage p16/Ki67

- Il n'existe **pas de données** probantes à ce jour permettant de recommander un dépistage primaire par p16/Ki67 ou par p16

Performance diagnostique des différents tests et stratégies de triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif

- La stratégie de triage la mieux documentée est l'examen **cytologique** (au seuil ASC-US). Cette stratégie de triage n'est cependant pas optimale car les femmes dépistées positives par test HPV et ayant une cytologie de triage négative nécessitent un suivi. Elles présentent en effet un risque trop élevé de développer une lésion pré-cancéreuse ou un cancer pour pouvoir être réintégrées dans le dépistage de routine.

Figure 2 : Algorithme proposé par Cuzick [35]



Seuil de risque de CIN 3

- Population à faible risque (prévalence moyenne des CIN3+ de 5 %) ; (ii) population à risque moyen (prévalence des CIN3+ de 9 %) et (iii) population à risque plus élevé (prévalence de CIN3+ de 15 %).
- Des seuils de risque de CIN3+ de 10 % (VPP) pour l'envoi immédiat en colposcopie et de 1 % (1-VPN) pour réintégration au dépistage de routine ont été proposés en Europe et utilisés dans la présente analyse. Ces seuils sont discutables et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables.

Stratégie de triage

- Une seule stratégie de triage en **un temps** était acceptable : combinaison de l'examen cytologique et du double immuno-marquage p16/Ki67 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif. Cependant, cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude.
- La stratégie en **deux temps** incluant une 1^{ère} cytologie réflexe (au seuil ASC-US) suivie d'une 2^e cytologie (ASC-US) 6 à 12 mois plus tard était acceptable dans les situations à risque faible et à risque moyen, et à la limite de l'acceptable dans une situation à risque élevé.

- La stratégie en **deux temps** incluant un examen cytologique réflexe ASC-US, suivi d'un test HPV 12 mois plus tard, avec ou sans un examen cytologique, était également acceptable dans les situations à risques moyen et élevé mais était moins efficace (VPP < 10 %) dans une situation à risque faible.
- La stratégie incluant une **combinaison** d'examen cytologique (seuil ASC-US) et de génotypage HPV 16/18 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif, suivi en cas de 1^{ère} étape négative d'un examen cytologique et/ou d'un test HPV-HR 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans des situations à risques moyen et élevé mais pas dans une situation à risque faible

Avis des experts

- Une stratégie de triage en **deux temps** apparaît nécessaire. La stratégie envisageant le triage par examen cytologique puis test HPV à un an (si examen cytologique négatif) leur paraît la plus pertinente.
- Si le test HPV de triage à un an est positif, une colposcopie doit être faite ; si le test HPV de triage à un an est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard. Cette stratégie permet de détecter la persistance de l'infection à HPV, ce qui est un élément essentiel dans le processus d'oncogénèse.

Coûts efficacité

- La revue de littérature internationale menée a montré que le test HPV tous les 5 ans en **dépistage** primaire (avec ou sans génotypage HPV 16/18) représentait une alternative intéressante à l'examen cytologique tous les 3 ans en termes de coûts et d'efficacité.
- Certaines des études analysées ont également mis en évidence l'intérêt médico-économique de l'utilisation de l'examen cytologique en test de **triage** après un test HPV en dépistage primaire.
- En France, l'objectif principal du Plan Cancer étant de réduire davantage le poids du CCU en France, la stratégie la plus appropriée serait donc plutôt un test HPV puis un examen cytologique en test de triage tous les 5 ans.

Autoprélèvement

- Par ailleurs, il a été montré que l'envoi à domicile d'un kit d'APV (écouvillon sec) **augmentait la participation au dépistage** du CCU de femmes non participantes, compensant les surcoûts induits par cette stratégie (à condition d'utiliser un dispositif d'APV peu coûteux (type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), adressé par voie postale au domicile des femmes).

Effet sur les femmes

- Les études analysées ont mis en évidence la complexité d'appréciation de la perception des femmes quant au test HPV en dépistage primaire du CCU. Elles ont également montré leur **attachement à l'examen cytologique** et leur crainte d'une évolution vers le test HPV en raison de connaissances erronées ou de **manque d'informations** sur ce test.
- L'anxiété générée par l'annonce d'un test HPV positif a été rapportée mais peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes ont été mentionnées.
- Les résultats des études n'ont pas permis de comparer le niveau d'anxiété généré par un test HPV positif comparativement à un examen cytologique anormal.

- Selon les résultats des études analysées, l'introduction du test HPV à la place de l'examen cytologique pouvait **augmenter la participation au dépistage** des femmes, mais le non-respect des recommandations nationales concernant le dépistage du CCU et les interactions potentielles avec le dépistage opportuniste pouvaient induire un accroissement des inégalités .
- Globalement, **les femmes préféraient en effet l'auto-prélèvement** au prélèvement réalisé par un professionnel de santé. L'APV pourrait également permettre de faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas aux programmes actuels de dépistage du CCU ou difficiles à rejoindre pour des raisons diverses.

- Une différence générationnelle a été observée. Les femmes plus **jeunes**, habituées à rendre visite à un gynécologue pour une **cytologie**, ne voyaient pas la nécessité de changer cette pratique ; elles étaient également plus sceptiques sur la fiabilité des résultats liés à ce type de prélèvement que les femmes plus âgées.
- Les femmes plus **âgées**, moins habituées aux rendez-vous gynécologiques réguliers, étaient plus favorables à **l'auto-prélèvement**, et plus particulièrement si elles avaient eu une mauvaise expérience avec les examens pelviens dans le passé

Pour les professionnels

- Concernant les professionnels de santé, la complexité des stratégies et des algorithmes liés à l'utilisation du test HPV comparativement à ceux liés à l'utilisation de l'examen cytologique, pouvait générer de la **confusion**
- Les membres du groupe de travail soulignent l'importance de **ne pas rembourser** les tests de dépistage **non recommandés** ou réalisés dans des conditions non conformes aux recommandations

Vaccin et dépistage



- la plupart des études a montré une **corrélation positive** entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage
- Par ailleurs, certains résultats suggèrent que les femmes ayant été vaccinées à un âge plus tardif étaient plus susceptibles de participer au dépistage du CCU. Il semblait donc particulièrement important d'**informer** les femmes sur le dépistage au moment de la proposition de la vaccination et plus particulièrement, les adolescentes.
- Convaincre les jeunes femmes vaccinées que le dépistage **n'est pas devenu superflu** pour elles : la vaccination contre le virus HPV ne doit pas les exempter de dépistage du CCU.

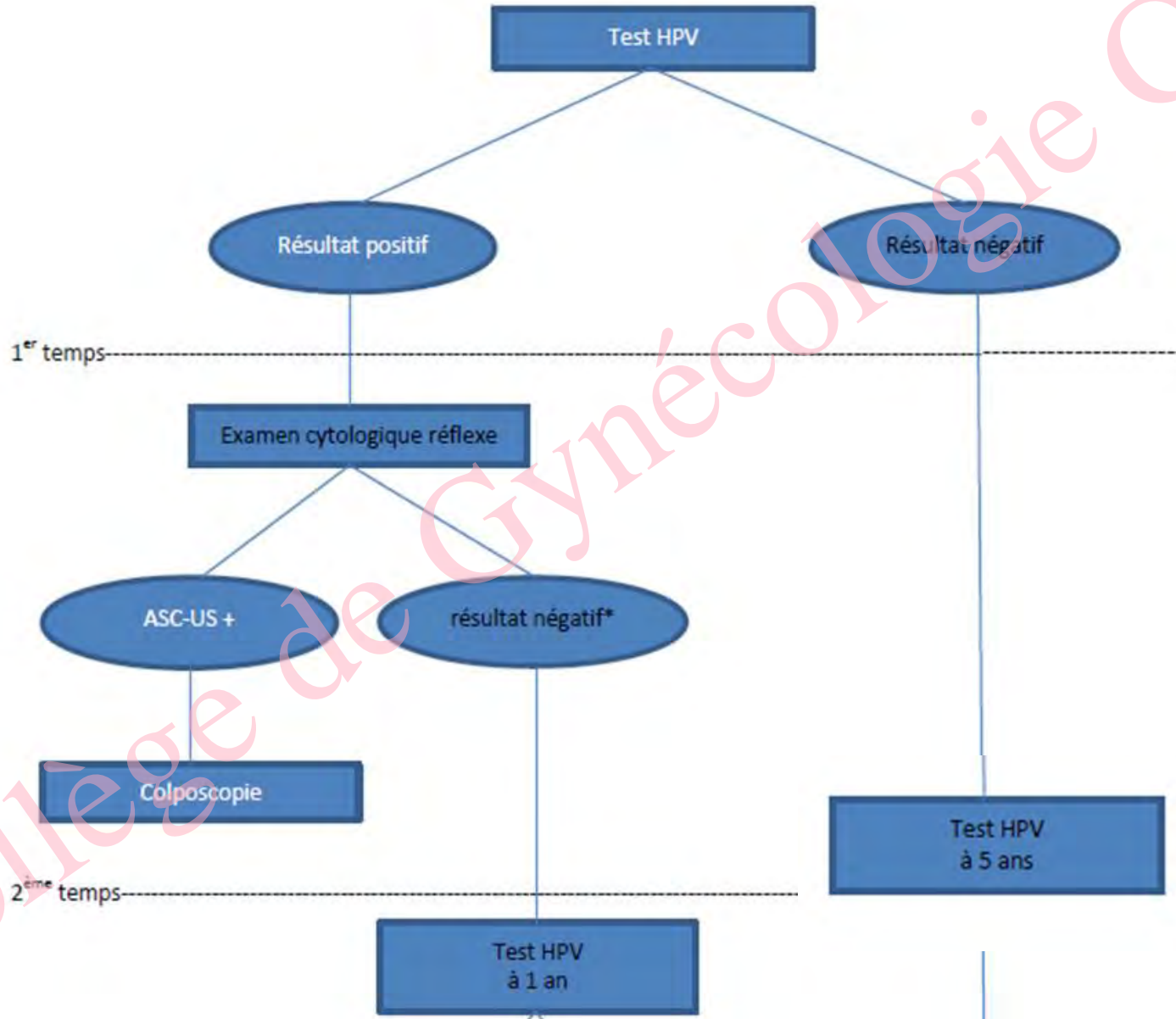
Messages clés

- Le test HPV est **plus sensible** que l'examen cytologique pour la détection des lésions pré-cancéreuses CIN2+ et CIN3+ ; en revanche, sa spécificité est moindre.
- **L'effet protecteur** du test HPV vis-à-vis des cancers invasifs est supérieur à celui de l'examen cytologique. Cet avantage n'est pas démontré en dessous de l'âge de 30 ans.
- La durée de protection contre les CIN3+ et le cancer invasif du col utérin est plus longue après un test HPV négatif qu'après un examen cytologique négatif. Les intervalles entre les dépistages pourraient donc être étendus.
- Un dépistage primaire du CCU par test HPV tous les **5 ans** serait plus **coût-efficace** qu'un dépistage primaire du CCU par examen cytologique tous les 3 ans tel que recommandé actuellement.

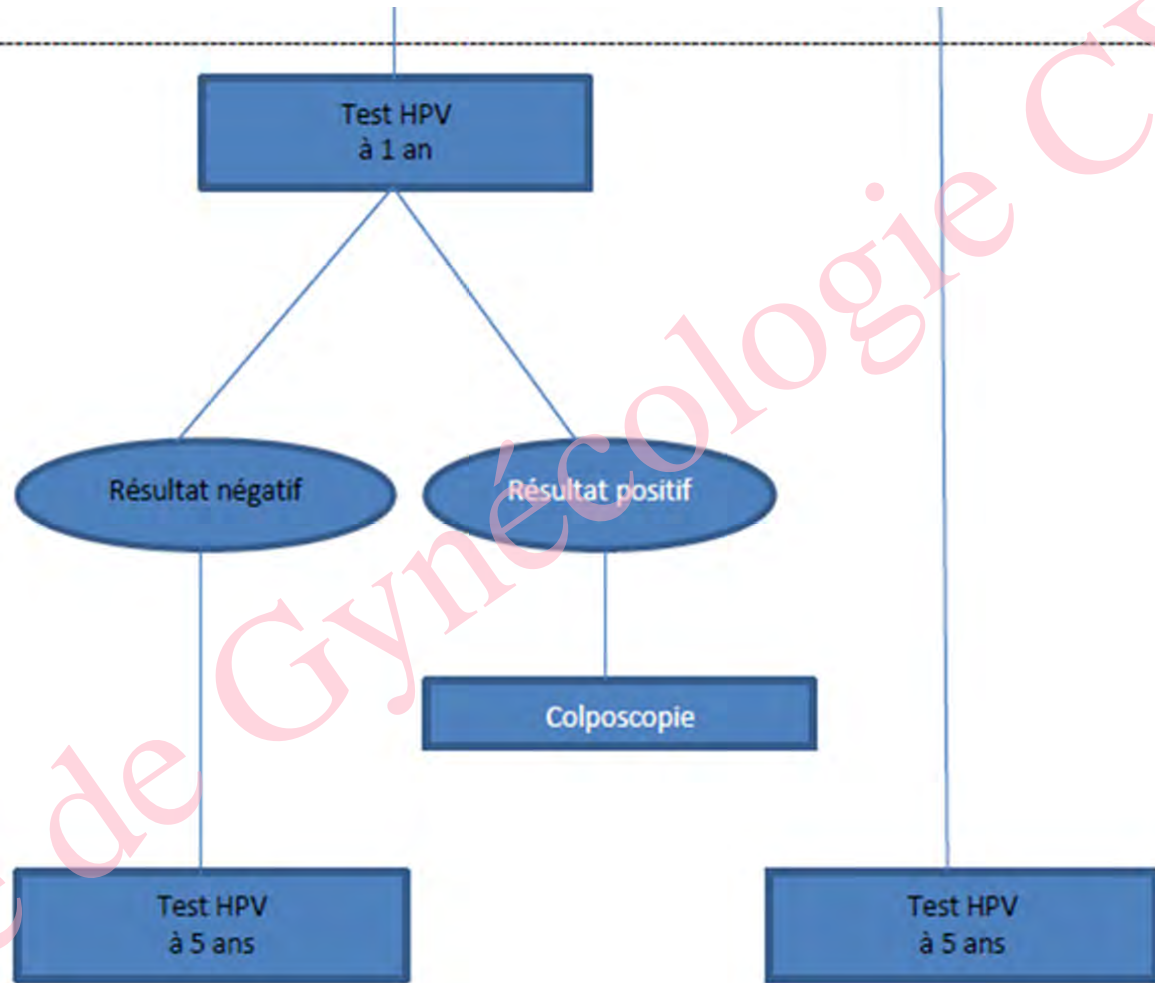
Reco

- Dans un objectif d'amélioration de la qualité du dépistage, l'examen cytologique en **milieu liquide** est donc recommandé.
- A partir de **30 ans**, la HAS recommande que le test **HPV** remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU. Ce test HPV est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique de dépistage.
- Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de **5 ans**.
- L'**auto-prélèvement** vaginal doit être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes qui **ne participent pas** ou insuffisamment au programme de dépistage du CCU.

Triage 30/65 ans



2^{ème} temps



Collège de Gynécologie CVL

- Au regard des recommandations formulées par la HAS, la **prise en charge intégrale** par l'assurance maladie, sans avance de frais doit également concerner la réalisation du test HPV tous les 5 ans, pour les femmes de 30 à 65 ans.