

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

Juillet 2019

CONTEXTE

Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO). Le PNDO repose sur les recommandations françaises actuelles pour le dépistage du CCU, c'est-à-dire la réalisation d'un examen cytologique chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans tous les 3 ans, après deux examens consécutifs normaux à un an d'intervalle. Dans ses recommandations de 2010, la HAS considérait que le passage au test HPV comme test de dépistage était prématurée mais pouvait être susceptible d'intervenir à terme lorsque le dépistage organisé serait effectif, en particulier au plan de la couverture et des mesures d'assurance qualité. La garantie de qualité du programme de dépistage du CCU est essentielle dans la mesure où ce programme s'adresse à des populations non malades, qu'il présente des risques associés (en termes d'interventions inutiles notamment), qu'il est financé collectivement et doit permettre de proposer une prise en charge de qualité équivalente à l'ensemble des femmes participantes, sur l'ensemble du territoire.

Au regard de l'évolution du contexte de dépistage du CCU en France et de la disponibilité de nouvelles données scientifiques, la Direction Générale de la Santé a souhaité que la HAS évalue la place du test HPV ainsi que le recours au double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU.

Contexte épidémiologique

- Près de 3 000 nouveaux cas de cancers invasifs en France et plus de 1 000 décès chaque année.
- Trois quarts des cas diagnostiqués chez des femmes jeunes, âgées de 25 à 64 ans.
- Un taux de couverture du dépistage insuffisant (~60%).

L'INFECTION À HPV ET L'HISTOIRE NATURELLE DU CCU

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN de petite taille, très résistants, qui infectent les épithéliums cutanés et les muqueuses. Environ 40 types d'HPV infectent les épithéliums muqueux ; ils sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. Une infection par des types à faible risque ou non oncogènes, tels que les types 6 et 11, peut provoquer des condylomes. Les types d'HPV à haut risque (HPV-HR) peuvent provoquer le CCU et d'autres cancers ano-génitaux et de l'oropharynx. Aujourd'hui, 12 HPV sont considérés comme des cancérigènes avérés et parmi ceux-là, les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents.

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde et se transmet par contact cutanéomuqueux : la plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs (~80 %) seront infectés par ces virus au cours de leur vie.

Le risque d'infection à HPV-HR augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel et il diminue ensuite avec l'âge. Dans la majorité des cas, ces infections sont asymptomatiques et deviennent rapidement indétectables dans les tissus. Environ 90 % des infections ne sont plus détectables après 2 ans.

Si l'infection à HPV persiste, elle peut causer le CCU. La persistance d'une infection génitale par l'HPV-HR est un facteur de risque nécessaire de CCU, mais pas suffisant. D'autres cofacteurs de risques (facteurs viraux, endogènes liés à l'hôte et comportementaux) joueraient un rôle dans le développement du CCU.

Le CCU se développe selon une série d'étapes nécessaires qui se produisent à des âges particuliers : infection par un HPV à haut risque, persistance de l'infection, lésions précancéreuses, cancer invasif. Le CCU se caractérise par son évolution lente et l'existence de lésions précancéreuses curables.

Les tests disponibles : examen cytologique et test HPV

L'examen cytologique (frottis cervico-utérin) et le test HPV nécessitent tous deux un prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien. Le test HPV peut également être réalisé à partir d'un auto-prélèvement vaginal (APV).

■ L'examen cytologique

- il consiste en une analyse morphologique des cellules du col de l'utérus pour détecter précocement la présence de cellules anormales et de cellules précancéreuses qui pourraient évoluer en lésions cancéreuses ;
- en termes de performances diagnostiques, cet examen présente une sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses comprise entre 51 et 53 % et une spécificité comprise entre 96 et 98 % ;
- l'interprétation de cet examen est subjective et variable selon les observateurs, ce qui représente une limite.

■ Le test HPV

- le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation n'a pas pour objectif d'identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse ;
- selon les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) de 2016, il est utilisé comme test de triage (c'est-à-dire en seconde intention après un examen cytologique dont le résultat est anormal) ;
- d'après les résultats des études analysées et comparativement à l'examen cytologique :
 - ▶ le test HPV présente une meilleure sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses,
 - ▶ il est plus efficace en termes de réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs chez les femmes de plus de 30 ans,
 - ▶ il offre une durée de protection plus longue contre les lésions précancéreuses et le cancer invasif après un test négatif,
 - ▶ la spécificité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses est moindre : le triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif représente donc un enjeu important,
 - ▶ chez les femmes de moins de 30 ans : la prévalence des infections à HPV transitoires est élevée et il existe un risque de sur-diagnostic et sur-traitement pouvant entraîner des complications obstétricales lors de grossesses ultérieures ;
- la possibilité de réaliser un test HPV sur APV permettrait :
 - ▶ de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépister ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé,
 - ▶ d'améliorer la couverture du dépistage.

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS

Les recommandations formulées concernent les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, immuno-compétentes, n'ayant pas eu d'hystérectomie totale et âgées de 25 à 65 ans. En l'état actuel des connaissances, la conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non contre les HPV.

Les messages clés

■ **Maintien des modalités de dépistage du CCU et des stratégies de triage pour les femmes âgées de 25 à 30 ans**

- entre 25 et 30 ans, le dépistage du CCU reste fondé sur la réalisation de deux examens cytologiques à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal ;
- dans ce cadre, l'examen cytologique en milieu liquide est recommandé : le prélèvement en milieu liquide permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe), et évite, en cas de cytologie anormale, une re-convocation de la femme pour effectuer un second prélèvement, alors qu'un prélèvement avec étalement sur lame la rendrait nécessaire ;
- les recommandations formulées par l'INCa sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale s'appliquent¹.

■ **Évolution des modalités de dépistage du CCU pour les femmes âgées de 30 à 65 ans**

- à partir de 30 ans, la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU ;
- en se fondant sur les recommandations actuelles de dépistage du CCU, reposant sur la réalisation d'un examen cytologique à un rythme triennal entre 25 et 30 ans, le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal ;
- le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

■ **L'auto-prélèvement vaginal (APV) : une alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé pour la réalisation d'un test HPV pour certaines femmes**

L'APV doit être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées : il permet de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépistées ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.

■ **Stratégies de triage des femmes ayant un test HPV positif**

Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU, une stratégie de triage en deux temps est recommandée. Après un test HPV positif, un examen cytologique réflexe doit être réalisé :

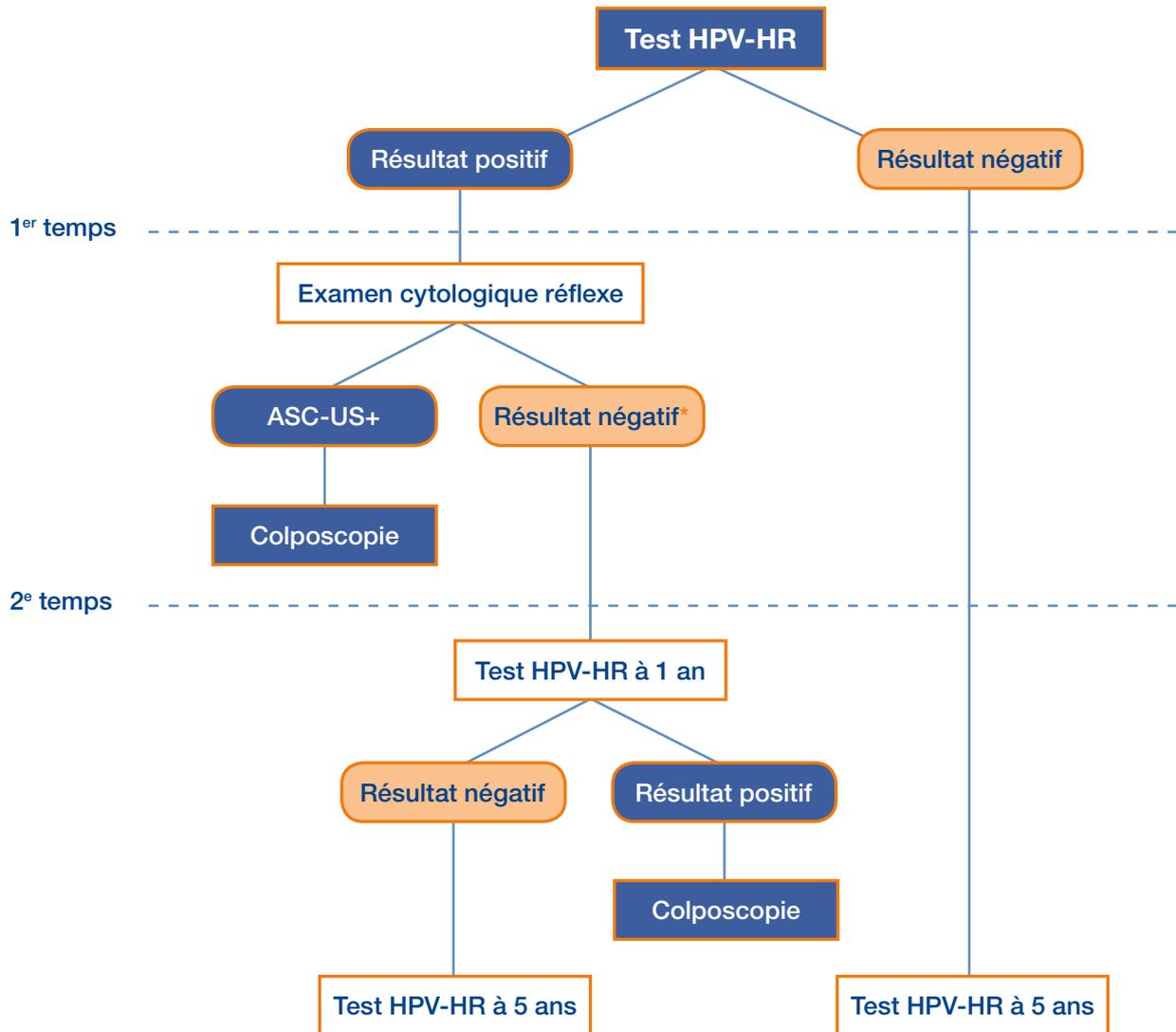
- si le résultat de la cytologie est ASC-US ou anomalies plus sévères, la femme doit être rappelée pour colposcopie ;
- si le résultat de la cytologie est négatif, un test HPV est réalisé un an plus tard (voir algorithme). Si ce test HPV de triage, réalisé un an plus tard, est positif, une colposcopie doit être faite ; si ce test HPV de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.

■ **Place du double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage du CCU**

Au regard des données disponibles, l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 en dépistage primaire ou comme test de triage après un test HPV positif n'est pas recommandée.

1. www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale-Thesaurus

Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU



* résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne

APPROCHE PRÉVENTIVE GLOBALE

Le dépistage du CCU doit s'insérer dans une démarche préventive globale intégrant tous les moyens de prévention. Celle-ci repose notamment sur la vaccination, le traitement précoce des lésions précancéreuses et la prise en charge adaptée et rapide des femmes atteintes de CCU.

HAS