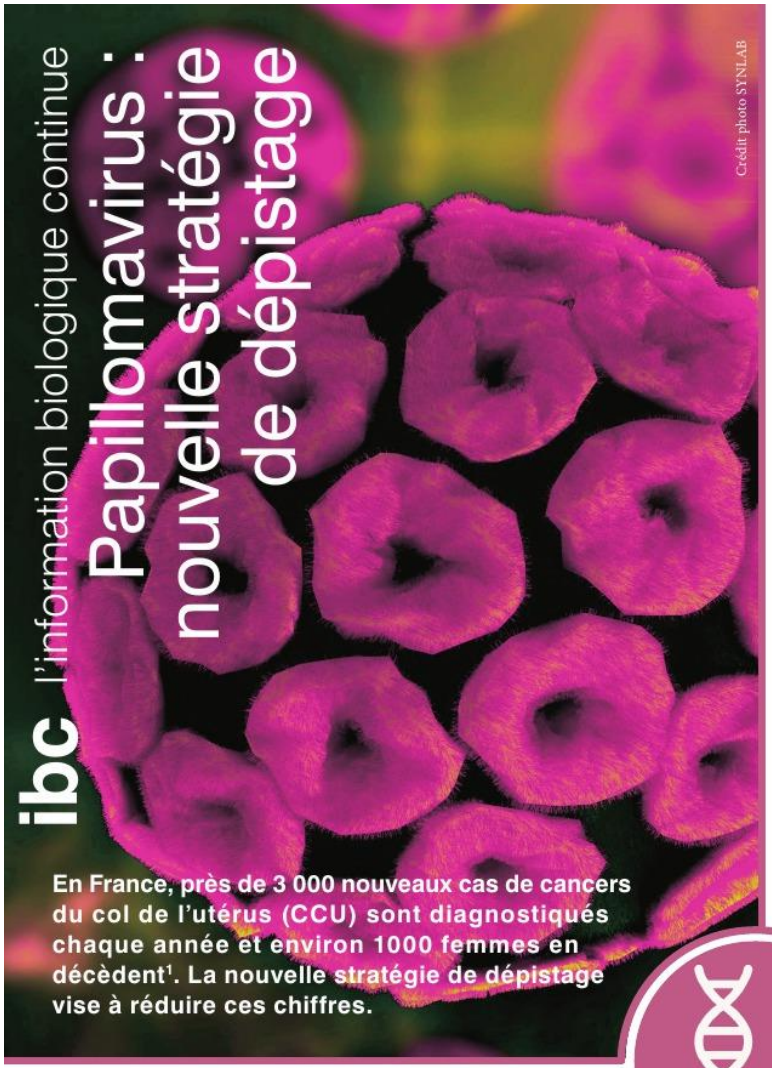


SYNLAB

info **santé publique**

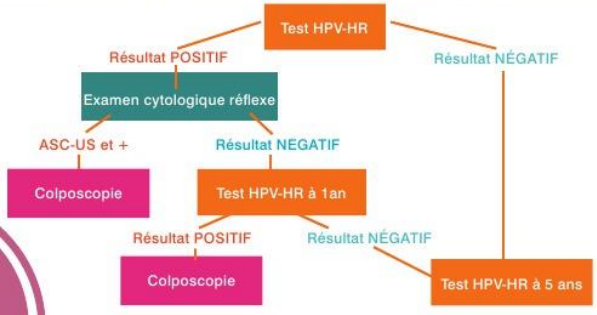
SYNLAB Biopaj
Laboratoire de biologie médicale multi-sites
www.labo-biopaj.fr

Recherche HPV-HR * et dépistage du cancer du col de l'utérus : les nouvelles recommandations [3].

Jusqu'à présent le dépistage du CCU s'appuyait sur le programme national de dépistage organisé (PNDO), préconisant de réaliser un examen cytologique chez la femme asymptomatique entre 25 et 65 ans tous les 3 ans, après deux résultats normaux à un an d'intervalle. Mais des nouvelles données scientifiques ont permis de revoir ces recommandations, selon le souhait de la Direction générale de la Santé. Depuis juillet 2019, la Haute autorité de la Santé (HAS) indique que, dans le cadre du dépistage primaire, les femmes âgées de 30 à 65 ans doivent désormais bénéficier en première intention, du test HPV-HR à la place de l'examen cytologique (frottis cervico-utérin).

* Papillomavirus haut risque

Nouvel algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV-HR a été proposé en dépistage primaire du CCU.



Une stratégie de dépistage optimale [2]

Une stratégie optimale visera à maximiser les avantages du dépistage en minimisant les désagréments potentiels. Pour ce faire, on identifie les précurseurs du CCU susceptibles de progresser vers les cancers invasifs tout en évitant la détection et les traitements inutiles des infections HPV-HR transitoires et ses lésions bénignes (qui ne sont pas destinées à devenir cancéreuses).
Le dépisage devra donc :

- détecter plus précocement les femmes qui présentent un vrai risque en préservant ainsi leur vie et leur santé. Ce point se révèle particulièrement important dans le cadre du programme de dépistage primaire HPV-HR étant donné les intervalles prolongés entre deux dépistages (5 ans) ;
- présenter une excellente sensibilité en réduisant les faux négatifs ;
- présenter une forte spécificité pour éviter les sur-traitements dus aux infections transitoires (faux positifs) et protéger les femmes de l'anxiété inutile ;
- réduire les complications et les coûts liés à des interventions inutiles.

Description du Papillomavirus

Composé d'une capside icosaédrique et d'un génome d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de bases, c'est un virus nu (sans enveloppe), donc résistant dans le milieu extérieur. Il est capable d'infecter les muqueuses et l'épithélium. On a identifié plus de 100 types de HPV dont 15 à haut risque (HR) avec un potentiel de carcinogénèse important et 11 types à faible risque, responsables surtout de condylomes génitaux. Son génome est composé de 7 régions d'expression précoce (E1 à E7) et de 2 d'expression tardive (L1 et L2). Les régions E6 et E7 sont surexprimées dans les lésions cancéreuses sévères et jouent un rôle déterminant.

Épidémiologie [1]

Le HPV est la principale cause du CCU, mais aussi du carcinome ano-génital et de l'oropharynx. Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible (IST).
Le CCU est le deuxième cancer féminin dans le monde par sa fréquence.
On recense près de 3000 nouveaux cas de cancers invasifs en France qui causent plus de 1000 décès chaque année. La plupart sont diagnostiqués chez des femmes entre 25 et 64 ans. Le taux de couverture actuel du dépistage de 60% reste largement insuffisant.

Quelles recommandations [3,4] ?

25 à 30 ans

Femmes âgées de 25 à 30 ans : maintien des modalités de dépistage du CCU et des stratégies de triage.

- Le dépistage des femmes entre 25 et 30 ans 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 afin de pouvoir, en cas de frottis ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) ou autre anomalie, pratiquer une recherche d'HPV-HR sur le même prélèvement, sans reconvoquer la patiente, source de stress.

30 à 65 ans

Femmes âgées de 30 à 65 ans : évolution des modalités de dépistage du CCU.

La HAS recommande que le **test HPV-HR** remplace l'examen cytologique pour le dépistage primaire et le triage entre 30 et 65 ans :

- le test HPV-HR sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique normal ;
- le rythme de dépistage est désormais tous les 5 ans si les résultats sont normaux.

HPV-HR +

Femmes âgés de 30 à 65 ans : évolution du triage des femmes ayant un test HPV-HR positif.

Une stratégie de triage en deux temps est recommandée. Après un test HPV-HR positif en dépistage primaire du CCU, 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-HR est réalisé un an plus tard. Si ce test HPV-HR de triage, réalisé un an plus tard, est positif, une colposcopie doit être faite ; si ce test HPV-HR de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV-HR doit être proposé 5 ans plus tard.

HPV-HR ADN

Les tests HPV-HR ADN [2]

- Ils génèrent plus de faux positifs car 90 % de ces infections à HPV-HR sont des infections transitoires qui disparaissent de façon spontanée (clairance) entre 6 mois et 3 ans sans risque d'entrainer de cancer du col utérin.
- Dans le cadre d'un dépistage primaire, les infections transitoires abaissent la spécificité des tests ADN en causant des résultats faussement positifs entrainant des taux de suivi et de référence plus importants à ceux préconisés. Cela réduit l'efficacité des programmes de dépistage. surtout chez les jeunes de moins de 30 ans ce qui explique pourquoi la HAS recommande le test HPV en dépistage primaire seulement à partir de 30 ans [3].
- Cependant, la plupart des tests utilisés et remboursés par l'Assurance maladie (en cas de ASC-US et +) sont des tests qui mettent en évidence l'ADN de HPV et les génotypes respectifs.

HPV-HR ARN

Les tests HPV-HR ARN

- La présence de l'ARN de HPV témoigne d'une persistance du virus dans l'épithélium et de son intégration dans la cellule hôte. En effet une infection persistante permet l'intégration de l'ADN dans le génome cellulaire avec comme conséquence une dérégulation du cycle cellulaire et une surexpression des oncoprotéines E6 et E7.
- À ce jour la recherche de l'ARN de HPV n'est pas encore remboursée par l'Assurance maladie.

HPV-HR ARN SEQ

Les tests HPV de demain [5,6]

Une toute nouvelle technologie HPV ARN SEQ associe deux méthodes diagnostiques et semble prometteuse. Elle s'appuie sur l'association de la transcription inverse de PCR (RT-PCR) multiplexée et du séquençage de nouvelle génération (NGS). La RT-PCR permet de quantifier des petites quantités d'ARN (traduisant l'activité des gènes de HPV) et le NGS de caractériser la diversité des séquences virales amplifiées. Associées, ces deux méthodes permettent de mettre en évidence 16 HPV à haut risque, ainsi que la présence de marqueurs précancéreux. Ces tests sont en attente de commercialisation.

Libellé de prescription

Pour les médecins disposés à suivre les recommandations de l'HAS, prescrire :

- aux femmes de 25 à 30 ans : un frottis cervico-utérin, suivi éventuellement, d'un test-HVP-HR sur le même prélèvement ;
- aux femmes de 30 à 65 ans : une recherche HPV-HR ADN ou une recherche HPV-HR ARN, selon votre choix (ce dernier n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie au 01/10/2019). Pour ces femmes, la HAS recommande fortement à l'Assurance maladie de rembouser le test HPV en dépistage primaire et sans avance de frais [10].

Allons plus loin ! Défendons l'égalité hommes-femmes, même dans la vaccination.

- **Chez les jeunes femmes** [3] 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 cancer de col de l'utérus. Le pic de prévalence de l'infection à HPV est fortement associé aux premières relations sexuelles, d'où l'intérêt de vacciner les jeunes filles avant leur premier rapport sexuel. Son efficacité pour empêcher l'infection par les sérotypes HPV inclus dans le vaccin est proche de 100%. Cependant, la vaccination ne protège pas contre tous les HPV liés au CCU. C'est la raison pour laquelle le dépistage selon les nouvelles dispositions reste recommandé, que les femmes soient vaccinées ou non. La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. Il est possible, dans le cadre du rattrapage vaccinal, de vacciner aussi les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans.
- **Chez les jeunes hommes** [9] Afin de freiner la transmission du virus au sein de toutes les populations, sans distinction de sexe et d'orientation sexuellel. La HAS recommande depuis décembre 2019 l'élargissement de la vaccination pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrage possible de 15 à 19 ans révolus[x]. Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), la vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans [7]. Cela représente un grand pas en avant pour la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, oro-pharyngés et anaux.
- **Patients immunodéprimés** [7] La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

Schéma de vaccination [7]

Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9® pour les personnes non antérieurement vaccinées. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même.

Gardasil® : HPV 16 et 18
- vaccination débutée entre 11 et 13 ans révolus : 2 doses espacées de six mois
- vaccination débutée entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois

Cervarix® : HPV 16 et 18
- vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six mois
- vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois

Gardasil 9® : HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
- vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six à treize mois
- vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois

Prestation de conseil

Pour tout renseignement concernant le coût de l'analyse, merci de vous rapprocher de notre laboratoire.
Le docteur Sandrine LABROY, biologiste médicale au sein du laboratoire SYNLAB BIOPAJ, est à votre disposition pour vous délivrer toute information complémentaire.

Dr Sandrine LABROY
Tél. : 03 27 28 25 30
mail : sandrine.labroy@labo-biopaj.fr

SYNLAB

Références bibliographiques

1. Feuille de route, 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 immunomarquage p16/Ki67 - HAS juillet 2019.
2. American journal of clinical pathology n 137 pag 516/542, "Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.
3. **Synthèse de la recommandation.**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 - HAS - Juillet 2019.
4. Cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé en première intention après 30 ans - Medscape - Stéphanie Lavaud -17/07/2019.
5. Cancer du col de l'utérus : après le test ADN, celui à l'ARN ? - Vincent Richeux - Medscape - 27/08/2019.
6. Un double-test HPV permet de prédire le risque de cancer du col de l'utérus" - Dr Irène Drogou - Le Quotidien du médecin - 21/08/2019
7. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019, 2.10 Infections à papillomacirus humains (HPV) Page 24.
8. Qu'est-ce que l'auto-prélèvement vaginal (APV) ? Julie Boyard, 28/11/2018 https://www.depistage-cancer.fr/centre/component/content/category/56-37-divers.
9. Fiche de synthèse de la recommandation vaccinale, vaccination contre les papillomavirus chez les garçons; Haute autorité de la Santé, décembre 2019.
10. Avis N°2019.0055/AC/SEAP du 2 octobre 2019 du collège de la HAS relatif à la modification de l'inscription sur la lsite des actes et presatations mentionnée à l'article L.162-1-7 du code de la SS.

Auto-prélèvement vaginal (APV)

Lors de la recherche de HPV-HR, l'APV est une bonne alternative au prélèvement cervical réalisé par un professionnel de santé. Il doit être proposé aux femmes à partir de 30 ans non dépistées ou insuffisamment dépistées selon le rythme recommandé [1].
Certaines régions, comme le Centre-Val de Loire, réalisent actuellement une étude pilote de dépistage du CCU par HPV-HR en APV en vue de l'utiliser prochainement en routine, en alternative au frottis [8].

ISSN 2648-0522 - Dépôt légal : au numéro - Directeur de publication : Dr Didier Berchotet, didier.berchotet@synlab.fr - Directrice éditoriale : Dr Lilli Pandian, lilli.pandian@synlab.fr - Graphisme et maquettage : Brigitte Mathis pour SYNLAB. Gestion brigitte.mathis@synlab.fr - Décembre 2019 - Rédaction : Dr Lilli Pandian avec la contribution de Dr Jean Bee, Dr Antoine Busse, Dr Pascal Journel, Dr Hyam Kayali, Brigitte Mathis - Editeur : SYNLAB Gestion 60 rue d'Hauteville 75010 Paris, FRANCE - Imprimerie Thorax, 20 rue de la Douane 54000 Nancy contact@thorax-groupe.com -

SYNLAB