

Intérêt de la détection de l'HPV en Gynécologie : Indications actuelles et perspectives

Pr Claude Hocké
Hôpital Saint-André
CHU Bordeaux



INTRODUCTION-CANCER DU COL

- Ces vingt dernières années, le **CANCER DU COL** a vu, en France, son **incidence diminuer de 70%** (en 2000, 3400 cas avec une mortalité de 1000 femmes par an) en grande partie grâce au dépistage par frottis cellulaire des lésions pré-néoplasiques du col utérin
- Cependant, depuis une dizaine d'années, ce taux reste stable, probablement en raison :
 - **Des imperfections des frottis cellulaires** : le taux de faux négatifs va de 5-15% à 20-60% selon les laboratoires (Méta-analyse de Fahey : Se 58%, Sp > 94%)
 - **Du taux insuffisant de couverture de la population** : < 50% (au lieu de 80%)
- Les alternatives médicales connues afin de sensibiliser le frottis sont :
 - **Le frottis en phase liquide** (discuté)
 - **La colposcopie** (trop dépendante de l'opérateur)
 - **La recherche d'HPV** (si HPV+, la relecture des frottis est + dans 5 à 7%)

Riethmuller D et al, *Réalités en Gynécologie Obstétrique*, 2005, 104, 37-41

Fahey MF et al, *Am J Epidemiol*, 1995, 141, 680-6 & Nanda K et al, *Ann Int Med*, 2000, 132, 810-9

Brink ATP et al, *Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol*, 2006, 20, 253-6

INTRODUCTION-FROTTIS

- LE DEPISTAGE ACTUEL REPOSE SUR LE FROTTIS CELLULAIRE
 - = Un frottis tous les 2 à 3 ans après 2 frottis consécutifs normaux à 1 an d'intervalle (*efficace à condition qu'il concerne plus de 80% de la population et qu'il soit répété*)
- INTERPRETE EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DE BETHESDA :
 - Atypies des cellules malpighiennes (ASC)
ASC-US et ASC-H
 - Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade
LSIL
 - Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade
HSIL
 - Carcinome malpighien

INTRODUCTION-FROTTIS

- AVANTAGE DU FROTTIS EN PHASE LIQUIDE
(vs frottis cellulaire sur lame) :
 - ↑ **Se** (liquide/conventionnel) : 76% vs 68%
 - ↑ **Sp** (liquide/conventionnel) : 86% vs 79%
- LE FROTTIS EN PHASE LIQUIDE :
 - ↓ **Nombre de prélèvements inadéquats**
(1,88% à 0,39%)
 - ↓ **Nombre d'Ascus** (3,72% à 1,62%)
 - ↑ **Détection des L-SIL ++** (0,82 à 2,99 %)
 - ↑ **Détection des H-SIL** (0,29 à 0,64%)
- CEPENDANT IL PERSISTERAIT UN SURCOUT
PAR ANNÉE DE VIE SAUVÉE...

INTRODUCTION-HPV

- L'histoire naturelle du cancer du col utérin montre qu'il s'agit d'un CANCER VIRO-INDUIT PAR HPV DANS 99,7% des cas ($RR= 158,2 (113,4-220,6)$)
- SEPT À HUIT ANS SEPARANT L'INFECTION DE LA DYSPLASIE et sept à huit autres années sont nécessaires avant le développement du cancer
- LA BIOLOGIE MOLECULAIRE PERMET LA REALISATION D'UN DEPISTAGE VIRAL GRACE AUX TECHNIQUES :
 - D' amplification génique (PCR) : avantage d'un typage sélectif
 - De capture d'hybride (HC) : teste un cocktail d'HPV (13) !
- LE RISQUE DETECTE PERSISTE AU MOINS 30 MOIS, nécessitant, chez les femmes infectées une surveillance spécifique

Brink ATP et al, Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol, 2006, 20, 253-6

Denny LA et al, Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol, 2005, 19, 501-15

Munoz N et al, N Engl J Med, 2003, 348, 423-428

Hernadi Z et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 125, 114-119

INDICATION ACTUELLE

■ TRI DES LESIONS « ASCUS » RETROUVEES SUR FROTTIS CELLULAIRE

– FREQUENCE DES ANOMALIES ASCUS :

- ❖ 1-1,5 % des frottis
- ❖ Il s 'agit de lésions dysplasiques dans 5 à 20 % des cas
- ❖ 50 % des frottis ASCUS sont HPV+

– AUTRES ALTERNATIVES :

- ❖ Colposcopie
- ❖ Frottis de contrôle à 6 mois

– PERFORMANCE DU TEST :

- ❖ Se 88-98% vs frottis de contrôle 42-78%
- ❖ Sp 72-96% vs frottis de contrôle 82-98%

INDICATION ACTUELLE

– LE TEST HPV PERMET :

❖ Si HPV - :

- de rester à la même surveillance
(tous les 2 ans)

❖ Si HPV + :

- de proposer une colposcopie, des biopsies et un traitement ou une surveillance rapprochée

– LA REALISATION D 'UN FROTTIS EN PHASE LIQUIDE

- ❖ Permet la réalisation combinée du test sur le même prélèvement identifié comme anormal
- ❖ Evite une re-convocation et un 2^o examen

INDICATIONS DISCUTEES

■ TYPAGE VIRAL POUR LES LESIONS DE BAS GRADE

= 1,7% des frottis

- Discuté car 70 à 80 % de ces lésions sont HPV+
- Intérêt de l'étude de la charge virale et/ou de la persistance de la positivité pour le devenir ?

■ TYPAGE VIRAL POUR LES LESIONS DE HAUT GRADE

= 0,4% des frottis

- Pas d'indication dans le cadre du dépistage primaire (mais Se = 95%)

INDICATIONS DISCUTEES

■ SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUES DES LESIONS DE HAUT GRADE :

– SURVEILLANCE NECESSAIRE CAR :

- ❖ Après conisation à l'anse diathermique, environ 1/4 des résections ne sont pas in sano (8 à 32%) et une surveillance est proposée en cas de frottis normal après la chirurgie
- ❖ Après traitement, on assiste à 5 - 15 % de récurrences
- ❖ La patiente reste à risque pendant environ 8 ans

– SURVEILLANCE CLASSIQUE :

- ❖ Frottis + Colposcopie à 4 mois puis annuelle pendant 7 ans

– PROPOSITION ALTERNATIVE :

- ❖ REALISATION D'UN TEST HPV A 6 MOIS APRES LE TRAITEMENT

- VPN 100%
- Si test -, il est renouvelé à 6 mois puis 24 mois puis arrêt
- Si test +, la surveillance par frottis cellulaire est semestrielle

INDICATIONS DISCUTEES

- DANS L'IDÉAL, LA CHARGE VIRALE EST ÉVALUÉE AVANT LA PROCÉDURE PUIS REDOSÉE SIX MOIS APRÈS LA CONISATION :
 - En cas de résection in sano :
 - ❖ Et de frottis normal et d'HPV- : *la patiente peut être considérée comme guérie*
 - ❖ Et de frottis normal et d'HPV+ : *une surveillance est nécessaire*
 - En cas de résection non in sano :
 - ❖ Et de frottis normal et d'HPV- : *rassurant, surveillance simple*
 - ❖ Et de frottis normal et d'HPV+ : *signe un traitement incomplet*
 - A un an après la conisation :
 - ❖ 95% des patientes sont HPV-

SURVEILLANCE

Table 3 Sensitivity of HPV testing and cytology in follow-up visits

Author	N_{Fail}	3 months/first visit		6 months		9 months		12 months		24 months	
		HPV	Cyto	HPV	Cyto	HPV	Cyto	HPV	Cyto	HPV	Cyto
Nagai ¹⁵	5	5	0	5	4	5	5	—	—	—	—
Nobbenhuis ¹⁸	29	27	17	26	18	26	20	26	21	27	27
Paraskevaidis ¹⁰	41	38	20	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Acladios ²⁰	47	21	22	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Total TP (1)		91	59	31	22	31	25	26	21	27	27
Total measured (2)		122	122	34	34	34	34	29	29	29	29
Sensitivity (1/2)		74.6%	48.4%	91.2%	64.7%	91.2%	73.5%	89.7%	72.4%	93.1%	93.1%
Pearson's χ^2			17.7		6.9		3.6		2.8		0
P for no dif.			0.000		0.009		0.056		0.094		1.000

TP: number of failures with a true positive test.

Paraskevaidis E et al, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 205-211

SURVEILLANCE

Diagnostic value of human papillomavirus testing for recurrent disease				
Post-treatment HCT result	No. of patients	Outcome	Diagnostic performance [CI _{95%}]	
Persistent cytologic atypia				
HPV-positive	18	10	PPV: 56% (30.8–78.5)	SP: 84% (71.4–93)
HPV-negative	43	0	NPV: 100% (91.8–100)	SE: 100%
CIN1, CIN2, CIN3				
HPV-positive	18	5	PPV: 28% (9.7–53.5)	SP: 90% (77.3–96.5)
HPV-negative	43	0	NPV: 100% (91.8–100)	SE: 100%
CIN2, CIN3				
HPV-positive	18	4	PPV: 22% (6.4–47.6)	SP: 91% (79.6–97.6)
HPV-negative	43	0	NPV: 100% (91.8–100)	SE: 100%

HCT: Hybrid Capture Tube HPV test, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, CIS: carcinoma in situ, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, SP: specificity, SE: confidence intervals were not calculated for sensitivity due to low number of patients with recurrent disease.

Sarian LO et al, Gynecologic Oncology, 2004, 94, 181-186
Hernàdi Z et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004

INDICATIONS DISCUTEES

- CONTRÔLE QUALITE DES FROTTIS NEGATIFS :
 - DANS UN PROGRAMME DE DEPISTAGE DE LA FEMME « AGEE » (> 40 ans) L'ASSOCIATION HPV+ ET FROTTIS - EST RARE
 - LE TEST HPV PEUT DONC SERVIR DANS LES PROGRAMMES DE DEPISTAGE DE CONTRÔLE QUALITE AFIN D'EVITER LES FAUX NEGATIFS DES FROTTIS

INDICATIONS FUTURES

- DEPISTAGE PRIMAIRE COMBINE :
 - FROTTIS CELLULAIRE + TEST HPV
 - ❖ APPROUVE PAR LA FDA depuis 2003 (Test HC2)
 - Après l'âge de 30 ans
(car moins de 15% de positivité d'HPV)
 - ❖ PRELEVEMENT EN PHASE LIQUIDE
 - Si Négatif : Contrôle à 3 ans
 - Si Positif & frottis normal : Contrôle à 1 an
 - Si Positif & frottis anormal : CAT habituelle
 - ❖ VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DE 100 %
permettant d'espacer les dépistages
(jusqu'à 5 - 8 ans aux Pays Bas)

INDICATIONS FUTURES

- DEPISTAGE PRIMAIRE PAR HPV+FROTTIS :
PROBLEME D'UNE VPP INSUFFISANTE (ETUDE ALLEMANDE)
 - 3,4 % ont un frottis anormal
 - 5 % sont HPV + et toutes suivies :
 - ❖ 70% ont des frottis normaux
 - ❖ seulement 8% des HPV+ à frottis normal développent un CIN3 d'où la nécessité de tests plus spécifiques :
 - Charge virale DNA (PCR en temps reel ou RLU en HC) :
 - Corrélation positive entre charge et lésions de haut grade ($>4,3 \cdot 10^6$ en PCR, $> 1\text{pg/ml}$ DNA en HC) mais difficile à appliquer sur le plan individuel (*variation intra-individuelle*). Pour Cuzik, un **seuil $> 2 \text{pg/ml}$** limite les indications de colposcopie (*d'autres proposent des seuils entre 4 et 10pg/ml*)
 - Etude des ARNm E6 et E7
 - Car le DNA peut persister même dans des lésions régressives (*test NorChip NASBA 16,18,31,33,45*)

Brink ATP et al, Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol, 2006, 20, 253-6

Horrigan E et al, Current diagnostic Pathology, 2006, 12, 98-103

Castle PE et al, Cancer, 2002, 95, 2145-2151

Cuzik J, Lancet, 2003, 362, 1871-76

INDICATIONS FUTURES

■ DEPISTAGE PRIMAIRE PAR TEST VIRAL CERVICAL :

- FEMMES DE PLUS DE 30 ANS
- PRELEVEMENT EN PHASE LIQUIDE ET REALISATION PREMIERE DU TYPAGE HPV (*Se forte*)
 - ❖ Si HPV - : à refaire après 5 ans (*VPN > 99%*)
 - ❖ Si HPV + : étude du frottis cellulaire sur le même prélèvement (*évite les faux + de l'HPV*)
 - Si frottis + : avis spécialisé (*Colposcopie*)
 - Si frottis - : frottis à refaire à 12 mois (*parmi ces patientes, 15% développeront une anomalie du frottis à 5 ans*)

Brink ATP et al, Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol, 2006, 20, 253-6

Horrigan E et al, Current diagnostic Pathology, 2006, 12, 98-103

Castle PE et al, Cancer, 2002, 95, 2145-2151

Cuzik J, Lancet, 2003, 362, 1871-76

INDICATIONS FUTURES

■ DEPISTAGE PRIMAIRE PAR TEST VIRAL VAGINAL :

– Se CIN2 = 66% (52-78%)

❖ Equivalente au frottis

❖ Inférieure à celle obtenue par un prélèvement cervical effectué par le praticien

– Sp inférieure à celle du frottis cellulaire

■ → METHODE DE REMPLACEMENT

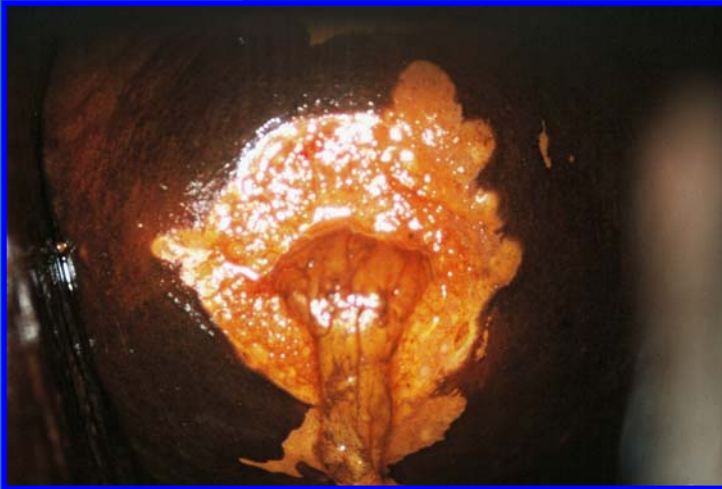
CONCLUSION

- L'INFECTION PAR DES HPV À HAUT RISQUE AUGMENTE LE RISQUE DE CANCER DU COL et de ses précurseurs
- LES TESTS HPV PERMETTENT DE DÉTECTER TOUS LES CIN2-3
- Cependant, UN NOMBRE SIGNIFICATIF DE PATIENTES DETECTÉES POSITIVES NE SONT PAS MALADES même si elles restent à risque de développer ces anomalies dans le futur
- La recherche doit identifier des BIOMARQUEURS D'ONCOGENECITE permettant d'augmenter la spécificité du test HPV (*p16INK,...*)
- Pour les pays en voie de développement, la disponibilité de TEST HPV À BAS PRIX permettrait d'améliorer les stratégies (*dépister, voir et traiter*)

CONCLUSION

- DANS L'AVENIR, L'ADJONCTION DU TEST HPV AU FROTTIS CELLULAIRE, CHEZ LA FEMME DE PLUS DE 30-35 ANS SERA PLUS EFFICACE QUE LE DEPISTAGE CELLULAIRE ISOLE
 - L'augmentation des coûts induits par le dépistage combiné Hpv-frottis peut être réduite :
 - ❖ Par l'espacement de la surveillance
 - ❖ Par la diminution de l'incidence des cancers du col (*cela n'a pas été le cas pour le passage du frottis conventionnel au frottis liquide*)
- CEPENDANT, UNE PERSONNE SUR SIX ECHAPPE AU DEPISTAGE :
 - Dépistage par les **médecins généralistes** ?
 - Dépistage postal (*écouvillon vaginal pour typage viral ?*) **chez les 30% de femmes qui ne répondent pas au dépistage** (30 % de réponses)
- L'INTRODUCTION DU VACCIN, DEBUT 2007, VA OBLIGER :
 - A monitorer les **prévalences** des types d'Hpv
 - A observer ses effets sur les **maladies associées** a l'Hpv

COLPOSCOPIE...



(co Dr MC Dulucq)