



Massimo Bongiovanni¹, Roland Sahli²

Dépistage du cancer du col de l'utérus et diagnostic des infections à papillomavirus

Une douzaine de papillomavirus humains (HPV) à haut risque (HR) sont impliqués directement dans le cancer du col utérin. La longue persistance virale et l'apparition de lésions graduellement plus sévères précédant le cancer permettent de le dépister précocement par frottis cytologique (test de Papanicolaou ou PAP). Les tests moléculaires ciblant les HPV-HR améliorent la spécificité du dépistage en cas de PAP atypique (ASCUS). La vaccination implémentée en Suisse depuis 2007 couvre quatre HPV dont HPV16 et 18 qui sont associés à 70% des cas de cancers. Elle réduit déjà la proportion de ces virus chez les plus jeunes patientes avec à terme une diminution de la spécificité clinique et de la valeur prédictive positive du PAP. L'emploi des tests HPV pour le dépistage primaire (ou en cotest avec le PAP) est envisagé dès maintenant au vu de leurs sensibilités supérieures et de leurs spécificités cliniques qui sont indépendantes de la prévalence des génotypes.

Papillomavirus et cancer du col de l'utérus

Les papillomavirus sont des virus nus à ADN (génomme d'environ 7900 paires de bases, figure 1) qui se multiplient dans l'épithélium de la peau et des muqueuses [1]. Parmi plus de 200 génotypes HPV répertoriés chez l'Homme (<https://pave.niaid.nih.gov/>), une douzaine à haut risque (HPV-HR, table 1) sont associés à la vaste majorité des cas de cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et du canal anal, à au moins un quart des cancers de l'oropharynx et à des cancers de la muqueuse conjonctivale; HPV16 et 18 à eux seuls causent près de 70% des

des caractéristiques bénignes ou de bas grade (LSIL, CIN1) qui reflètent le cycle productif du virus. Au cours des années suivantes, la plupart des lésions résiduelles régressent spontanément. Une très faible proportion (<1%) peuvent aboutir à un cancer après une très longue persistance (>10–20 ans) d'un virus à haut risque. Durant cette période, certaines lésions s'aggravent (CIN2, CIN3) et la probabilité de régression diminue. Pour celles qui persistent et atteignent les plus hauts grades (HSIL, carcinome in situ, cancer), l'élimination spontanée n'est plus observée [2]. Ce stade est marqué par l'intégration de l'ADN viral et l'accumulation de modifications génétiques dans les chromosomes cellulaires, ainsi que par l'expression continue des oncogènes viraux E6 et E7 [4]. En Suisse, l'étude multicentrique «CIN3+ plus» suggère que plus de 99% des CIN3 et plus (CIN3+) sont positives pour un HPV-HR [5].

Prévention secondaire

L'évolution lente de la maladie est à la base du succès de la prévention secondaire du cancer du col de l'utérus par le frottis de dépistage (test de Papanicolaou ou PAP). L'algorithme recommandé en Suisse prévoit l'emploi de la cytologie en dépistage primaire, tous les deux ans dès l'âge de 21 ans et tous les trois ans entre 31 et 70 ans. Le PAP, introduit dans les années 1960, a réduit la fréquence des cas de cancers du col utérin d'au moins 60% et son taux de mortalité à un niveau parmi les plus bas d'Europe [6]. Le PAP a une sensibi-

lité de 50% environ vis-à-vis des lésions de haut grade CIN2 et plus (CIN2+). Il est donc nécessaire de le répéter à intervalles réguliers afin d'identifier les patientes à risque avec une sensibilité suffisante (vers 90% après trois examens). Une fraction des examens est difficile à attribuer à des grades franchement bénins ou sévères, et sont regroupés dans la catégorie «ASCUS». La spécificité clinique de ces résultats atypiques est suboptimale et justifie un test de confirmation en réflex basé sur la détection des HPV-HR qui, en cas de positivité, permet de diriger les patientes vers un examen coloscopique et un traitement le cas échéant.

Les tests HPV sont dérivés de méthodes moléculaires telles que l'hybridation en solution, la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou la TMA (Transcription Mediated Amplification) (table 2). Ceux utilisés pour le dépistage primaire sont validés en regard de critères cliniques (CIN2/3+). Un nouvel essai est souvent comparé à une méthode éprouvée (HC2, PCR GP5+/6+ EIA, table 2) qui sert de référence dans des tests statistiques de non-infériorité conformément aux principes de Meijer et al. [7].

Les cibles moléculaires des tests HPV varient: du génome complet pour HC2 à des régions subgénomiques pour les autres. APTIMA détecte les ARN viraux E6/E7 tandis que les autres tests sont basés sur la détection de l'ADN viral. La mesure de l'expression de E6/E7 pourrait conférer un léger avantage de spécificité clinique à APTIMA.

La proportion des tests HPV-posi-

L'évolution lente de la maladie est à la base du succès de la prévention secondaire du cancer du col de l'utérus par le frottis de dépistage.

cancers du col de l'utérus. Une trentaine à bas risque (HPV-BR, table 1) induisent des tumeurs très rarement cancéreuses; HPV6 et 11 causent 90% des cas de condylome acuminé, qui est la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente, ainsi que le papillome laryngé.

La femme immunocompétente élimine 90% des infections en l'espace de deux ans [2,3]. Durant cette période, les altérations cellulaires ont

1 Prof. Massimo Bongiovanni Service de Pathologie Clinique, Institut de Pathologie, CHUV

2 Dr. Roland Sahli, Institut de Microbiologie, CHUV

Präventions- und Diagnosestrategien bei Papillomvirusinfektionen

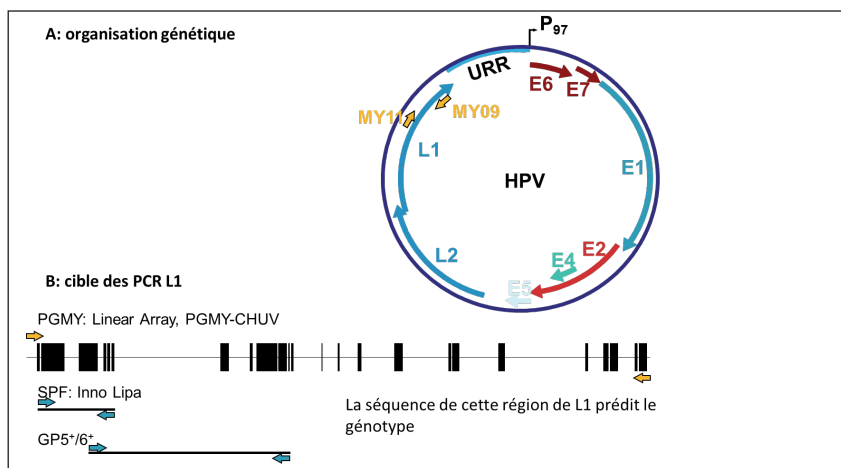


Figure 1. Organisation génétique des papillomavirus humains et cible des tests HPV basés sur L1

A. Organisation génétique

E1 et E2 sont impliqués dans la réplication de l'ADN viral et le contrôle de l'expression des oncogènes viraux E6/E7 via le promoteur P97.

L1 code pour la protéine majeure de la capside. Elle constitue les pseudo-particules virales servant aux vaccins actuels.

L2 code pour la protéine mineure de la capside. URR : région régulatrice non-codante.

B. Cible des PCR L1

La région délimitée par MY11 et MY09 est la cible de PCR utilisées fréquemment: MY/PGMY[14, 15] 450 pb, SPF[16] 60 pb, GP5+/6+[17] 160 pb.

Les barres verticales représentent les sous-régions de ce fragment ayant un haut degré de conservation entre les différents génotypes d'HPV.

tifs pertinents est relativement basse pour les femmes de moins de 30 ans car la proportion des infections qui se résolvent spontanément est très élevée dans cette population [2]. Par conséquent, les critères d'emploi des essais approuvés par la FDA (Food and Drug Administration, USA) reprennent 30 ans comme âge limite inférieur pour le dépistage primaire. Pour les jeunes femmes de 21 ans et plus, les tests HPV sont recommandés en réflex d'ASCUS.

L'emploi d'un test commercial est préférable pour des questions de validation clinique, qui nécessite l'analyse statistique d'une grande population de patientes, et de standardisation. La table 2.A liste une sélection non exhaustive de trousse diagnostiques commerciales validées et marquées «FDA» ou «CE» (pour une liste plus complète, voir [8]) ainsi que de méthodes de référence. Elles présentent toutes une sensibilité clinique supérieure à 94% [8] et une spécificité clinique de 82% à 90% selon que les négatifs incluent ou non, respectivement, les cas \leq CIN1 [9]. La valeur positive

prédictive des tests HPV à l'ère pré-vaccinale est en léger retrait par rapport à celle de la cytologie à cause de sa moins bonne spécificité clinique (être infectée par un HPV-HR ne prédit pas la maladie avec certitude). Hormis APTIMA pour lequel le recul est insuffisant, les autres tests anticipent la maladie à plus de 10 ans [10]. L'emploi des tests HPV devrait permettre d'espacer les visites de dépistage à cinq ans ou plus au vu de leurs valeurs négatives prédictives élevées (>97%). En regard de leur sensibilité clinique élevée et de leur spécificité vis-à-vis des génotypes, les tests HPV sont envisagés maintenant pour le dépistage primaire (ou en cotest avec le PAP) en Suisse.

Certains tests (Cobas, ABBOTT, Xpert, Anyplex™ HR) utilisés en dépistage primaire distinguent HPV16 et 18/(45) pour une prise en charge coloscopique immédiate au vu de leur plus haut degré de carcinogénicité. Le test Anyplex™ HR de Seegene présente l'avantage de pouvoir distinguer chacun des 14 virus HR et d'évaluer la persistance virale. D'autres tests comme

Man distingue plus de 200 génotypes du virus papillom humain (HPV). Parmi eux, une dizaine sont directement impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus, dans une mesure variable, mais aussi dans des cancers de la vulve, du vagin, de l'anus, de la cavité buccale et de la gorge et de la peau. Le développement du cancer du col de l'utérus est un processus à long terme, il peut donc être détecté à l'aide d'un frottis (frottis de Papanicolaou, également appelé «Pap-test») détecté tôt. Grâce à l'utilisation de tests moléculaires HPV, la sensibilité de la détection a été améliorée. Ils servent actuellement à identifier les patientes présentant une cytologie atypique (ASCUS) et des génotypes à haut risque. Chez ces patientes, une coloscopie doit être effectuée. Les tests HPV, qui permettent de déterminer les génotypes, peuvent être utilisés en épidémiologie et en clinique pour caractériser et évaluer les risques de récurrence après traitement.

Depuis 2007, une vaccination contre le HPV est recommandée en Suisse. Le vaccin agit contre quatre génotypes efficaces, dont les deux génotypes les plus fréquents impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus (HPV 16 et 18).

Les effets de la vaccination sont depuis 2013 perceptibles : chez les femmes de moins de 26 ans, la proportion de génotypes contenus dans le vaccin, associés à une cytologie atypique, a diminué de 60%. Cette diminution sera encore plus marquée chez les femmes plus âgées, ce qui se traduira par une diminution de la prévalence de la maladie. Les tests HPV joueront un rôle plus important dans la détection précoce, car ils disposent d'une sensibilité plus élevée et d'une spécificité clinique plus élevée que la prévalence des génotypes indépendamment.

HC2 et APTIMA ne les distinguent pas. Si désiré, l'identification génotypique peut se faire en réflex à l'aide d'essais complémentaires (Linear Array, APTIMA HPV16 18/45, Anyplex™ HPV28 par exemple, table 2.B). Ceux-ci sont aussi utilisés en épidémiologie, ou pour la caractérisation de tumeurs (oropharynx en particulier), ainsi que pour évaluer le risque de récurrence chez des patient-e-s traité-e-s. Le test Anyplex™ HPV28 de Seegene est remarquable par sa technologie permettant l'identification de 28 génotypes à l'aide de deux réactions seulement. INNO-LiPA et GP5+/6+ sont bien adaptés à l'analyse de tissus fixés et inclus en paraffine au vu de la petite taille de leurs cibles (figure 1). →



Prévention primaire et son effet sur le dépistage

La vaccination a été implémentée en Suisse depuis 2007. Le vaccin utilisé jusqu'à récemment (Gardasil®) couvre quatre virus, deux à haut risque (HPV16 et 18) et deux à bas risque (HPV6 et 11). Avec une forte couverture vaccinale (>70%) à cinq ans dans le canton de Vaud, nous avons déjà observé une réduction significative de la proportion d'HPV16 et 18 chez les plus jeunes femmes (<26 ans) participant au dépistage [11]. Cette diminution est en accord avec une proportion plus

élevée de personnes vaccinées dans cette tranche d'âge et avec «l'effet troupeau» de la vaccination [12]. Ceci pose la question d'abaisser l'âge limite du dépistage primaire par les tests HPV, qui en déterminant objectivement les génotypes permettront de compenser le déficit de spécificité clinique de la cytologie à l'ère des vaccins [13].

La prochaine génération du vaccin (Gardasil-9®: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) devrait prévenir environ 90% des cas de cancers du col de l'utérus. Le dépistage sera toujours d'actualité mais sa pertinence devra être conti-

nuellement réévaluée au vu de la forte diminution des valeurs prédictives des tests due à la diminution très probable de la prévalence de la maladie.

Correspondance:
Massimo.Bongiovanni@chuv.ch
Roland.Sahli@chuv.ch

Références et tables

Vous trouverez les tables et la liste des références sur le site: www.sulm.ch/t/pipette → Numéro actuel (n° 6-2017)



Experience the use of immature platelets

KNOW MORE.
DECIDE WITH CONFIDENCE.
ACT FASTER.

The haematological parameter Immature Platelet Fraction (IPF) supports differential diagnosis of thrombocytopenia

www.sysmex.ch/clinicalvalue