HAL open science

Le test HPV dans le dépistage et le suivi des patientes présentant une lésion histologique de haut grade du col utérin

C. Gonthier, C. Desportes, Jean-Luc Pretet, H. Azaïs, C. Uzan, J.-L. Mergui, G. Canlorbe

To cite this version:

C. Gonthier, C. Desportes, Jean-Luc Pretet, H. Azaïs, C. Uzan, et al.. Le test HPV dans le dépistage et le suivi des patientes présentant une lésion histologique de haut grade du col utérin. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2019, 47 (10), pp.747-752. 10.1016/j.gofs.2019.09.004 . hal-03169773

HAL Id: hal-03169773

https://univ-fcomte.hal.science/hal-03169773v1

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718919302740
Manuscript_7f05346ce650703bebd8e751ff87853e

Place du test HPV dans le dépistage et le suivi des patientes présentant une lésion histologique de haut grade du col de l'utérus

Clémentine GONTHIER[1], Cassandre DESPORTES[1], Jean-Luc PRETET[2], Henri AZAÏS[1], Catherine UZAN[1,3], Jean-Luc MERGUI[1], Geoffroy CANLORBE[1,3]

[1] AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de chirurgie et oncologie gynécologique et mammaire, 75013 Paris, France.

[2] EA3181 Carcinogenèse associée aux HPV, Université Bourgogne Franche Comté. Centre National de Référence Papillomavirus. Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire. CHU de Besançon. Boulevard A Fleming. 25030 BESANCON CEDEX. FRANCE

[3] Sorbonne Université, Biologie et Thérapeutique du Cancer, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France

titre anglais :

HPV testing in the screening and follow-up of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions

titre court : test HPV

mots clés : papilloma virus humain, test HPV, lésion cervical intraépithélial, cancer invasif du col utérin.

keywords : human papilloma virus, HPV testing, cervical squamous intraepithelial lesion, cervical cancer.

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé (247/250 mots)

Objectifs. Evaluer l'intêret des tests de détection des HPV à haut risque (HPV HR) dans le dépistage et le suivi après traitement des lésions cervicales intra épithéliales de haut grade (LIEHG).

Méthodes. Une revue systématique de la littérature de 2000 à 2019 a été réalisée incluant les mots clefs suivant : « human papilloma virus », « HPV testing », «cervical squamous intraepithelial lesion », « cervical cancer ».

Résultats. De nombreuses études randomisées et méta-analyses récentes ont des résultats concordants en faveur d'une supériorité des tests HPV HR par rapport au frottis cervico utérin (FCU) dans le dépistage et le suivi post traitement des LIEHG. En dépistage, la sensibilité des tests HPV HR est de 63 % à 98 % alors que celle du FCU est seulement de 38 % à 65 % pour la détection des LIEHG+ (LIEHG et cancers invasifs). Un test HPV HR négatif est associé à moins de 5% de risque de LIEHG+ à 6 ans. De plus, après exérèse d'une LIEHG, les tests HPV HR possèdent une sensibilité > 90% et une spécificité > 80% pour prédire l'échec de traitement. Un test HPV HR négatif après conisation est associé à un risque d'échec < 2% (valeur prédictive négative de 98%), et de 12 à 25% si il est positif.

Conclusions. Les tests HPV HR sont performants, permettant un dépistage précoce des LIEHG+, une identification des femmes à bas risque en cas de test négatif, et une prédiction du risque d'échec après traitement.

Abstract

Objectives. To evaluate the value of high-risk HPV (HR HPV) testing in screening and post-treatment follow-up of high-grade squamous intraepithelial cervical lesions (HSIL).

Methods. A systematic review of the literature from 2000 to 2019 was conducted including the following keywords: "human papilloma virus", "HPV testing", "cervical squamous intraepithelial lesion", "cervical cancer".

Results. Numerous recent randomized studies and meta-analyzes have concordant results in favor of HR HPV superiority over cervical smear in the screening and post-treatment monitoring of HSIL. In screening, the sensitivity of the HR HPV tests is 63% to 98% whereas that of the cervical smear is only 38% to 65% for the detection of HSIL + (HSIL and invasive cancers). A negative HR HPV test is associated with less than 5% risk of LIEHG + at 6 years. In addition, after removal of a LIEHG, HR HPV tests have a sensitivity> 90% and specificity> 80% to predict treatment failure. After surgicale exision, a negative HR HPV test is associated with a risk of failure <2% (negative predictive value of 98%), and 12-25% if it is positive. Conclusions. HR HPV tests are effective, allowing early detection of LIEHG +, identification of low-risk women in case of negative test, and a prediction of the risk of failure after treatment.

Introduction

Le cancer du col de l'utérus, qui représente 2 920 nouveaux cas et 1 117 décès en France en 2018[1], a pour origine une infection persistante par un papillomavirus humain haut risque (HPV HR)[2]. Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, la plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs étant infectés par ces virus au cours de leur vie, généralement au début de la vie sexuelle[3]. Les infections par HPV HR sont généralement transitoires, surtout chez la femme jeune, et une faible proportion des infections persistantes

évoluera vers une lésion intra épithéliale de haut grade (LIEHG), lésion précurseur du cancer du col [4,5]. Plusieurs tests de détection des HPV HR sont actuellement disponibles sur le marché et sont plus performants que le frottis cervico-utérin (FCU) [6–8,] dans le dépistage des LIEHG et le suivi après traitement de ces lésions. Leur utilisation en dépistage est pour le moment limitée en France. D'après les recommandations de 2016 de l'Institut National du Cancer (INCa), le test HPV HR n'était indiqué que dans certains cas de FCU anormaux [9,10], mais très récemment l'HAS propose une stratégie nationale de dépistage incluant le test HPV HR [11]. Son utilisation en surveillance post-thérapeutique des LIEHG n'a pas été retenue par les dernières recommandations de l'ANAES sur le sujet datant de 2002[12]. Des recommandations ont néanmoins été publiées en 2007 par le CNGOF[13] et la SFCPCV[14], introduisant la possibilité d'un test HPV HR dans les 3-6 mois après l'exérèse d'une lésion de haut grade histologique.

L'objectif de cet article est de proposer un rappel sur la classification et les méthodes de détection des HPV HR, puis une revue de la littérature récente sur la place de ces tests dans le dépistage et le suivi des LIEHG après traitement.

Méthode

Une recherche sur les données de la littérature concernant les tests de détection de l'HPV HR a été réalisée en interrogeant les bases de données « Medline », « The Cochrane library », « Clinical Trials ».

Les termes de recherche utilisés étaient : « human papilloma virus », « HPV testing», «cervical squamous intraepithelial lesion », « cervical cancer ».

La recherche dans ces bases de données a été complétée par la revue des références contenues dans les méta-analyses, revues systématiques et articles originaux identifiés. Seuls les articles publiés en langue anglaise ou française entre 2000 et 2019 ont été pris en compte. Au final,

nous avons retenu les revues sytématiques et les études de niveau de preuve 1 ou 2[15] : les méta-analyses, les essais randomisés et les études de cohorte.

HPV histoire naturelle

Les papillomavirus humains, membres de la famille des *Papillomaviridae*, sont des petits virus à ADN, non enveloppés qui infectent la peau et les muqueuses, plus précisément les épithéliums malpighiens.

Plus de 200 types d'HPV ont été identifiés dans l'espèce humaine [16]. On peut les classer en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux) et en fonction de leur potentiel oncogénique (haut risque et bas risque). À titre d'exemple, l'HPV 1 est associé aux verrues plantaires et s'observe notamment dans les épithéliums très kératinisés de la paume ou de la plante des pieds, alors que l'HPV 16 est plus particulièrement associé à l'épithélium squameux du col de l'utérus.

Les HPV à tropisme génital, majoritairement impliqués dans le cancer du col de l'utérus, sont classés en 3 catégories : Classe 1 à haut risque (12 HPV), Classe 2 à haut risque probable (1 HPV) et haut risque possible (7 HPV) et Classe 3 à bas risque (13 HPV) (Tableau 1). Parmi les HPV à bas risque, les HPV 6 et 11 sont associés à 90% des condylomes ano-génitaux, sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade [3].

Parmi les HPV HR, les HPV 16 et 18 sont responsables de 70% des LIEHG et des cancer du col invasifs (LIEHG+), mais aussi de lésions ayant d'autres localisations ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis) [16].

Avant 30 ans près d'un quart de la population est porteur d'un HPV HR[17]. Entre 30 et 40 ans le portage d'HPV HR est d'environ 10%, et après 40 ans il est de 5% [18]. L'incidence cumulée des LIEHG+ à 10 ans des patientes porteuses d'HPV 16 et HPV 18 sont respectivement de 17% et 14%. Pour les autres HPV HR, ce taux n'est que de 3%.[4]

En accord avec ces données, dans une étude publiée en 2015 sur 18 810 femmes de plus de 30 ans ayant un test HPV HR positif et un FCU négatif, l'incidence cumulée de CIN3ou cancer invasif du col (CIN3+) à 3 ans était de 4,6%. En cas d'HPV 16 ce risque était de 10,6% et en l'absence d'HPV 16 il était de 2,4%. Les autres risques les plus élevés étaient pour l'HPV 33 (5,9%) et l'HPV 18 (5,9%). A noter que près d'un tiers des adenocarcinomes in situ étaient associés à l'HPV 18.

Groupes	Types de virus
1 (Haut risque)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A (Haut risque probable)	68
2B (Haut risque possible)	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
3 (Bas risque)	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 89

Tableau 1. Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène. Bouvard et al., Lancet Oncol, 2009[19].

Modalités du test HPV HR

De très nombreux tests de détection des HPV sont commercialisés. Ils sont réalisés soit à partir d'un prélèvement déposé dans un milieu pour cytologie liquide ayant servi à réaliser la cytologie ou dans milieu dédié à la recherche d'HPV. Il est indispensable que les milieux de recueil des cellules aient été au préalable validés pour la recherche d'HPV par biologie moléculaire. Le prélèvement est classiquement réalisé par un praticien, mais certaines études ont montré la faisabilité d'un autoprélèvement par la patiente elle-même[20,21]. Une méta-analyse publiée en 2018 par Arbyn et al. montre que la sensibilité d'un test HPV (à condition qu'il s'agisse d'un test basé sur amplification de cible par PCR) pour le dépistage des LIEHG+ est identique que le prélèvement soit effectué par un praticien ou par la patiente elle-

même[22]. Les performances et les indications potentielles de l'autoprélèvement constituent une question importante pour l'avenir mais ne sont pas détaillées cette mise au point.

Les tests HPV sont pour la plupart des tests de biologie moléculaire, basés sur la mise en évidence de l'ADN, voire des ARN, des HPV. Ils doivent être réalisés dans des laboratoires accrédités. C'est la norme internationale ISO 15189 qui sert de référentiel qualité. Tous les tests HPV disponibles ne peuvent être utilisés pour faire du dépistage. En effet, ils doivent présenter des performances cliniques minimales définies par un groupe d'experts [23] :

- une sensibilité clinique pour les LIEHG+ au minimum de 90% de celle du test Hybrid Capture® 2 qui est de l'ordre de 94,6 % à 97,7 %.

- une spécificité clinique pour les LIEHG+ au minimum de 98% de celle du test Hybrid Capture® 2 qui atteint 90,7 % à 94,1 %.

- une reproductibilité intra- et inter-laboratoire avec un pourcentage d'agrément des résultats d'au moins 87 % avec un test validé.

On distingue essentiellement 3 types de tests :

- Les techniques de biologie moléculaire permettant une détection de 12 à 14 HPV HR de façon simultanée et sans distinction des types présents.
- Les trousses de génotypage partiel proposant une détection combinée des principaux HPV HR avec une détection spécifique des HPV16, 18 et parfois 45.
- Les tests de génotypage développés pour identifier de façon spécifique les différents HPV (haut risque et/ou bas risque) présents dans l'échantillon.

Le suivi des patientes par génotypage plutôt que par detection simultanée des HPV HR permet de faire une distinction entre la persistance de l'infection, sa récidive précoce ou tardive, notamment en pré et post thérapeutique.

Le Centre National de Référence (CNR) Papillomavirus propose sur son site internet une liste des milieux liquides utilisables avec les trousses de détection des HPV (https://www.cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2018/04/Liste-des-trousses-de-d%C3%A9tection-et-de-g%C3%A9notypage-des-HPV-valid%C3%A9es-par-les-fabricants-de-milieux-v2.pdf).

Place du test HPV HR dans le dépistage

a. Les recommandations françaises actuelles

En France, le dépistage des LIEHG+ pris en charge par la sécurité sociale est réalisé par FCU[9]. Le test HPV n'est remboursé qu'en cas de FCU ASC-US. Les recommandations françaises de l'INCA de 2016, le recommandaient dans les situations suivantes[10] :

- Sélection des patientes ayant un FCU ASC-US ou AGC
- Contrôle à un an des patientes présentant :
    - Un FCU ASC-US et HPV HR positif ou FCU LSIL et colposcopie normale (possibilité de réaliser soit un FCU soit un test HPV HR).
    - Un FCU ASC-H avec colposcopie normale et satisfaisante (possibilité de réaliser soit un FCU soit un test HPV HR).
    - Un FCU AGC avec HPV HR positif et colposcopie et curetage de l'endocol négatif.
- Contrôle à 6 mois des patientes présentant un FCU ASC-H avec colposcopie non satisfaisante et curetage endocervical avec résultat histologique négatif.
- Cas particulier des patientes de moins de 30 ans : En France les recommandations sur l'utilisation du test HPV HR sont les même qu'après 30 ans, à l'exception du double immunomarquage p16/Ki67 qui est une option pour les femmes de moins de 30 ans ayant un FCU ASC-US à la place du test HPV HR.

- Cas particulier de la grossesse : Devant l'absence de données dans la littérature sur d'utilisation du test HPV HR chez les femmes enceintes il n'est à ce jour pas recommandé pendant la grossesse.

b. Données de la littérature sur les performances des tests HPV HR en dépistage

Depuis 20 ans de nombreuses études ont étudié l'intérêt du test HPV HR dans le dépistage des LIEHG+, dont deux revues de la littérature avec des résultats concordants.

La revue de la littérature de Whitlock *et al*., publiée en 2011, a évalué la performance absolue du dépistage primaire par test HPV HR comparée au FCU chez les femmes de plus de 30 ans dans les pays développés. Elle montrait que la sensibilité des tests HPV HR était de 63 % à 98 % alors que celle du FCU était seulement de 38 % à 65 % pour la détection des LIEHG+ [24]. Il est intéressant de préciser que le taux de LIEHG+ était plus faible lors du 2ème examen de dépistage pour les femmes suivies par test HPV HR par rapport à celles suivies par FCU (RR 0,23 IC95% [0,07-0,82]). Plus récemment une revue systématique de la Cochrane de 2017 incluant 40 études, avec plus de 140 000 femmes agées de 20 à 70 ans, a comparé le test Hybrid Capture® 2 au FCU (sur lame ou milieu liquide) dans le dépistage des LIEHG+. Les sensibiltés du test Hybrid Capture® 2, du FCU sur lame et du FCU en milieu liquide étaient de 89,9%, 62,5% et 72,9% respectivement et les spécificités de 89,9%, 96,6%, 90,3% respectivement. Ces résultats étaient identiques avant ou après 30 ans[8].

Ces données ont été confortées par deux méta analyses[25,26].

La méta-analyse de Murphy et al. publiée en 2012 dans le *Journal of Obstetrics and gynaecology Canada*[25], portant sur sept essais randomisés, a mis en évidence un nombre supérieur de CIN3+ diagnostiqué au cours du première examen de dépistage (RR 1,67 IC95% [1,27-2,19]) et un nombre significativement plus faible au cours du deuxième examen de

dépistage (RR 0,49 IC95% [0,3 -0,66]) chez les patientes bénéficiant d'un test HPV HR plutôt que d'un FCU.

La méta-analyse de Ronco et al. publiée en 2014 dans le *Lancet*[27], portant sur quatre essais randomisés européens, a permis d'étudier 176 464 femmes âgées de 20 à 64 ans randomisées entre le test HPV HR et le FCU avec un suivi médian de 6,5 ans. Le nombre de cancers invasifs était identique dans les 2 groupes durant les 2,5 premières années de suivi (RR 0,79 IC95% [0,46–1,36]) puis significativement plus bas dans le groupe test HPV HR vs. FCU (RR 0,45 IC95% [0,25–0,81]). Chez les femmes avec un test HPV HR négatif de départ ou un FCU normal, l'incidence cumulée de cancers invasifs était de 8,7 pour 100 000 et 36,0 pour 100 000 à 5,5 ans respectivement. Ces chiffres ne concernaient pas les femmes de moins de 30 ans chez qui les taux de détection de cancers invasifs du col étaient identiques entre le FCU et le test HPV HR (RR 0,98 IC95% [0,19–5,20]).

Plus récemment l'étude d'Ogilvie et al., publiée en 2018 dans le *JAMA*[28], ayant randomisé 16 374 patientes, a aussi montré qu'un dépistage par test HPV HR seul (groupe Intervention) permettait d'accélérer le dépistage des LIEHG+, par rapport à un dépistage classique par FCU (groupe Contrôle). La construction de l'étude était la suivante : les patientes du groupe Intervention, en cas de test HPV HR négatif, étaient convoquées 4 ans plus tard pour un double contrôle test HPV HR et FCU ; les patientes du groupe Contrôle, en cas de FCU normal, étaient convoquées pour un nouveau FCU à 2 ans, puis en cas de normalité pour un double contrôle test HPV HR et FCU à 4 ans. À l'évaluation à 4 ans, dans le groupe des patientes Intervention l'incidence de LIEHG+ était significativement plus faible ($p<0,01$) (5,0/1000 IC95% [3,8-6,7]) que l'incidence dans le groupe de patientes du groupe Contrôle (10,6/1000 IC95% [8,7-12,9]). Ces différences restaient significatives pour les patientes de moins de 30 ans. Concernant les patientes avec un test HPV HR négatif ou un FCU normal à l'inclusion, les patientes du groupe Intervention présentaient à l'évaluation à 4 ans une

incidence significativement plus faible (p<0,01) de lésions LIEHG+ (3,6/1000 IC95% [2,6-5,1]) que les patientes du groupe Contrôle (10,0/1000 IC95% [8,2-12,3]). Ces différences restaient aussi significatives pour les patientes de moins de 30 ans. Les taux cumulés de colposcopies n'étaient pas significativement différents entre les groupes Intervention (106,2/1000 [95% CI, 100,2-112,5]) et Contrôle (101,5 [95% CI, 95,6-107,8]). Cette étude montrait aussi qu'un test HPV négatif était associé à moins de 5% de risque de LIEHG+ à 6 ans.

Pour finir Katki et al. ont publié en 2013 une étude intéressante portant sur le risque de CIN3+ à 5 ans chez 32 374 femmes avec un test HPV HR positif et un FCU normal[29]. Cette situation a été retrouvée chez seulement 3,6 % des patientes (32 374/899 278). Leur risque de CIN3+ à 5 ans était de 4,5 % et le risque de cancer invasif était de 0,34 %, dont la moitié était des adénocarcinomes. Parmi ces patientes HPV HR positif et FCU normal, 52 % s'avéraient HPV HR négatives au contrôle à 1 an (pourcentage stable pour tous les âges). Et chez ces patientes ayant négativé leur test HPV HR seulement 0.6% ont eu un diagnostic de LIEHG+ (n=73/11821).

c. Propositions pour l'avenir

On peut conclure, à la lecture de ces résultats, que des données solides de la littérature montrent que le dépistage des LIEHG+ par test HPV HR apporte une meilleure protection contre les cancers du col de l'utérus comparé au FCU. Les performances d'un test HPV sont meilleures et permettent une détection plus précoce des LIEHG+. En actualisant ses recommandations de 2010 sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, la HAS propose en juillet 2019 aux pouvoirs publics, une stratégie nationale de dépistage incluant le test HPV HR. Elle le recommande en première intention chez les femmes de plus de 30 ans, chez lesquelles il s'avère plus efficace que l'examen cytologique[11].. En cas de test HPV HR

négatif, un contrôle à 5 ans est recommandé. En cas de test HPV HR positif, un FCU est proposé, suivi d'un test HPV HR de contrôle à un an en l'absence de LIEHG+. A l'avenir on ne peut qu'espérer que le test HPV HR soit remboursé en dépistage, à l'instar de ce qui est fait dans d'autres pays européens[30].

Pour les femmes de moins de 30 ans, l'intérêt du test reste controversé du fait du taux élevé de portage d'HPV HR. Le taux de portage va certainement diminuer à mesure que la couverture vaccinale augmentera et l'intérêt du test HPV HR chez ces femmes pourra être réévalué.

Place du test HPV HR dans le suivi après traitement d'une LIEHG+

a. Les recommandations françaises

Les modalités officielles de surveillance post-thérapeutique des LIEHG n'ont pas été mises à jour depuis les recommandations de l'ANAES de 2002[12]. Il y était précisé qu'une surveillance régulière associant FCU +/- colposcopie pouvait être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois, puis en cas de normalité une répétition dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle. Des recommandations avaient néanmoins été publiées en 2007 par le CNGOF[13] et la SFCPCV[14], introduisant la possibilité d'un test HPV dans les 3-6 mois après l'exérèse d'une lésion de haut grade histologique. En cas de négativité, il pouvait être proposé une surveillance cytologique à 18 mois. Ces recommandations ont notamment été reprises par certains professionnels, notamment le Réseau OncoRhoneAlpes en 2015[31].

b. Les données de la littérature

Les patientes ayant eu un traitement par conisation ou laser pour des LIEHG+ nécessite une surveillance rapprochée. Une étude danoise rétrospective publiée en 2018 a rapporté que les femmes (n= 59464) ayant été traitées pour une LIEHG avaient un risque augmenté de cancer du col même 25 ans après une conisation[32]. Les taux de récidive étaient estimés à 6,7 % en cas de traitement par électrorésection à l'anse diathermique, à 2,2 % après traitement par bistouri froid et à 2,1 % après conisation laser. La taille de la lésion et la taille de la conisation ne semblaient pas être des facteurs de risque de récidive[33,34] contrairement au statut des berges[35,36].

En 2008 une étude française rétrospective montrait déjà l'importance du test HPV HR en post opératoire. Trois-cent-quatre-vingt-six patientes ayant bénéficié d'une conisation pour une LIEHG, suivi d'un test HPV HR dans les 3 à 6 mois suivants, étaient incluses . Le taux de positivité du test en post opératoire était de 22,5%, avec une sensibilité pour dépister une persistance ou récidive d'une LIEHG de 100% vs 72% pour le FCU, vs 67% pour le statut des berges[37].

Arbyn et al. ont proposé en 2017 une revue systématique de la littérature de 1975 à 2016, sur les facteurs associés à l'échec de traitement par exérèse d'une LIEHG (97 études, portant sur 44446 patientes)[38]. L'échec de traitement était défini par la persistance de la LIEHG après exérèse, ou bien sa récidive dans les 18 mois suivant l'exérèse. La sensibilité et la spécificité pour prédire l'échec de traitement étaient de 55,8% (95%IC [45,8–65,5]) et 84,4% (95%IC [79,5–88,4]), respectivement, pour le statut des berges, et de 91,0% (95%IC [82,3–95,5]) et 83,8% (95%IC [77,7–88,7]), respectivement, pour le résultat du test HPV HR. Un test HPV HR négatif dans les 3 à 9 mois après l'exérèse et des berges *in sano* étaient associés à un risque d'échec de traitement de 0,8% et 3,7%, respectivement.

Ces données ont été confirmées en 2017 dans l'étude anglaise rétrospective de Ceballos *et al.* incluant 2340 femmes ayant bénéficié d'un test Hybrid Capture® 2 dans les suites d'un traitement pour LIEHG et parmi lesquelles 19,6% avaient un test positif. Chez ces femmes avec un test HPV HR positif, 25,7% ont eu un diagnostic de LIEHG+ pendant leur suivi, contre 1,9% chez celles présentant un test HPV négatif. La valeur prédictive négative du test était de 98,1% (95%IC [97,4-98,7])[39].

Une étude prospective italienne sur 5 ans, publiée par Garutti *et al.* en 2017, incluant 310 patientes traitées et suivies par colposcopie plus FCU plus test HPV HR à 6 mois est en accord avec ces résultats. Un contrôle par FCU et colposcopie était réalisé à 18 mois si les 3 tests initiaux étaient négatifs, et à 12, 18 et 24 mois dans le cas contraire. Un contrôle annuel par FCU était ensuite prévu en l'absence de lésion. Aucune des patientes avec un test HPV HR négatif (55%) n'a eu de diagnostic de LIEHG+ pendant le suivi. À contrario parmi les 138 patientes (45%) ayant un test HPV HR positif, 17 cas de récidive/persistance (12,3%) de LIEHG+ ont été identifiés dans les 6 à 24 mois post-conisation[40].

Dans les études suscitées, le délai à respecter entre le traitement de la LIEHG et la réalisation du test HPV HR était hétérogène et variait de 3 à 9 mois. Pour connaitre le temps de clairance des HPV HR en post-thérapeutique, Elfgren et al. ont publié en 2002, dans *Obstetrics and gynecology,* une étude portant sur 109 patientes traitées par cryothérapie ou conisation pour des CIN 1 à 3, suivies par test HPV HR à 0, 3, 6, 9, 12, et 24 mois après traitement. La majorité des tests HPV HR étaient négatifs à 3 mois et seulement 9% des patientes avaient un test positif à un an. En cas de cryothérapie la clairance était plus faible ($p<0,002$)[41]. À noter que dans cette étude les effectifs étaient relativement faibles et que le taux d'HPV HR persistant après traitement était dans la fourchette basse de ce qui est décrit dans la littérature, de l'ordre de 9 à 45% [36,39,40,42–44]. Sur le même principe, Aerssens *et al.* ont publié en 2008 une série portant sur 122 patientes traitées par cryothérapie ou conisation pour des CIN1

(n=55) ou des CIN2-3 (n=67). Les taux de persistance d'HPV étaient de 24,9%, 20,3%, 15,3% et 8,4% à 6 semaines, 6 mois, un an et deux ans après traitement par conisation[45].

c. Propositions pour l'avenir

Des données solides de la littérature montrent que le test HPV HR pourrait être d'un intérêt majeur dans le suivi post-thérapeutique des LIEHG. Un test HPV HR pourrait ainsi être proposé dans les 6 à 9 mois suivant une conisation. Un test négatif permettrait d'espacer la surveillance et à contrario un test positif devrait faire poursuivre les investigations (cytologie de triage/ colposcopie) et rapprocher la surveillance qui sera poursuivie.

Plusieurs recommandations internationales intègrent déjà le test HPV HR dans le suivi après traitement des LIEHG [46,47]. Ces données seront reprises par les prochaines recommandations de l'INCa sur le sujet dont la publication est prévue pour les prochains mois[48].

Conclusion

Le test HPV HR est un test très performant qui a toute sa place en première intention dans le dépistage primaire des LIEHG+. En parallèle de la vaccination, il pourrait permettre une diminution majeure de l'incidence du cancer du col de l'utérus[49]. Le test HPV HR possède une très bonne sensibilité permettant d'accélérer le dépistage des LIEHG+ et une excellente valeur prédictive négative permettant d'espacer le suivi des femmes ayant un test négatif (moins de 5% de risque de LIEHG+ à 6 ans). De plus, le test HPV HR permet d'identifier les femmes à risque de récidive après traitement d'une LIEHG. Il aura certainement une place centrale dans les recommandations sur les modalités du suivi des patientes traitées pour LIEHG qui seront prochainement éditées par l'INCA.

Bibliographie

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Réseau Francim. Mars 2019.

2. Walboomers, J. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* **189**, 12–19 (1999).

3. Dunne, E. F. & Park, I. U. HPV and HPV-associated diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **27**, 765–778 (2013).

4. Khan, M. J. *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1072–1079 (2005).

5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ & Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* (2002).

6. El-Zein, M., Richardson, L. & Franco, E. L. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J. Clin. Virol.* **76 Suppl 1**, S62–S68 (2016).

7. Herzog, T. J. & Monk, B. J. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **197**, 566–571 (2007).

8. Koliopoulos, G. *et al.* Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* **8**, CD008587 (2017).

9. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS 2010. www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-ledepistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france.

10. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, version interactive, INCa, décembre 2016.

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

11. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans. HAS 2019. www.has-sante.fr/jcms/p_3069063/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans.

12. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Recommandations pour la pratique clinique ANAES 2002. 2002. www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

13. Morcel et al. Utilisaion des test HPV en pratique. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. CNGOF 2008. www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_533_morcel.pdf.

14. Mergui, J.-L., Polena, V., David-Montefiore, E. & Uzan, S. [Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **37 Suppl 1**, S121-130 (2008).

15. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. HAS avril 2013.

16. Burd, E. M. & Dean, C. L. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr* **4**, (2016).

17. Heard, Gallay, Fihman, Duport, Dachez, Lévy-Bruhl, Favre Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. BEH 2011.

18. Cuzick, J. *et al.* Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* **362**, 1871–1876 (2003).

19. Bouvard, V. *et al.* A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* **10**, 321–322 (2009).

20. Giorgi Rossi, P. *et al.* Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br. J. Cancer* **112**, 667–675 (2015).

21. Leeman, A. *et al.* Defining hrHPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia by laser capture microdissection supports reflex triage of self-samples using HPV16/18 and FAM19A4/miR124-2 methylation. *Gynecol. Oncol.* **151**, 311–318 (2018).

22. Arbyn, M. *et al.* Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* **363**, k4823 (2018).

23. Meijer, C. J. L. M. *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J. Cancer* **124**, 516–520 (2009).

24. Whitlock, E. P. *et al.* Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* **155**, 687–697, W214-215 (2011).

25. Murphy, J. *et al.* HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* **34**, 443–452 (2012).

26. Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524–532 (2014).

27. Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524–532 (2014).

28. Ogilvie, G. S. *et al.* Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**, 43–52 (2018).

29. Katki, H. A. *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* **17**, S56-63 (2013).

30. Chrysostomou, A. C., Stylianou, D. C., Constantinidou, A. & Kostrikis, L. G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses* **10**, (2018).

31. Beurrier et al. Cancer du col de l'utérus. Les Référentiels. OncoRhoneAlpes2015.

32. Sand, F. L., Frederiksen, K., Munk, C., Jensen, S. M. & Kjaer, S. K. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3-A Danish nationwide cohort study. *Int. J. Cancer* **142**, 1759–1766 (2018).

33. Ang, C. *et al.* Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG* **118**, 685–692 (2011).

34. Demarquet, E. *et al.* Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. *J Low Genit Tract Dis* **23**, 18–23 (2019).

35. Serati, M. *et al.* Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **165**, 86–90 (2012).

36. Kong, T.-W. *et al.* Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* **135**, 468–473 (2014).

37. Riethmuller, D. *et al.* Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2–3. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **37**, 329–337 (2008).

38. Arbyn, M. *et al.* Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* CD008054 (2013). doi:10.1002/14651858.CD008054.pub2

39. Ceballos, K. M. *et al.* Post–Loop Electrosurgical Excision Procedure High-Risk Human Papillomavirus Testing as a Test of Cure: The British Columbia Experience. *Journal of Lower Genital Tract Disease* **21**, 284–288 (2017).

40. Garutti, P. *et al.* HPV-based strategy in follow-up of patients treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: 5-year results in a public health surveillance setting. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **210**, 236–241 (2017).

41. Elfgren, K., Jacobs, M., Walboomers, J. M. M., Meijer, C. J. L. M. & Dillner, J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* **100**, 965–971 (2002).

42. Torné, A. *et al.* Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG* **120**, 392–399 (2013).

43. Nagai, Y., Maehama, T., Asato, T. & Kanazawa, K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol. Oncol.* **79**, 294–299 (2000).

44. Byun, J. M. *et al.* Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)* **97**, e13606 (2018).

45. Aerssens, A. *et al.* Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions. *Histopathology* **52**, 381–386 (2008).

46. NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHSCSP 2010.

47. Massad, L. S. *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* **121**, 829–846 (2013).

48. Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Recommandations et référentiels, note de pré cadrage Inca 2017. www.e-cancer.fr/content/download/203098/2736746/file/Pre-cadrage-Post-therapeutique_AAE_VF.pdf.

49. Simms, K. T. *et al.* Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol.* **20**, 394–407 (2019).

Tableau 1. Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.

Bouvard et al., Lancet Oncol, 2009[18].

Groupes	Types de virus
1 (Haut risque)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A (Haut risque probable)	68
2B (Haut risque possible)	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
3 (Bas risque)	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 89