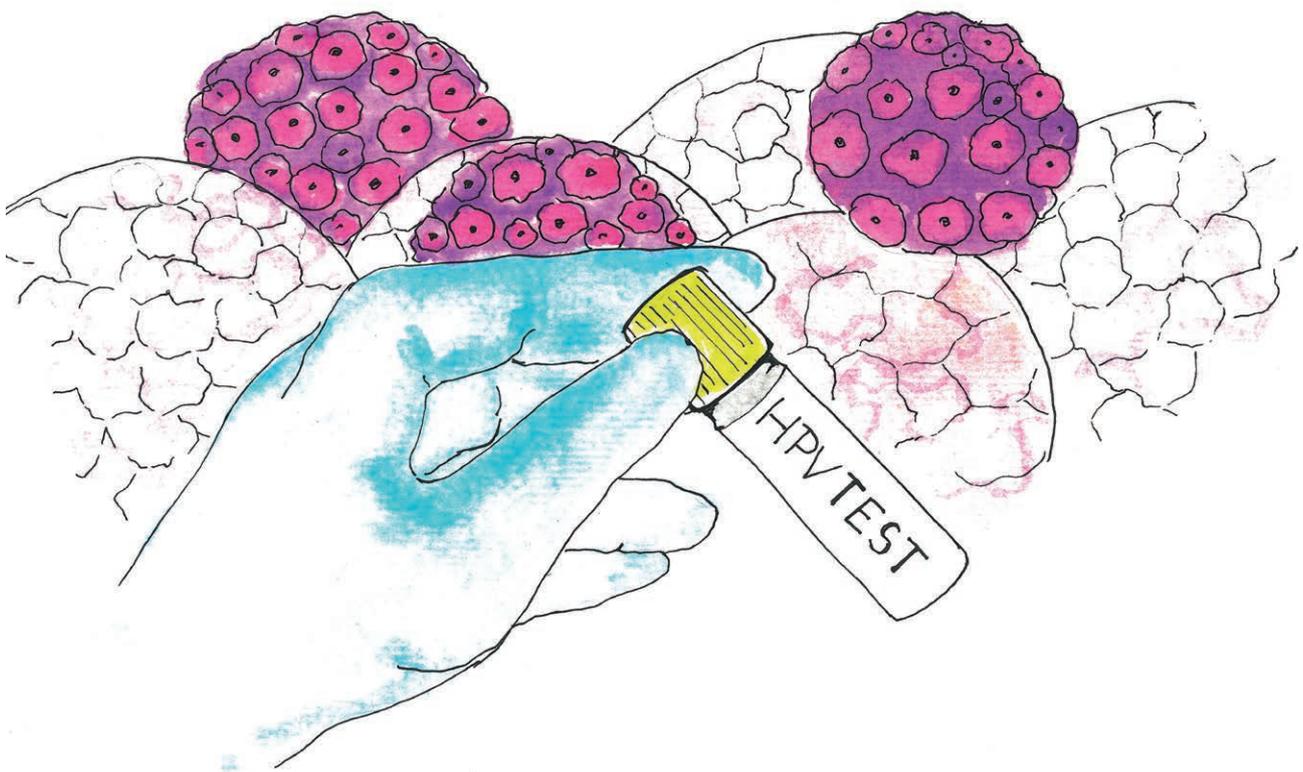


Tout ce que vous devez savoir sur les tests HPV

La plupart des cancers du col peuvent être prévenus par le dépistage et la vaccination



Sommaire

Qu'est-ce que HPV	4
Le rôle de HPV dans les lésions précancéreuses et dans le cancer du col	5
L'importance de la vaccination HPV	7
L'importance des dépistages	7
Les différents tests de dépistage	7
Les tests HPV	9
Les différents types de tests HPV	11
Comment faire le prélèvement?	12
Définitions des résultats de cytologie (Dictionnaire cytologique)	13
Références	14

Qu'est-ce que HPV ?

Le papillomavirus humain, abrégé HPV, est la maladie sexuellement transmissible la plus commune.

Plus de 200 types de HPV ont été identifiés et nous pouvons les diviser en types à « haut risque » ou à « bas risque ». Quand n'importe quel type de virus à Haut risque a été dans le corps pendant longtemps -plus de 15 ans- il peut provoquer des lésions précancéreuses et même un cancer du col.

Le virus HPV se transmet principalement (mais pas exclusivement) lors des rapports sexuels et peut affecter aussi bien les hommes que les femmes.

Par conséquent, le virus HPV est responsable d'un nombre considérable de cancers génitaux, anaux et oropharyngés dans les deux sexes.

**Le HPV n'est pas une honte, c'est un risque!
HPV ne veut pas automatiquement dire cancer!
Le cancer est une complication rare mais dangereuse du HPV.**

Le rôle de HPV dans les lésions précancéreuses et dans le cancer du col

En savoir plus sur HPV est essentiel pour chacun d'entre nous. Une détection précoce de l'infection nous donne l'opportunité de prévenir un cancer. Quand nous sommes infectés par HPV, nous ne nous en apercevons généralement pas. L'infection est la plupart du temps asymptomatique.

Il y a deux types d'épithéliums au niveau du col ou cervix (le portail du vagin), l'un squameux et l'autre glandulaire. L'endroit où ces deux épithéliums se rejoignent est appelé « zone de transformation », et c'est le lieu que le virus HPV préfère. Il y a un conflit sur la ligne qui sépare les deux épithéliums, et le virus l'exploite. Il s'y installe.

Il y a deux types d'infections par HPV

- **Transitoire** – l'infection virale est temporaire
- **Persistante** – l'infection peut provoquer la formation d'une tumeur

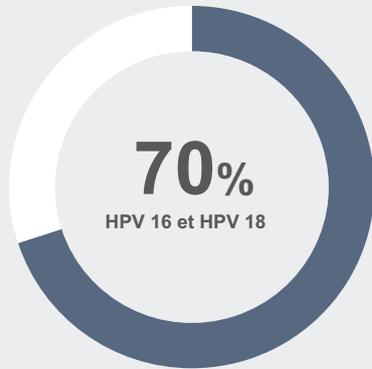
Le système immunitaire combat habituellement le virus; Cependant dans certains cas le système immunitaire ne parvient pas à éliminer HPV, alors que le corps ne donne pas encore de signes d'alerte sérieux.

Le virus peut pénétrer localement sans atteindre le flux sanguin. Notre système immunitaire peut encore, dans certains cas, maîtriser l'infection, mais cette protection ne dure pas. On peut être infecté plusieurs fois par le même virus.

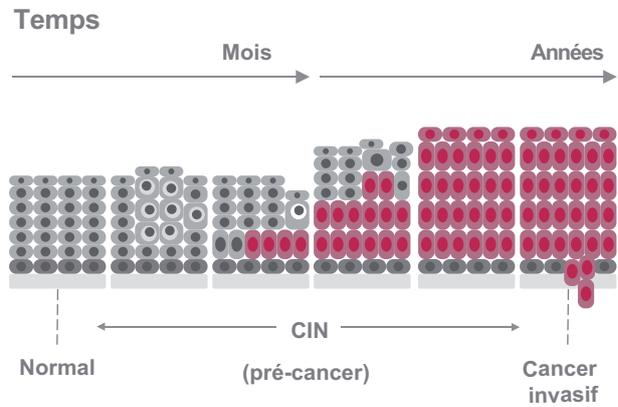
Lorsque le virus persiste dans l'organisme, il transforme les cellules, et au fil des ans, il peut créer des lésions précancéreuses. A ce stade, la prolifération de cellules anormales a déjà commencé, mais ce n'est pas encore un cancer (mais une infection persistante).



Sur les plus de 150 types d'HPV existant, les phénotypes 16 et 18 provoquent environ 70% des cas de cancers du col.



Au fil du temps, l'infection peut progresser jusqu'à la maladie cervicale



Les programmes de dépistage peuvent détecter ces lésions avant la progression en cancer. Avec une petite intervention appelée conisation (on prélève un fragment du col en forme de cône, et donc on supprime l'infection aussi), les lésions pré-invasives peuvent être retirées à un stade précoce.

Comme l'infection ne provoque pas de symptômes, sans dépistages réguliers, ces infections persistantes ne peuvent pas être détectées à temps et peuvent éventuellement conduire au cancer.

Le cancer du col peut être prévenu par la vaccination HPV et les dépistages



L'importance de la vaccination HPV

Le rôle du vaccin HPV est d'apprendre au système immunitaire comment éviter les infections primaires avant d'être exposé au virus pour la première fois. C'est la prévention primaire du cancer du col.

Pour plus d'informations sur le vaccin HPV, reportez-vous à la brochure d'ENGAGe sur le vaccin HPV.

L'importance des dépistages

Le but du dépistage est de trouver le virus ou bien des lésions pré-invasives débutantes et cela suffisamment tôt pour qu'il n'y ait pas besoin d'intervention ou, si une intervention est nécessaire, de faire un traitement aussi minimal que possible. Les méthodes de dépistage et le traitement des lésions précancéreuses sont des moyens de prévention secondaire importants.

Les différents types de dépistages

Pourquoi parlons-nous de types de dépistages au pluriel?

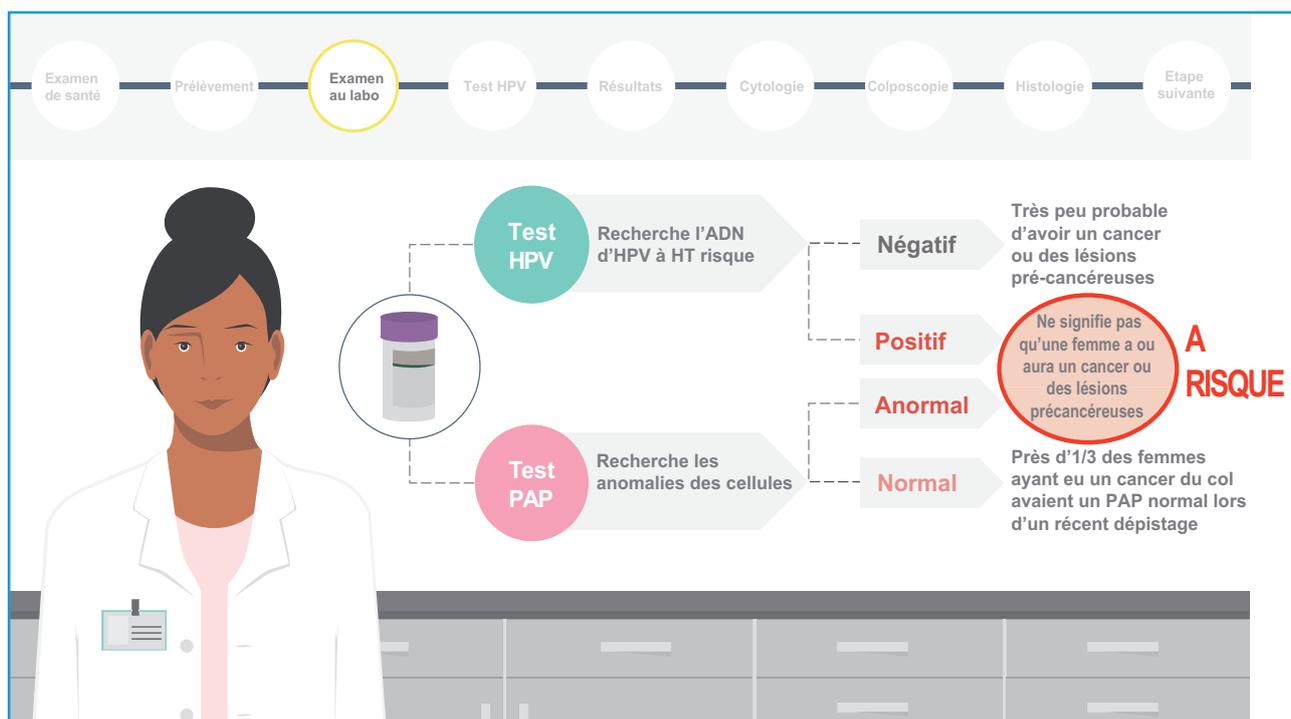
Parce qu'il existe 3 types de dépistages

1. Cytologie- frottis PAP : son rôle est de montrer des lésions au niveau du col, quelles qu'elles soient. La lésion peut être une inflammation, un problème lié à une bactérie ou à une mycose, ou quelque chose de plus sérieux. On utilise une brosse pour faire un prélèvement au niveau du col, et les cellules prélevées sont analysées au laboratoire par des pathologistes ou des techniciens en cytologie (analyse des cellules). Si des cellules anormales sont détectées sur le frottis, une biopsie est nécessaire pour le confirmer. Un diagnostic de cancer ne peut être évoqué à ce stade.

2. Le test HPV : il montre la présence du papillomavirus humain au niveau du col. Différents types de test HPV sont proposés par différents laboratoires. Certains indiquent s'il y a une infection ou non (par un HPV à Haut risque ou non), tandis que d'autres détectent les deux types de HPV à Haut risque (HPV 16 et 18) et d'autres encore peuvent détecter tous les types de HPV. Aucun de ces tests ne peut affirmer que vous avez ou n'avez pas un cancer.

3. L'autotest HPV : ce test peut être réalisé à domicile puis envoyé directement au laboratoire. Les résultats du test sont envoyés directement à la patiente, qui doit contacter sa/son gynécologue s'il est anormal. Dans cette catégorie, la recherche est encore en cours et dans le futur, des tests urinaires ou sanguins pourraient être disponibles.





Malheureusement, de nombreuses femmes ne se font pas dépister régulièrement et augmentent ainsi leur risque de développer un cancer.

Par ailleurs, il peut arriver que l'on se fasse dépister régulièrement, avec des résultats négatifs, et que l'on développe un cancer malgré tout. Cela arrive rarement, mais arrive. Il peut y avoir différentes raisons : la fiabilité du test, sa qualité, sa sensibilité, la période du cycle menstruel au cours de laquelle il a été pratiqué, la hauteur de la zone de transformation, la qualité du mucus dans l'échantillon prélevé, et la personne qui prélève et analyse les résultats.

Toutes ces raisons s'appliquent plus particulièrement aux frottis, qui révèlent une moindre sensibilité (détection) pour le cancer. Par ailleurs, les tests HPV sont des tests basés sur la recherche d'ADN, avec des taux de faux négatifs plus faibles et ils détectent plus de cancers lors du dépistage.

Les concepts scientifiques de spécificité et de sensibilité expliquent pourquoi :

- **Spécificité**: c'est la probabilité que la valeur d'un test diagnostic sera négative chez une patiente qui n'a pas la maladie testée. La spécificité caractérise donc avec quelle fiabilité le test identifie celles ou ceux chez qui le paramètre à l'étude n'est pas anormal.

Le test ne donnera pas de résultat positif sur un prélèvement réellement négatif.

- **Sensibilité**: c'est la probabilité que le test diagnostic sera positif chez un patient porteur de la maladie. La sensibilité caractérise la fiabilité d'un test pour détecter la maladie.

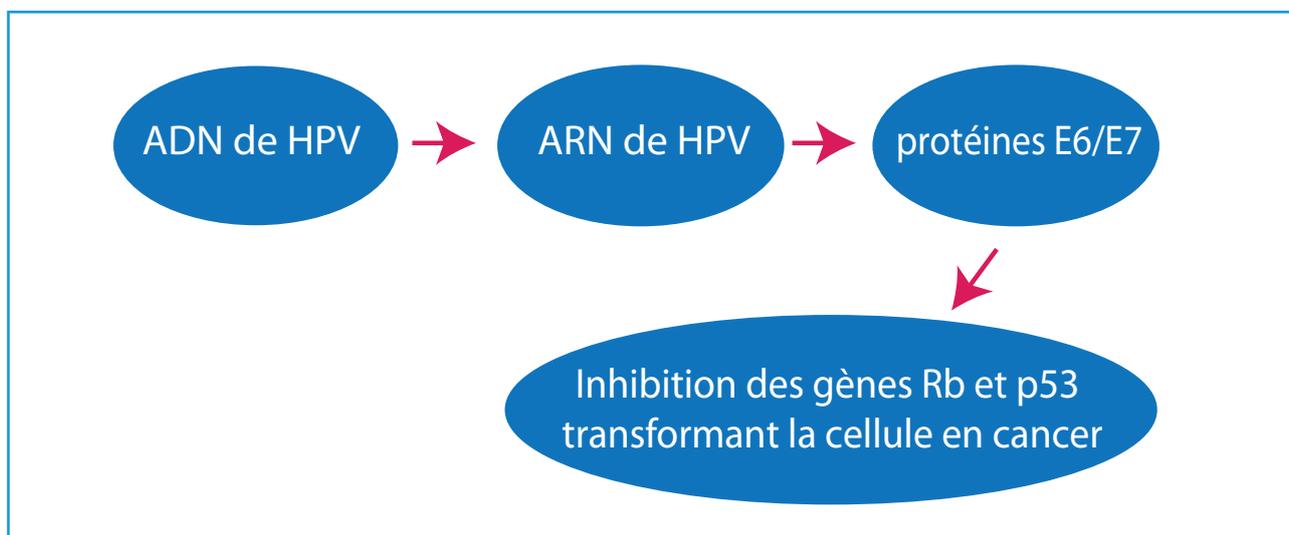
Un test positif montre que la personne a probablement une lésion ou un cancer.

Les tests peuvent différer en spécificité et en sensibilité.

Les tests cytologiques ont une sensibilité de 60 à 70%. Cela signifie que pour un frottis, 30 à 40% des lésions ne sont pas détectées. En même temps ce procédé n'est pas superflu puisqu'il peut déceler environ 70% des anomalies. Inversement, la sensibilité du test. **(1)**

Les tests HPV

Les tests HPV détectent le matériel génétique du virus (ADN ou ARN). Quand HPV est responsable d'infections évolutives, l'ADN du virus est produit au début en grandes quantités. L'ARN se forme à partir de cet ADN. L'ARN produit ensuite les protéines E6-E7, facteurs importants dans le développement du cancer. Pour résumer, le virus produit d'abord l'ADN, puis l'ARN, et enfin les protéines E6-E7.



Des preuves évidentes montrent que le dépistage à partir de tests qui peuvent détecter les acides nucléiques (ADN et ARN) des types de HPV oncogènes, est plus efficace pour réduire l'incidence et la mortalité de ce cancer que le dépistage par cytologie. (2-4)

Cela ne veut pas dire que la cytologie ne soit pas utile, mais la réalisation première de tests HPV est une meilleure méthode. Si le test HPV donne un résultat positif, alors la cytologie doit être plus poussée. Car si le test HPV est positif, nous ne savons pas si une lésion cervicale à risque est elle aussi présente, le test pouvant simplement indiquer une infection à HPV transitoire.

Afin d'éviter des consultations inutiles chez le gynécologue, on peut utiliser un frottis pour ces patientes HPV positives. Pour bien comprendre l'étape suivante, la cytologie est nécessaire pour savoir s'il existe une lésion (CIN1, CIN2, HSIL, LSIL, ASCUS, AGC-NOS).

L'âge auquel on recommande de débiter les tests HPV varie selon les pays, de 30 à 35 ans. Selon le taux de cancers localisés détectés dans votre pays, le dépistage peut même débiter plus tôt, vers l'âge de 25 ans. Les infections à HPV sont plus communes avant l'âge de 30 ans et le plus souvent transitoires. Après 30 ans, l'infection est dans la plupart des cas persistante, et a donc un plus grand risque d'évoluer vers un cancer.

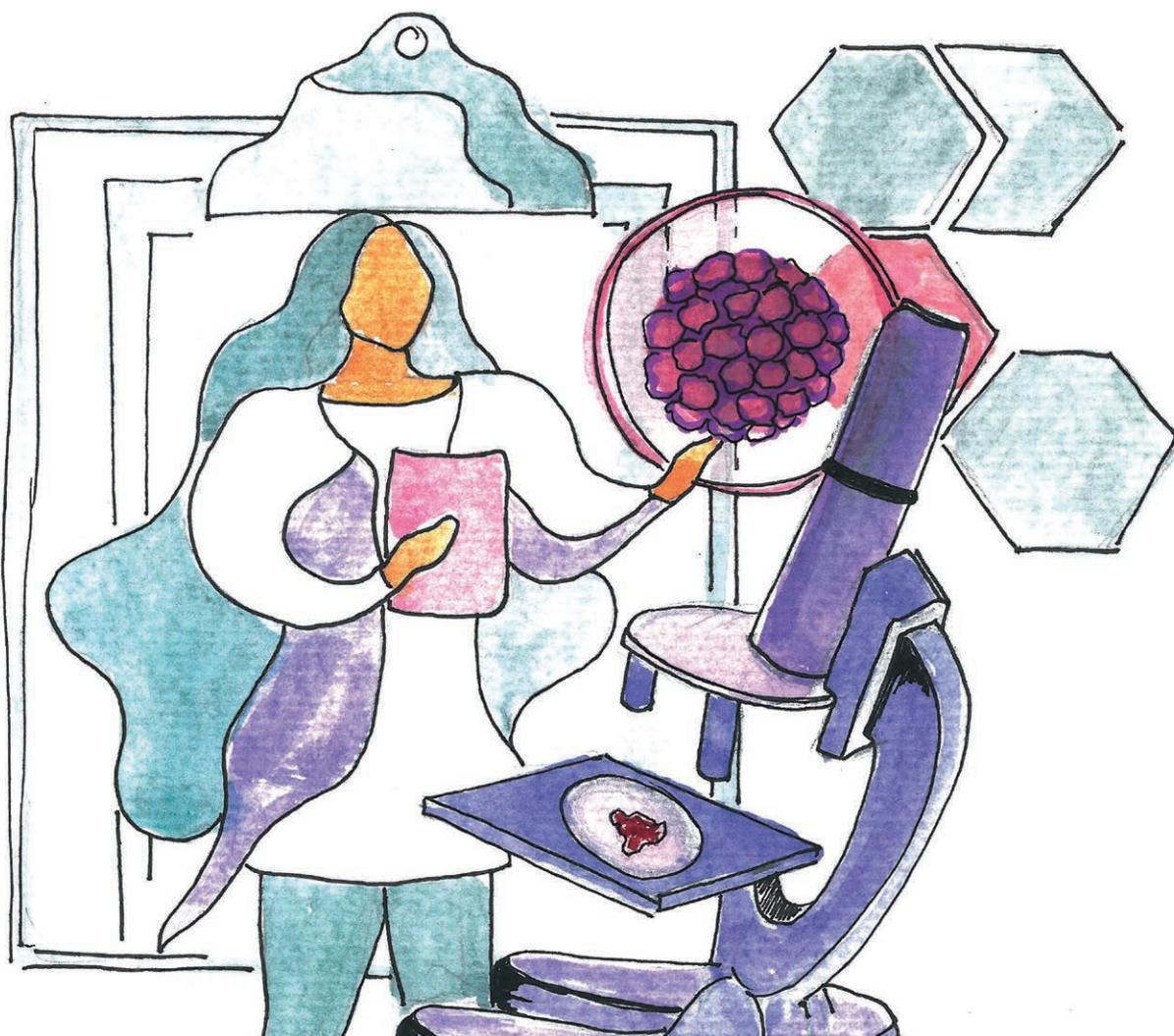
L'utilisation de test HPV dans le système de dépistage varie d'un pays à l'autre, mais tout le monde évolue dans les mêmes directions. Selon les recommandations de l'OMS, à partir d'un âge approprié, un test HPV de bonne qualité devrait être pratiqué en première intention. En pratique, cela signifie que pour les femmes de plus de 30 ans, le test HPV devrait être pratiqué pour le dépistage primaire.

Si le test est **NÉGATIF**, la plupart des femmes peuvent attendre 3 à 5 ans pour refaire le test, car s'il n'y a pas d'infection, il est peu probable que des lésions apparaissent dans un délai aussi court.

Si le test est **POSITIF**, la question est de savoir si l'infection est transitoire ou persistante. Ce sera déterminé par l'analyse des biomarqueurs.

Comme nous l'avons dit plus haut, les frottis sont alors utilisés dans ce but (trier des tests HPV positifs pour un examen gynécologique et coloscopique). Certains biomarqueurs (marqueurs de méthylation, chaînes duales avec p16 ou Ki-67), certains génotypes HPV et la présence de protéines provoquant le cancer (E6-E7), sont à l'étude et pourraient être utilisés pour affiner le triage mieux que le frottis seul (un plus petit nombre de femmes seraient concernées, et ainsi un plus petit nombre de femmes seraient stressées par un résultat positif).

Deux protéines devraient émerger dans ce procédé : p53 et Rb (pour rétinoblastome). La protéine p53 empêche la division cellulaire incontrôlée, tandis que la protéine Rb arrête le cycle cellulaire pour le contrôler. Les protéines du virus HPV sont des protéines virales E6 et E7. E6 inhibe la fonction de p53, et donc empêche l'arrêt du cycle cellulaire et la mort possible de la cellule. E7 inactive la protéine Rb. Le virus entraîne alors une division incontrôlable des cellules épithéliales et la formation d'une prolifération de tissu anormal, tandis que le virus lui-même continue à se multiplier. (5)



Les différents types de tests HPV

Il y a plusieurs types de tests HPV. Ce domaine évolue rapidement, avec de plus en plus d'entreprises qui développent de nouveaux produits. C'est bénéfique aussi bien pour les femmes que pour les hommes.

Mais ces tests sont-ils suffisants ? Peut-on leur faire confiance ?

Dans le cadre d'un dépistage du cancer du col basé sur le HPV, il est crucial de n'utiliser que des tests suffisamment validés pour avoir une performance de haute qualité.

Ce n'est évidemment pas décidé par n'importe qui. La science, comme on l'a vu dans les divers protocoles et recommandations existants, (approbation par la FDA, Protocole Meiger, Protocole Valgent) affine toujours la réponse à cette question. La force d'intervention «Prévention» de l'ESGO propose 8 essais (par ordre alphabétique) que l'on peut considérer comme utiles pour le dépistage du cancer du col à côté des deux essais comparatifs standards (HC2 et GP5+/6+PCR): **(6)**

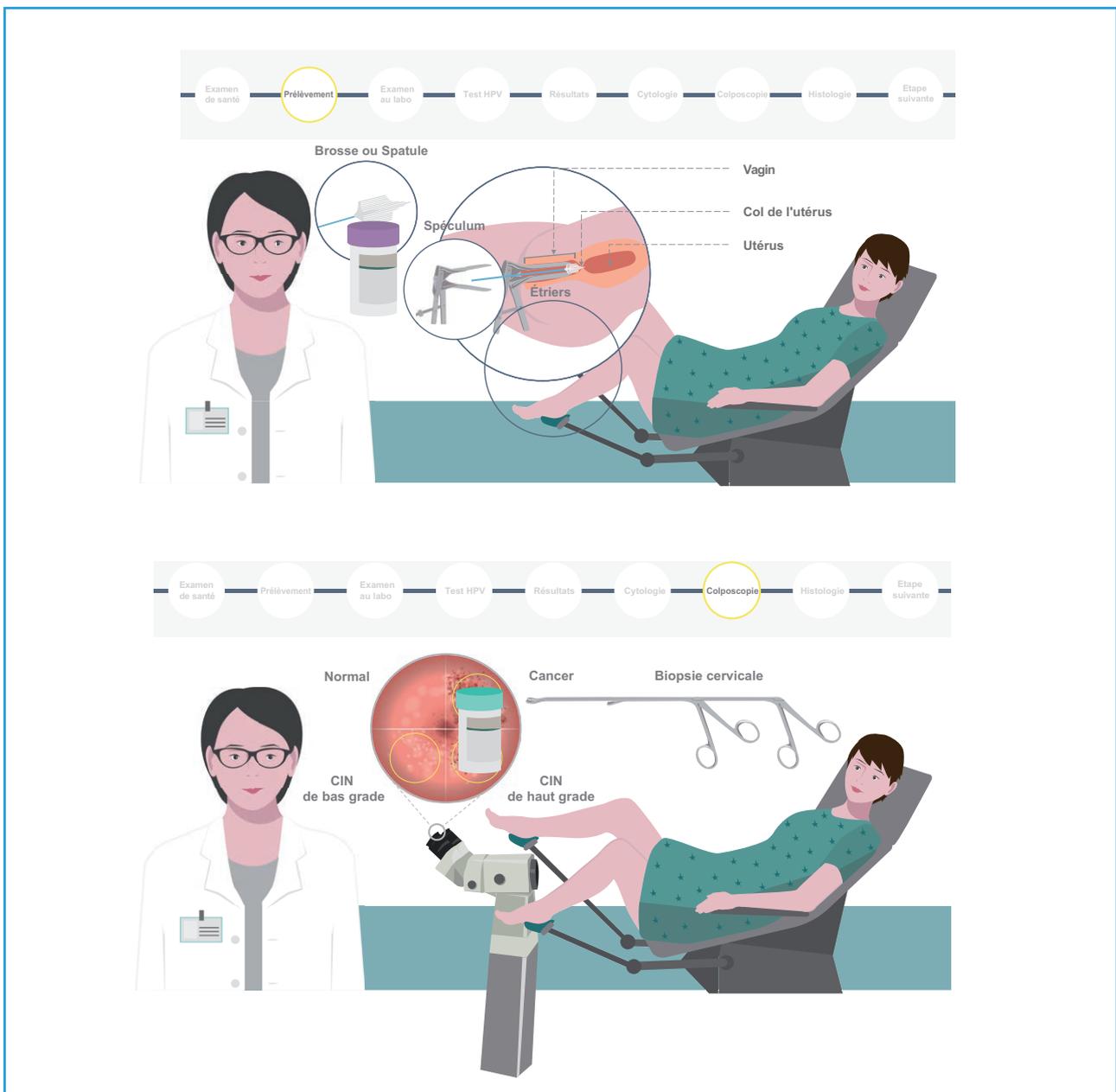
- Essai Alinity m HR HPV (Abbott, Wiesbaden, Allemagne)
- Détection Anyplex HPV HR (Seegene, Séoul, Corée du Sud)
- Test COBAS 4800 HPV (Système moléculaire Roche, Pleasanton, CF, USA)
- Essai HPV Risk (Self-screen BV, Amsterdam, Pays-Bas)
- Essai Onclarity HPV (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA)
- Test de dépistage HPV Papillo check (Greiner Bio One, Frickenhausen, Allemagne)
- Test « Real time High Risk HPV » (Abbott, Wiesbaden, Allemagne)
- Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CF, USA)

Cependant, il n'existe pas de différences cliniques significatives, selon la revue de l'ESGO, entre les tests à ADN et les tests à ARN pour le dépistage primaire du cancer, en termes de spécificité et de sensibilité.

Comment faire le prélèvement?

1. Cytologie- frottis cervical PAP

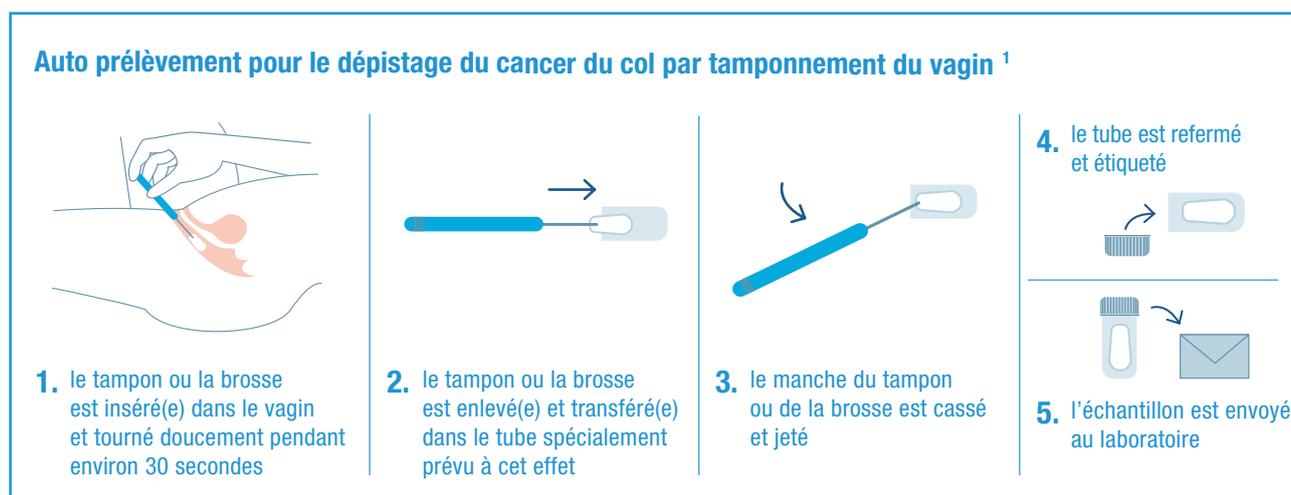
Le test HPV est un frottis effectué par un médecin. Pour les frottis, le médecin (dans certains pays, un médecin généraliste, un assistant médical, une infirmière, des assistants de santé) prélève un échantillon par écouvillonnage du col de l'utérus, puis le fixe sur une lame pour l'examen en laboratoire. Au laboratoire, il est examiné par une machine spéciale et/ou un cytopathologiste. Le frottis vaginal peut être conventionnel (les cellules sont prélevées sur une lame de verre) ou dans un liquide (cytologie en milieu liquide ou LBC). LBC est censé éliminer certaines cellules indésirables des échantillons prélevés, tels que le sang ou le mucus, et peut donner un meilleur échantillonnage pour l'évaluation par les cytopathologistes. Le HPV peut également être recherché à partir des échantillons de LBC en utilisant certains tests HPV (appelés tests HPV réflexes). Mais ce n'est pas possible pour les frottis conventionnels



2. Test HPV

3. Autotest HPV

L'auto-prélèvement d'un échantillon au niveau du col pour le dépistage du cancer, est effectué par la patiente à la maison, qui tamponne le vagin comme indiqué sur l'image ci-dessous.



Définitions des résultats de cytologie (dictionnaire de cytologie)

- ASCUS: Cellules squameuses atypiques ou de signification indéterminée. L'apparence des cellules est différente des cellules normales mais pas tout à fait anormale
- ASC-H: Cellules squameuses atypiques ne pouvant exclure des lésions intraépithéliales de haut grade
- LSIL: Lésions intraépithéliales squameuses de bas grade. Ce sont des lésions cellulaires squameuses modérées
- HSIL: Lésions intraépithéliales de haut grade. Ce sont des lésions cellulaires squameuses sérieuses
- CIN1: lésion qui n'est pas encore considérée comme précancéreuse mais une surveillance renforcée est recommandée
- CIN2 et CIN3: ce sont des états précancéreux

Références

- (1) *Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population.* Cochran Database Syst Rev. 2017. Aug.
- (2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. *NEnglJMed* 2009; 360(14): 1385-94.
- (5) Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, *Mallowpacket-HPV Book*, 2020. Budapest, page 19-20.
- (6) 2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin



*ENGAGe souhaite remercier les auteurs, les contributeurs,
les membres du Groupe Exécutif d'ENGAGe.*

*ENGAGe tient à exprimer sa sincère gratitude à l'auteur Icó Tóth (HU),
et au Prof. Dr. Murat Gultekin (TR) pour la révision clinique de cette
brochure. Nous voulons aussi remercier Agnès Szuhai
et Roche Daignostics Turquie pour nous en avoir fourni les illustrations.*

*La traduction de cette brochure en français a été réalisée par
Pascale Jubelin de l'association IMAGYN: www.imagyn.org*

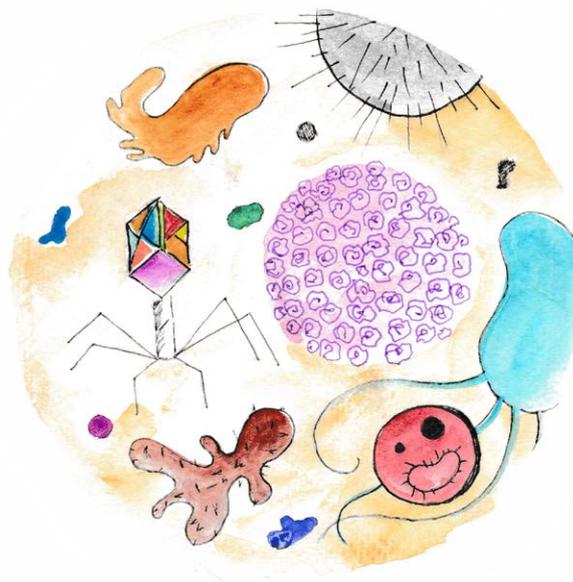
Informations pour contacter ENGAGe

Page web: <https://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

**ENGAGe vous conseille de contacter les associations de patientes
de votre pays!**





ENGAGe 
ESG  | European Network of Gynaecological
Cancer Advocacy Groups

