

INFECTIONS GENITALES A HPV

Prof. Jean-Jacques BALDAUF

Département de Gynécologie et d'Obstétrique ; Hôpital de Hautepierre ; HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG, 67098 Strasbourg Cedex, France.

Dans le monde le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent de la femme. Cette fréquence est en diminution dans les pays développés. En France environ 3500 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans et plus de 1000 femmes en décèdent. Le traitement des lésions préinvasives permet dans la grande majorité des cas de prévenir le développement ultérieur d'un cancer invasif. Cela fait du cancer du col une maladie particulièrement accessible au dépistage.

Il existe des recommandations pour l'ensemble des étapes du dépistage du prélèvement du frottis au traitement des lésions dépistées. L'objectif principal de ces Recommandations Professionnelles est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

LE FROTTIS DE DEPISTAGE : QUAND ET COMMENT LE FAIRE ?

L'histoire naturelle des lésions pré néoplasiques fait du cancer du col une pathologie particulièrement accessible au dépistage. Le délai de progression généralement long des lésions pré invasives permet d'envisager une répétition des examens de dépistage à des intervalles suffisamment espacés. Le traitement des CIN permet dans la grande majorité des cas de prévenir le développement ultérieur d'un cancer invasif.

L'objectif du dépistage est de détecter chez des patientes totalement asymptomatiques les lésions précurseurs ou les formes très précoces du cancer de manière à en réaliser la prévention ou un traitement efficace dans le but d'en réduire l'incidence, la morbidité et la mortalité.

Le test du dépistage idéal doit être à la fois d'une innocuité totale, non douloureux, simple d'utilisation, d'un apprentissage facile, peu onéreux et efficace en terme de sensibilité et de spécificité. Le frottis cervico-vaginal a été introduit en Europe et en Amérique du Nord il y a plus de 40 ans comme test de dépistage du cancer du col. Son efficacité a été prouvée par la diminution de l'incidence du cancer et la réduction de sa mortalité.

Le dépistage systématique du cancer du col utérin s'adresse à l'ensemble des femmes ayant, ou ayant eu une activité sexuelle. Le dépistage doit débuter à 20 ans après les premiers rapports

sexuels. Il est admis qu'un frottis tous les trois ans, après deux frottis annuels normaux, constitue un rythme de dépistage suffisant. Il n'est pas recommandé de moduler le rythme de dépistage systématique en fonction de l'existence de facteurs de risques. En l'absence d'anomalies antérieures, il semble inutile de poursuivre les prélèvements cytologiques au-delà de l'âge de 65 ans. Les femmes qui ont un antécédent de frottis cervical anormal ou de traitement pour une lésion cervicale nécessitent une prise en charge spécifique de diagnostic ou de surveillance. Lorsqu'une lésion cervicale d'aspect suspect est visible, il convient de faire une biopsie pour confirmer le diagnostic et non pas un frottis qui risque d'être faussement négatif en raison de l'hémorragie et de la nécrose.

Le prélèvement du frottis : Il doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol. L'instrument utilisé pour le prélèvement doit être adapté aux conditions anatomiques et notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimonto-cylindrique. Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels, en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de toute thérapeutique locale ou infection. Chez les femmes ménopausées un traitement oestrogénique peut s'avérer nécessaire en cas d'atrophie importante. Le prélèvement pour la cytologie cervicale en milieu liquide se fait de la même manière que celui du frottis selon Papanicolaou mais le matériel cellulaire prélevé est immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport au laboratoire. L'étalement en couche mince élimine en grande partie les cellules inflammatoires, la nécrose et les hématies et supprime la plupart des artéfacts de superposition, mais elle prive aussi les anatomo-cytologistes des repères visuels habituels.

Les données de la littérature montrent que les prélèvements ininterprétables sont moins nombreux avec la cytologie en milieu liquide. L'évaluation de la sensibilité et, surtout, de la spécificité des techniques de frottis en milieu liquide est encore insuffisante. Il n'y a pas de preuve convaincante d'une amélioration du diagnostic des lésions de haut grade. Plusieurs avantages complémentaires ont été mentionnés pour le frottis en milieu liquide : celui de pouvoir disposer plus aisément de lames de réserve et de lames de collection pour l'enseignement, et celui de disposer d'un matériel cytologique résiduel pour d'autres investigations et notamment la détection de l'ADN de l'HPV. La répartition homogène des cellules en couche mince et sur un fond propre pourrait faciliter l'analyse par ordinateur. A l'inverse, le frottis en milieu liquide entraîne un surcoût en investissement et en consommables.

Quelle que soit la technique de prélèvement utilisée il est recommandé d'interpréter le frottis selon le « système de Bethesda » révisé en 2001 (2).

La prise en charge des résultats anormaux incombe au médecin qui a prélevé le frottis. Pour réduire le nombre de patientes perdues de vue ce médecin devrait recevoir les résultats au plus tard 3 semaines après le prélèvement. Il lui incombe d'en informer la patiente en termes clairs et de

programmer les examens complémentaires diagnostiques dans un délai qui ne devraient pas dépasser 3 mois.

LE TEST HPV : QUAND FAUT-IL LE DEMANDER ?

Le génome des HPV de types potentiellement oncogènes est détecté dans approximativement 85 % à 98 % des cancers du col et des CIN de haut grade. Les progrès technologiques ont permis la mise au point de tests automatisés, peu coûteux, parfaitement reproductibles et suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter le plus grand nombre de types d'HPV oncogènes. Parmi ces tests L'Hybrid Capture 2 commercialisé par Digene est inscrit à la nomenclature des actes de biologie pour l'évaluation des patientes avec un frottis ASC-US. Ce test repose sur l'hybridation du génome viral avec une sonde d'ARN marqué et sur la révélation de l'hybride par une technique de chimioluminescence. L'utilisation de plusieurs sondes permet de révéler simultanément plusieurs types d'HPV et permet une évaluation semi-quantitative de la charge virale. Plusieurs utilisations potentielles sont à envisager : dépistage primaire, prise en charge des patientes avec certaines anomalies cytologiques, et surveillance post-thérapeutique.

Le dépistage primaire par détection virale est faisable grâce à des tests de bonne sensibilité. Par contre, ce dépistage présente des inconvénients majeurs de spécificité trop faible, de coût trop élevé, de prise en charge de résultats positifs et négatifs encore insuffisamment évalués. Des simulations médico-économiques ont montré qu'à dépense identique, davantage de vies seraient sauvées avec un dépistage par frottis qu'avec un dépistage par détection virale et que par rapport au frottis seul, l'association HPV au frottis en phase liquide après 30 ans, permettrait une réduction supplémentaire du risque de cancer de 1,8% au prix d'un surcoût total par femme de 38 %. Il faudra évaluer cette approche dans des départements pilotes où les données du dépistage par frottis sont déjà analysées de façon fiable.

Pour la prise en charge des ASC-US la recherche d'HPV constitue avec la colposcopie d'emblée ou le frottis de contrôle 6 mois plus tard une des trois options possibles. L'objectif de la détection de l'ADN de l'HPV serait de sélectionner parmi ces femmes celles qui, avec une infection par un HPV potentiellement oncogène, sont considérées à risque d'avoir ou de développer une lésion de haut grade. Ce test virologique peut être fait sur le matériel résiduel de la cytologie de départ quand elle a été réalisée en milieu liquide. Pour les frottis ASC-US, la recherche d'un HPV oncogène avec les test d'hybride capture 2 est positive dans 31 à 60 % des patientes et permet de détecter une CIN de haut grade avec une sensibilité variant de 83 à 96 % et une valeur prédictive positive de 10 à 20 %. Avec un

nombre de patientes sélectionnées pour le contrôle colposcopique sensiblement identique à celle du frottis de contrôle, le test d'hybride capture 2 présente une meilleure sensibilité pour la détection des CIN de haut grade. Un contrôle cytologique après 6 mois est proposé aux patientes chez lesquelles l'HPV potentiellement oncogène n'a pas été détecté. Dans la prise en charge des frottis ASC-H la recherche d'HPV n'est pas recommandée. En effet, la forte prévalence des HPV oncogènes (83 % ; IC : 80 – 86 %) rend inutile un triage préalable basé sur la détection virale. Ces résultats cytologiques correspondent dans 40% des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, et exceptionnellement à un cancer invasif. Cette fréquence élevée des lésions justifie la colposcopie d'emblée. Pour la prise en charge des atypies glandulaires une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. La détection de l'ADN de l'HPV n'est pas recommandée dans cette indication.

La détection des HPV potentiellement oncogènes a également été proposée en cas de discordance cyto-colposcopique et en complément des colposcopies d'interprétation difficile. Toutefois ces indications sont encore peu validées à ce jour par des études prospectives.

La surveillance des patientes traitées pour une CIN devrait permettre la détection des lésions résiduelles et récurrentes, survenant dans 3 à 25 % des cas, avant que un cancer ne se développe. Aucun examen de surveillance postopératoire n'a une sensibilité parfaite. Plusieurs études ont évalué l'intérêt du typage viral. Les résultats montrent une sensibilité de la détection virale postopératoire pour le diagnostic des lésions résiduelles allant de 92% à 100 % avec une spécificité variant de 44 % à 86 %. La signification clinique d'un test viral positif sans anomalie colposcopique et cytologique reste à établir par contre l'excellente valeur prédictive négative du test HPV associé au frottis devrait probablement permettre d'alléger la surveillance post-thérapeutique chez un grand nombre de patientes.

QUELLES ALTERNATIVES AU TEST HPV EN CAS DE FROTTIS AMBIGUS ?

L'analyse de l'histoire cytologique des patientes avec un cancer du col survenant malgré l'existence d'un dépistage a permis d'identifier la prise en charge inadéquate des résultats cytologiques anormaux comme une des causes de la survenu du cancer au même titre que la mauvaise participation au dépistage et les frottis faux-négatifs. Les prise en charge incorrectes sont plus fréquentes pour les anomalies cytologiques les moins sévères. Cela semble indiquer que le diagnostic cytologique est souvent considéré comme étant équivalent au diagnostic histologique. En fait la corrélation cyto-histologique est particulièrement faible pour les anomalies cytologiques mineures (ASCUS et les lésions de bas grade). La prise en charge des anomalies cytologiques mineures uniquement par des frottis répétés risque de faire méconnaître un nombre non négligeable de CIN de haut grade et de cancer, en

raison de la sensibilité insuffisante de la cytologie et de l'abandon fréquent de la surveillance par les patientes. La colposcopie a un rôle fondamental dans la prise en charge diagnostique des patientes présentant un frottis anormal. Pour réduire les coûts et éviter la surcharge des centres de colposcopie la surveillance cytologique ou la détection de l'ADN du papillomavirus humain (HPV) ont été proposés pour la prise en charge de certaines anomalies cytologiques mineures. Ne s'agissant pas d'exams diagnostiques à part entière, il convient d'en connaître les limites et les modalités d'utilisations. En effet la normalisation des frottis n'est pas une garantie de guérison.

La détection de l'ADN de l'HPV a été proposée dans la prise en charge des patientes avec un frottis ASC-US. L'objectif de ce test serait de sélectionner parmi ces femmes celles qui, avec une infection par un HPV potentiellement oncogène, sont considérées à risque d'avoir ou de développer une lésion de haut grade. Pour être économiquement rentable ce test de triage doit reposer sur un critère de sélection suffisamment rare pour que le coût du test complémentaire soit compensé par la diminution du nombre de personnes qui seront soumises aux investigations diagnostiques. Dans ce cas précis il s'agit des femmes adressées en colposcopie.

Pour les frottis ASC-US, la recherche d'un HPV oncogène avec les tests d'hybrid capture 2 est positive dans 31 à 60 % des patientes et permet de détecter une CIN de haut grade avec une sensibilité variant de 83 à 96 % et une valeur prédictive positive de 10 à 20 %. Avec une proportion de patientes sélectionnées pour le contrôle colposcopique sensiblement identique à celle du frottis de contrôle, le test d'hybride capture 2 présente une meilleure sensibilité pour la détection des CIN de haut grade et une spécificité équivalente. Un contrôle cytologique après 6 mois est proposé aux patientes chez lesquelles l'HPV potentiellement oncogène n'a pas été détecté. Lorsque le test de détection virologique est utilisé selon la "méthode réflexe", sur la même suspension cellulaire que celle qui est employée pour la cytologie en milieu liquide, sans reconvoquer la patiente on fait l'économie de la deuxième consultation.

Plus de 80 % de femmes jeunes présentant une lésion intraépithéliale cytologique de bas grade sont positives pour les tests HPV à haut risque oncogène. Cette forte prévalence des HPV oncogènes rend inutile un triage préalable basé sur la détection virale dans cette indication.

Les modalités de prise en charge des patientes présentant un frottis anormal varient en fonction du résultat cytologique. Elles ont été validées par L'ANAES en 2003.

- Pour la prise en charge des ASC-US la recherche d'HPV constitue avec la colposcopie d'emblée ou le frottis de contrôle 6 mois plus tard une des trois options possibles. Si au cours de ce frottis de contrôle les anomalies cytologiques ont disparu, une surveillance régulière est

justifiée, nécessitant 2 frottis normaux à des intervalles de 12 mois, en raison du risque d'apparition secondaire d'un cancer. Si au cours de cette surveillance des anomalies cytologiques réapparaissent, une colposcopie est impérative, quels que soient leur sévérité et leur délai d'apparition. Un contrôle cytologique après 6 mois est proposé aux patientes chez lesquelles l'HPV potentiellement oncogène n'a pas été détecté. Une colposcopie secondaire est indiquée en cas de détection du génome HPV de type oncogène.

- Dans la prise en charge des frottis ASC-H une colposcopie est d'emblée indiquée.
- Dans la prise en charge des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade la colposcopie d'emblée ou le frottis de contrôle 6 mois plus tard sont les deux options possibles. Une colposcopie secondaire est indiquée en cas d'anomalie cytologique, quels qu'en soient la sévérité et le délai d'apparition.

LE FROTTIS PRESENTE DES ANOMALIES GLANDULAIRES : QUE FAIRE ?

Dans la deuxième version du système de Bethesda les atypies des cellules glandulaires (AGUS) ont été mieux précisées en fonction de leur gravité et de leur origine présumées a nouvelle classification distingue des atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autres précisions (NOS) puis des atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie (endocervicales, sans autres précisions (NOS), puis l'adénocarcinome endocervical in situ (AIS) et enfin l'adénocarcinome.

Le diagnostic cytologique des lésions glandulaires et des adénocarcinomes de l'endocol est moins aisé que celui des lésions de la muqueuse malpighienne pour deux raisons principales : 1° ces lésions sont nettement moins fréquentes que celles de la muqueuse malpighienne , 2° les modifications réactionnelles des cellules cylindriques endocervicales sont nettement plus variées. Les cellules endocervicales d'une hyperplasie microglandulaire forment de petits amas, leurs noyaux sont élargis mais leurs formes sont régulières, le cytoplasme de ces cellules est parfois vacuolisé. Au cours de la grossesse ou d'un traitement hormonal, ou sans cause apparente, des cellules généralement de grande taille, à cytoplasme vacuolisé peuvent être décelées. Ces cellules d'Arias-Stella comportent des noyaux larges de forme régulière ou non, à chromatine fine ou en mottes, généralement centrés par un nucléole bien apparent. La distinction des cellules appartenant à ces différents états de celles d'un adénocarcinome est généralement évidente ; en revanche, cette distinction est plus difficile pour les cellules endocervicales atypiques (noyau élargi, à large nucléole, à chromatine dense) appartenant à des processus réactionnels. Toutefois ces cellules ont un rapport nucléo-cytoplasmique normal, les

limites des amas cellulaires sont régulières et les noyaux ne sont pas entassés. Le diagnostic d'adénocarcinome in situ ou invasif est évoqué par la présence d'amas cellulaires généralement tridimensionnels, hyperchromatiques dont les limites sont irrégulières, effilochées sur au moins une partie de leur circonférence. L'origine glandulaire de ces amas peut être reconnue par la forme irrégulière de ces groupes cellulaires qui peuvent être larges ainsi que par l'identification de cellules cylindriques parallèles dont les parties apicales alignées bordent au moins en partie ces amas cellulaires. Les adénocarcinomes invasifs se caractérisent par un nombre de cellules anormales plus élevé que les formes in situ, par des atypies plus marquées ; ces critères sont toutefois fragiles et la distinction cytologique de ces deux entités est difficile et sans grande utilité. En effet, c'est la procédure diagnostique enclenchée par la découverte de cellules glandulaires malignes dans un frottis cervical qui doit permettre de préciser la variété de l'adénocarcinome.

Dans la prise en charge des atypies glandulaires une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. A la colposcopie l'épithélium glandulaire apparaît unistratifié, muco-sécrétant, d'aspect irrégulier avec des villosités ou des papilles en grains de raisin, séparées par des cryptes ou des sillons. Ces villosités de couleur rouge contiennent une boucle capillaire bien visible. Elles deviennent plus saillantes et présentent un discret blanchiment après l'application d'acide acétique. La muqueuse glandulaire ne se colore pas après application de lugol. Les adénocarcinomes in situ sont des lésions rares qui se développent à partir des cellules glandulaires du col généralement dans le canal cervical. Elles sont considérées comme d'authentiques précurseurs du cancer glandulaire du col utérin. Ces lésions sont de diagnostic difficile. Elles peuvent être situées dans les cryptes glandulaires ou sous un épithélium métaplasique normal ou dysplasique. Dans 50 % des cas ces lésions sont en fait révélées par une CIN associée. Les aspects colposcopiques évocateurs sont la réaction acidophile intense et focale du tissu glandulaire et un aspect irrégulier et exubérant des papilles.

Une colposcopie avec biopsie de l'endomètre est recommandée s'il existe des atypies glandulaires de type endométrial. Si ces examens sont normaux et que les anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ ou suggérant une néoplasie persistent, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endocol et de l'endomètre est recommandée. Il est recommandé de suivre les atypies glandulaires non spécifiques ou endocervicales par une cytologie à 6 mois. La détection de l'ADN de l'HPV n'est pas recommandée dans cette indication.

PREVENTION : VACCINATION ?

Le cancer du col de l'utérus est le cancer viro-induit le plus fréquent. Dans le monde ce cancer est le deuxième cancer le plus fréquent de la femme. Cette fréquence, certes en diminution dans les pays développés, valide la pertinence du développement d'une approche vaccinale pour éviter l'infection virale ou pour éradiquer les cellules transformées par le génome des HPV. Bien que l'infection virale seule ne soit pas suffisante pour entraîner le développement du cancer qui est d'origine multifactorielle avec l'intervention de multiples co-facteurs liés au terrain (déficit immunitaire), nutritionnel (tabagisme), infectieux (autres maladies sexuellement transmissibles).

Les infections HPV induisent une réponse immunitaire humorale et cellulaire qui s'oppose à la pénétration et à la persistance du virus dans les cellules. La régulation de cette réponse immune constitue avec l'expression du génome viral et l'activité des protéines virales un des mécanismes qui déterminent la sensibilité à l'infection HPV. La connaissance des mécanismes de défense immunitaire permet le développement des stratégies vaccinales, prophylactiques ou thérapeutiques. Ce développement de vaccins pour l'homme se heurte toutefois à certaines difficultés : la multiplicité et l'hétérogénéité des génotypes de HPV avec une spécificité de type pour la réponse immunitaire ; l'existence chez certaines personnes de facteurs immunologiques prédisposant; la modification des systèmes de défense immunitaire (absence de molécules HLA de classe I permettant la présentation des antigènes viraux aux cellules du système cellulaire) en cas de cancers de stade avancé.

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 et L2 de la capsid virale. Des résultats spectaculaires ont été obtenus chez l'animal avec une préparation de protéines de capsid auto-assemblées sous forme de pseudoparticules. Même en l'absence d'adjuvant, elles sont fortement immunogènes et induisent une production d'anticorps neutralisant capable de protéger l'animal vacciné contre une infection expérimentale. Cette prophylaxie s'applique aux HPV non oncogènes et oncogènes. Les résultats des études en phase 2b chez l'homme sont en faveur d'une bonne tolérance de cette vaccination par des pseudo-particules virales, d'une induction d'un titre élevé d'anticorps neutralisants en l'absence d'adjuvant et de la persistance de la réponse humorale à distance de la vaccination. Les premières études en phase 3 ont été publiées et montrent une bonne efficacité clinique (mesurée en terme de diminution de l'incidence des CIN et dans certains cas des condylomes acuminés) et une efficacité biologique (mesurée par des taux d'anticorps anti HPV supérieurs d'environ 10 à 15 fois à ceux obtenus après infection spontanée) et une bonne tolérance.

A terme, la mise en œuvre généralisée d'une vaccination prophylactique pourrait, si elle confère une protection contre la totalité des HPV oncogènes, entraîner des mesures de dépistage plus légères et donc moins coûteuses et des traitements de lésions pré-néoplasiques à la fois plus rares et moins

morbides pour les patientes qui sont généralement jeunes. Il reste à espérer que le coût de cette vaccination soit compatible avec les moyens financiers des pays en voie de développement où le cancer du col de l'utérus représente justement encore la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes.

Conclusion

En France le principal facteur de risque de survenue du cancer du col est l'absence de dépistage cervical. Pourtant pour ce dépistage on dispose d'un test efficace : le frottis cervico-vaginal. Il s'agit d'un examen simple, peu onéreux et d'une innocuité totale qui ne nécessite aucun équipement important et dont l'apprentissage est relativement aisé. En France, il faut encourager les efforts d'organisation du dépistage basé sur le frottis afin d'obtenir une participation maximale des femmes, et d'assurer la qualité de toutes les étapes de ce dépistage.

Références

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus, Paris, ANAES 2003.
2. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriary A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N. The 2001 Bethesda System - Terminology for reporting results of cervical cytology. J A M A 2002 ; 287 : 2114-9.