



HAL
open science

Nouvelles recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France

A. Baraquin, L. Pépin, P. Floerchinger, Q. Lepiller, J.-L. Prétet

► **To cite this version:**

A. Baraquin, L. Pépin, P. Floerchinger, Q. Lepiller, J.-L. Prétet. Nouvelles recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2023, 81 (2), pp.202-209. <10.1016/j.pharma.2022.09.006>. <hal-04602309>

HAL Id: hal-04602309

<https://hal.science/hal-04602309v1>

Submitted on 31 Mar 2025

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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

1 **Titre : Nouvelles recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.**

2 Title : New recommendations for cervical cancer screening in France

3

4 **Alice Baraquin, PhD¹, Line Pépin, MD^{1,2}, Philomène Floerchinger, MD³, Quentin Lepiller, MD, PhD^{1,2,4},**

5 **Jean-Luc Prétet, PhD^{1,4}**

6

7 ¹ Centre National de Référence Papillomavirus, CHU de Besançon, Boulevard A Fleming 25000

8 Besançon, France

9 ² Laboratoire de virologie, CHU de Besançon, Boulevard A Fleming 25000 Besançon, France

10 ³ Service de Gynécologie Obstétrique, CHU de Besançon, Boulevard A Fleming 25000 Besançon, France

11 ⁴ EA3181 Carcinogénèse associée aux HPV, UFR Sciences de la Santé, Université Bourgogne Franche-

12 Comté, Rue A Paré, 25000 Besançon, France.

13

14 Auteur correspondant :

15 Jean-Luc Prétet

16 Centre National de Référence Papillomavirus, CHU de Besançon, Boulevard A Fleming 25000 Besançon,

17 France.

18 Tel: +33.3.70.63.20.51

19 Fax: +33.3.70.63.24.60

20 Courriel : jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr

21

22 Tous les auteurs ont participé à la rédaction de l'article.

23 **Points essentiels**

24

25 • Un programme national de dépistage organisé a été déployé pour lutter contre le cancer du
26 col de l'utérus.

27 • Le test HPV est désormais en 1^e ligne de dépistage chez les femmes âgées de 30 à 65 ans.

28 • L'examen cytologique garde une place majeure, notamment dans le triage des patientes
29 positives au test HPV.

30 • Les autoprélèvements vaginaux peuvent constituer une alternative au frottis cervico-vaginal
31 dans certaines indications.

32 • Parmi les troussees disponibles pour les tests HPV, seules celles qui ont été validées pour leurs
33 performances cliniques doivent être utilisées dans le dépistage.

34 • Les techniques de génotypage des HPV, de quantification de la charge virale,
35 d'immunomarquage des protéines p16/Ki-67 ou d'étude de la méthylation de gènes
36 pourraient aider au triage des patientes positives pour le test HPV.

37

38

39 **Résumé (210 mots)**

40 Le dépistage du cancer du col de l'utérus a connu de récentes avancées en France avec l'organisation
41 d'un programme national de dépistage et la révision des modalités de dépistage, incluant la réalisation
42 d'un test HPV en première intention chez les femmes âgées de 30 à 65 ans. Le test HPV,
43 majoritairement réalisé sur un frottis cervico-utérin prélevé par un professionnel de santé, pourrait
44 aussi être réalisé sur un autoprélèvement vaginal dans certaines indications. Les trousse de détection
45 utilisées pour rechercher les HPV doivent cibler les HPV à haut risque, être validées pour le dépistage
46 et satisfaire aux exigences de performance requises dans cette indication. Bien qu'il ne soit plus utilisé
47 en 1^e ligne chez les femmes de 30 à 65 ans, l'examen cytologique des cellules du col de l'utérus garde
48 une place importante, notamment dans le triage des femmes positives lors du test HPV. L'intérêt des
49 autres techniques biologiques, telles que la détermination du génotype d'HPV, la charge virale,
50 l'expression cellulaire des protéines p16/Ki-67 et le degré de méthylation de gènes cellulaires ou
51 viraux, nécessite encore d'être précisé. Il ne fait néanmoins aucun doute que ces techniques
52 biologiques permettront d'affiner le triage des femmes HPV positives et limiteront le recours à la
53 colposcopie et un stress inutile pour les patientes.

54

55 Mots-clefs : Col de l'utérus, prévention des cancers, test HPV, dépistage organisé

56

57

58 **Abstract**

59 In France, recent advances in cervical cancer screening include an organized cervical cancer-screening
60 program and the introduction of HPV testing as a first-line test for women aged 30-65 years. The HPV
61 test, performed on a cervical smear taken by a health professional, could also be performed on a
62 vaginal self-sample in certain indications. The detection kits used to test for HPV should target high-
63 risk HPV, be validated for screening and meet the performance requirements for this indication.
64 Although no longer used as a first-line test in women aged 30-65 years, cytological examination of
65 cervical cells remains important, particularly in the triage of HPV positive women. The interest of other
66 biological techniques, such as HPV genotyping, viral load, cellular expression of p16/Ki-67 proteins and
67 the methylation of cellular or viral genes, still needs to be clarified, but they could help to refine the
68 triage strategy of HPV-positive women and limit the need for colposcopy and unnecessary stress for
69 patients.

70

71 Keywords: Cervix, cancer prevention, HPV test, organized screening

72

73 **Les infections par HPV, les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus.**

74 Les papillomavirus humains (HPV) sont de petits virus nus à ADN infectant la peau et/ou les
75 muqueuses. Plus de 400 génotypes d'HPV ont été décrits mais seuls 13 (appartenant tous au genre
76 *Alphapapillomavirus*) sont considérés comme à haut risque (HR) oncogène en raison de leur
77 implication dans la survenue de cancers anogénitaux dont le cancer du col de l'utérus (CCU), de l'anus
78 et des voies aérodigestives supérieures [1,2]. Les autres HPV sont considérés comme des HPV à bas
79 risque (HPV-BR). Ils peuvent être impliqués dans la survenue de pathologies cutanéomuqueuses
80 bénignes comme les condylomes anogénitaux et les verrues [3]. Parmi les HPV-HR, l'HPV16 est le plus
81 prévalent et le plus oncogène [2].

82 L'infection par HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Dans les pays
83 développés, le pic de prévalence des infections par HPV au niveau du col de l'utérus se situe vers 20
84 ans, peu après le début de l'activité sexuelle [4]. Les HPV sont ensuite spontanément éliminés de
85 l'organisme par le système immunitaire en moins de 2 ans dans 90% des cas. Seule une petite fraction
86 des femmes infectées par un HPV-HR présentent une infection persistante. Ce sont les propriétés
87 oncogènes de certaines protéines virales (en particulier E6 et E7) qui favorisent alors le développement
88 de lésions précancéreuses puis de cancers [5].

89 Les lésions intraépithéliales précancéreuses issues de l'atteinte de l'épithélium malpighien de
90 l'exocol sont les plus fréquentes. Dans l'histoire naturelle de la maladie, ces lésions sont d'abord de
91 bas grade (*low-grade squamous intraepithelial lesions* ou LSIL) avec une forte probabilité de régression,
92 puis de haut grade (*high-grade squamous intraepithelial lesions* ou HSIL) avec un risque d'évolution
93 vers un cancer épidermoïde invasif. Les adénocarcinomes se développent à partir de l'épithélium
94 cylindrique de l'endocol. Ils sont plus rares que les cancers épidermoïdes mais leur proportion
95 augmente depuis les années 1990 [6]. Les adénocarcinomes sont d'abord *in situ* (AIS) puis invasifs.

96 Dans le monde, plus de 600 000 cancers du col de l'utérus ont été répertoriés en 2020, à
97 l'origine de plus de 340 000 décès (4^e cause de mortalité par cancer chez la femme). En France, 3 379
98 CCU ont été recensés sur la même période, à l'origine de 1 452 décès (données Globocan, 2020).

99 L'incidence la plus élevée est observée chez les femmes âgées de 45 à 49 ans [6] avec un âge médian
100 au diagnostic de 53 ans. En France, l'incidence du cancer du col de l'utérus a fortement diminué durant
101 les dernières décennies grâce à la généralisation du dépistage cytologique mais cette baisse de
102 l'incidence tend à ralentir depuis le milieu des années 2000. Une augmentation du taux d'incidence
103 des CCU est même constatée chez les femmes d'âges intermédiaires (45-65 ans). De la même manière,
104 le taux annuel de lésions précancéreuses du col de l'utérus a augmenté entre 2005 et 2014 dans cette
105 même tranche d'âge et chez les femmes plus jeunes (25-44 ans). Ces augmentations d'incidence
106 pourraient être liées à une plus forte exposition aux HPV-HR en raison d'une modification des
107 habitudes sexuelles [6,7].

108

109 **Le dépistage historique des précancers et des cancers du col de l'utérus par analyse cytologique.**

110 Le dépistage (prévention secondaire) vise à détecter les lésions précancéreuses de haut grade,
111 voire les cancers à un stade précoce, avant l'évolution vers un CCU invasif. Avec la vaccination
112 (prévention primaire), le dépistage est l'un des deux leviers de lutte contre les CCU.

113 Historiquement, le dépistage du cancer du col de l'utérus a reposé sur l'analyse cytologique de
114 cellules prélevées lors d'un frottis cervico-utérin (FCU). Cette technique permet d'identifier les
115 anomalies morphologiques évocatrices d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL),
116 de haut grade (HSIL), voire d'un cancer, ainsi que les atypies cellulaires de signification indéterminée
117 (ASC-US) et les atypies des cellules glandulaires (AGC). Une fois les cellules prélevées, elles étaient soit
118 directement étalées sur une lame et fixées pour une cytologie conventionnelle, soit déposées dans un
119 milieu fixateur de cytologie et étalées de façon automatique sur lame (frottis en phase liquide ou en
120 couche mince). L'interprétation du frottis par les médecins anatomopathologistes était basée sur la
121 classification de Bethesda [8]. En l'absence d'anomalie, le frottis était à nouveau réalisé trois ans plus
122 tard. En cas d'anomalie au frottis, la patiente était adressée à un gynécologue spécialiste pour la
123 réalisation d'un examen clinique visuel du col de l'utérus appelé colposcopie. La colposcopie consiste
124 à examiner le col de l'utérus à l'aide d'une loupe (notamment après application de colorants), à

125 identifier la zone lésionnelle et à orienter une biopsie en cas d'anomalie. L'analyse histologique de la
126 biopsie posait le diagnostic final.

127 En France, le dépistage cytologique était recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans à
128 un rythme triennal, après deux FCU normaux successifs à un an d'intervalle [9]. Il s'agissait d'un
129 dépistage opportuniste, à l'initiative des femmes ou des médecins. Cette stratégie a permis de réduire
130 significativement l'incidence du cancer du col de l'utérus. Le dépistage du cancer du col de l'utérus
131 s'inscrit, depuis 2018, dans le cadre d'un programme national organisé.

132

133 **L'organisation du dépistage et nouvelles modalités de dépistage en France.**

134 Les nouvelles modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus en France sont le fruit de
135 réflexions s'inscrivant dans une démarche internationale. En Europe, la transition vers des
136 programmes organisés de dépistage du CCU et utilisant un test HPV validé en première intention est
137 effective depuis quelques années, bien qu'il puisse exister des différences dans les stratégies de triage
138 des patientes en cas de test HPV positif [10,11]. À ce titre, ces nouvelles modalités suivent les
139 recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le dépistage et le traitement des lésions
140 précancéreuses et des cancers du col de l'utérus [12].

141 En France, le programme national de dépistage organisé (PNDO) du CCU, inscrit dans le Plan
142 cancer 2014-2019 puis dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030, s'adresse à
143 toutes les femmes asymptomatiques âgées de 25 à 65 ans inclus. Il vise à augmenter la couverture de
144 dépistage pour atteindre 80% dans la population cible, à réduire les inégalités d'accès et à diminuer
145 l'incidence et la mortalité des CCU de 30 % à 10 ans [13]. Le PNDO du CCU est basé sur des
146 recommandations émises par la Haute Autorité de Santé en juillet 2019 [14], préconisant notamment
147 l'utilisation du test HPV en première intention chez les femmes âgées de 30 à 65 ans. L'intervalle entre
148 deux dépistages a aussi été allongé à 5 ans. La mise en œuvre opérationnelle de ce programme est
149 confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC ; arrêté 23 mars
150 2018 au JO 4 avril 2018), en appui des Agences Régionales de Santé. Le PNDO implique une stratégie

151 d'invitations et de relances pour les femmes qui n'auraient pas participé spontanément au dépistage,
152 une rationalisation des pratiques de dépistage, une diversification de l'offre, un suivi des femmes dont
153 le dépistage est positif et la mise en place d'indicateurs qui sont secondairement remontés, après
154 accord des patientes, à Santé Publique France [13] pour l'évaluation du programme.

155 Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2019, les tests de dépistage
156 primaire, les tests dits de « triage » (permettant une répartition des patientes en cas de premier test
157 positif) et les rythmes de dépistage sont différents selon l'âge des femmes concernées [14]. Le recours
158 au cotesting (association systématique de la cytologie à un test HPV-HR) n'est pas recommandé en
159 dépistage primaire. Chez les femmes de 30 à 65 ans, le test HV-HR a démontré une meilleure efficacité
160 que l'examen cytologique [15] et est recommandé en 1^e intention (Figure 1). En cas de positivité, un
161 examen cytologique « réflexe » est réalisé sur le même prélèvement à la recherche de cellules
162 anormales (frottis ASC-US ou anomalies plus sévères). Cet examen cytologique constitue l'unique test
163 de triage pour les femmes HPV-HR+. En présence d'anomalies cytologiques, la femme doit être
164 convoquée pour qu'une colposcopie soit réalisée. En l'absence d'anomalie cytologique, un nouveau
165 test HPV-HR est réalisé 1 an plus tard. En cas d'infection persistante par un HPV-HR, une colposcopie
166 est réalisée. Si par contre le résultat de ce 2^e test HPV-HR est négatif, la femme réintègre un rythme
167 de dépistage tous les 5 ans. Chez les femmes de moins de 30 ans, compte-tenu de l'absence de preuve
168 d'une supériorité du test HPV-HR et de la prévalence élevée des infections par les HPV-HR dans cette
169 tranche d'âge, le dépistage primaire par examen cytologique reste indiqué (Figure 1).

170 Toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans immunocompétentes, asymptomatiques et n'ayant
171 pas eu d'hystérectomie totale sont éligibles au dépistage du CCU après invitation par les CRCDC ou
172 après participation spontanée. Sont aussi concernées les femmes enceintes, les femmes ménopausées
173 et les femmes vaccinées contre les HPV. Chez les femmes âgées de plus de 65 ans, un dépistage du
174 CCU reste possible mais n'entre plus dans le cadre du dépistage organisé.

175 Le prélèvement de référence pour les deux types de tests du dépistage du CCU (examen
176 cytologique et test HPV-HR) est le prélèvement cervico-utérin (PCU) réalisé par un clinicien. Pour

177 ermettre un test de triage (test HPV-HR ou cytologie réflexe) sans reconvoquer la femme, il est
178 recommandé d'utiliser un milieu liquide validé pour les deux tests. Le cas particulier des
179 autoprélèvements vaginaux est traité dans un chapitre dédié.

180

181 **Le test HPV, les critères de qualité.**

182 Suite à la mise en place des nouvelles modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus, le
183 test HPV se retrouve en 1^e ligne pour identifier, chez les femmes de 30 à 65 ans, celles à risque de
184 présenter ou de développer des lésions (pré)cancéreuses. Il est donc primordial de s'assurer de la
185 sensibilité et de la spécificité clinique du test utilisé. En effet, dans le cadre du dépistage du cancer du
186 col de l'utérus, le but du test HPV est de détecter toutes les femmes à risque de développer des lésions
187 (pré)cancéreuses (sensibilité clinique), tout en évitant des examens complémentaires pour celles ne
188 présentant pas de lésions de haut grade ou plus (spécificité clinique).

189 Pour choisir parmi les centaines de tests HPV disponibles dans le monde [16], des critères
190 internationaux ont été établis afin de valider la qualité d'un test HPV utilisable en 1^e ligne du dépistage
191 du cancer du col [17]. Ces critères reposent sur une évaluation comparative de la « justesse clinique »
192 par rapport à deux tests considérés comme les références : Hybrid Capture 2 (HC2 de Qiagen) ou PCR
193 GP5+/6+. La sensibilité d'un nouveau test HPV doit atteindre au moins 90 % de celle du test de
194 référence sur 60 frottis avec un diagnostic de lésions de haut grade ou plus. Quant à la spécificité
195 clinique, elle doit être d'au moins 98 % de celle de l'HC2 sur 800 frottis sans lésion de haut grade ou
196 plus. Enfin, les critères de Meijer requièrent des tests de reproductibilité intra et interlaboratoires sur
197 au moins 500 frottis dont un tiers de positifs pour un HPV-HR.

198 Pour répondre à ces critères, les protocoles VALGENT proposent des collections d'échantillons
199 de frottis du col de l'utérus, testés pour la présence d'un HPV-HR avec une méthode de référence et
200 dont les résultats cytologiques et/ou histologiques sont connus [18]. Ces protocoles permettent de
201 valider de manière robuste les nouveaux tests. Actuellement, la question se pose d'accepter d'autres

202 tests que l'HC2 et la PCR GP5+/6+ comme méthode de référence, ces derniers étant de moins en moins
203 utilisés.

204 Une synthèse sur les trousseuses utilisables pour le dépistage primaire du cancer du col a été
205 récemment publiée [19]. Le CNR Papillomavirus tient une liste à jour des différents tests disponibles
206 en France et qui satisfont aux critères internationaux exigés pour le dépistage ([https://cnr-hpv.fr/le-](https://cnr-hpv.fr/le-depistage/)
207 [depistage/](https://cnr-hpv.fr/le-depistage/)). Certains des tests commerciaux détectent la présence d'un HPV-HR sans en préciser le(s)
208 génotype(s). D'autres permettent de réaliser un génotypage limité (individualisation d'HPV16 et 18
209 parmi les HPV-HR détectés par le kit), étendu (individualisation d'HPV16, 18, 45, voire des autres HPV-
210 HR contenus dans le vaccin nonavalent) ou même un génotypage individuel de chacun des HPV-HR.

211 En plus de la qualité intrinsèque du test HPV, l'ensemble des étapes préanalytiques et
212 postanalytiques doivent être maîtrisées. Il s'agit notamment d'évaluer la qualité du prélèvement
213 (présence d'un contrôle interne dans la plupart des tests avec amplification d'un gène cellulaire
214 humain présent dans chaque échantillon), d'utiliser un milieu de recueil de cellules adapté, de définir
215 la durée et la température de conservation de l'échantillon avant l'analyse. Dans ce contexte, les
216 laboratoires de biologie médicale ou les cabinets d'anatomie et de cytologie pathologiques réalisant
217 les tests HPV doivent être accrédités selon le référentiel NF EN ISO 15189. C'est le COFRAC (Comité
218 Français d'Accréditation) qui audite régulièrement ces structures dans des cycles successifs
219 d'amélioration continue de la qualité.

220

221 **La place des autoprélèvements.**

222 L'un des objectifs du PNDO est la mise en place de stratégies complémentaires de dépistage,
223 visant à en faciliter l'accès pour les populations vulnérables ou éloignées du système de santé. La
224 réalisation d'autoprélèvements vaginaux (APV), en alternative du PCU réalisé par un professionnel de
225 santé, s'inscrit pleinement dans cet objectif. La HAS préconise ainsi la mise à disposition de kits d'APV
226 (en particulier via l'envoi des kits au domicile) pour les femmes présentant un défaut de participation
227 aux campagnes de dépistage [14].

228 Les APV consistent pour les femmes à prélever elles-mêmes des cellules vaginales à l'aide d'un
229 écouvillon (idéalement floqué) ou d'un autre dispositif tels qu'une brosse, un tampon ou un lavage
230 vaginal. Le dispositif d'APV doit donc être choisi en tenant compte de sa simplicité d'utilisation, de son
231 innocuité pour la femme, de sa facilité d'envoi au domicile par la poste et de son coût. À ce jour, les
232 écouvillons et brosses sans milieu de transport se révèlent être les dispositifs les plus simples et les
233 moins coûteux dans cette indication [20].

234 Une fois l'APV réalisé, seuls les tests HPV basés sur une technologie d'amplification de cible
235 permettant l'amplification et la détection de l'ADN viral peuvent être utilisés. D'ailleurs, le dispositif
236 d'APV en soi ne semble pas avoir d'impact majeur sur la sensibilité clinique de ce type de test. En
237 revanche, les tests basés sur une technologie d'amplification de signal (test HC2 de Qiagen, par
238 exemple) ne doivent pas être utilisés car ils n'offrent pas une sensibilité suffisante dans cette
239 indication. Les tests utilisés sur les APV doivent aussi disposer d'un marqueur de cellularité (contrôle
240 interne cellulaire) pour s'assurer qu'une quantité suffisante de cellules a été obtenue par la femme au
241 moment de l'autoprélèvement [21].

242 Si cette stratégie permet d'accroître la couverture du dépistage tout en restant coût-efficace
243 [20], il convient cependant d'en connaître certaines limites. Sur le plan technique, chaque dispositif de
244 prélèvement devrait être validé en combinaison avec la trousse de dépistage utilisée en aval, afin de
245 garantir une sensibilité et une spécificité cliniques suffisantes pour chacun des couples « dispositif de
246 prélèvement – trousse de dépistage ». Sur le plan organisationnel, le dispositif utilisé pour les APV
247 (notamment en cas d'écouvillon ou de brosse sèche) ne permet pas de réaliser une cytologie réflexe
248 en cas de résultat positif. Ainsi, en cas de test HPV-HR positif, il convient d'orienter la femme vers un
249 professionnel de santé pour réaliser un PCU sur lequel sera effectuée la cytologie réflexe. Enfin, des
250 patientes qui ne se seraient pas présentées pour un dépistage auprès d'un professionnel de santé
251 n'accepteraient pas forcément de réaliser un autoprélèvement.

252

253 **Perspectives.**

254 En raison de sa très bonne sensibilité dans cette indication [15], l'utilisation du test HPV en 1^e
255 ligne du dépistage représente une avancée majeure dans la prévention du cancer du col de l'utérus.
256 Cependant, une proportion importante des infections par HPV détectées par ce test correspond à des
257 infections spontanément résolutive, en raison de l'efficacité du système immunitaire, sans risque de
258 survenue de lésions de haut grade [22]. Face à un test HPV positif, il est donc nécessaire de disposer
259 de stratégies de triage simples et efficaces, permettant d'évaluer le niveau de risque encouru par
260 chaque patiente et d'optimiser le dépistage des lésions (pré)cancéreuses tout en évitant un stress
261 inutile pour la patiente et un trop grand engorgement des capacités de colposcopie. En France, le triage
262 des tests HPV+ repose sur la cytologie. D'autres biomarqueurs ont été proposés pour compléter ce
263 triage tels que l'expression intracellulaire des protéines p16 et Ki-67, l'étude de la méthylation de
264 gènes cellulaires et viraux, le génotypage des HPV-HR et la charge virale HPV.

265 Les protéines p16 et Ki-67 sont, respectivement, des marqueurs de la dérégulation du cycle
266 cellulaire induite par HPV et de la prolifération cellulaire. Lors de leur évaluation dans le dépistage
267 primaire des lésions de haut grade, le double immunomarquage p16/Ki-67 des cellules du col de
268 l'utérus [23] et l'étude de l'expression de p16 par test ELISA [24] présentaient une moins bonne
269 sensibilité que le test HPV. Par contre, le double marquage p16/ki-67 a démontré son intérêt dans le
270 triage des femmes HPV positives, en comparaison (ou en complément) de la cytologie [25–27]. Il a
271 notamment été montré, dans une étude longitudinale récente, que le triage par ce double marquage
272 permettait une meilleure stratification du risque à 5 ans que la cytologie seule [25]. Le double
273 marquage peut être réalisé sur le même prélèvement que celui utilisé pour le test HPV et pour la
274 cytologie. Il requiert cependant une étape d'observation microscopique des cellules, nécessitant du
275 personnel formé. Des trousse commerciales sont actuellement disponibles pour réaliser le marquage,
276 notamment le kit CINtec® PLUS Cytology (Roche).

277 La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique de régulation de l'expression des
278 gènes. Au cours de la carcinogenèse, la méthylation est typiquement altérée ou aberrante et conduit
279 à des anomalies d'expression des gènes et à une instabilité chromosomique. Lors de la carcinogenèse

280 induite par HPV, le degré de méthylation de certains gènes cellulaires (dont *FAM19A4*, *CADM1*, *MAL*,
281 *MIR124-2*, *EPB41L3*, *SOX1* ou *PAX1*) [28] et/ou viraux (dont *L1* et *L2* d'HPV16) [29] est corrélé à
282 l'évolution des lésions et son évaluation pourrait améliorer le dépistage des lésions de haut grade. Une
283 récente méta-analyse a montré que le triage des femmes HPV-HR+ par l'étude de la méthylation de
284 l'ADN était légèrement moins sensible (bien que non significativement) que la cytologie mais plus
285 sensible que le génotypage HPV16/18 [28]. La méthylation peut être explorée par des techniques de
286 PCR ou de séquençage qui présentent l'avantage d'être automatisables et d'interprétation objective.
287 Il est aussi possible de proposer des techniques en multiplex, capables d'explorer simultanément la
288 méthylation de plusieurs gènes cellulaires ou viraux [30]. La principale limite des tests de méthylation
289 est le manque de standardisation dans les techniques utilisées et dans le choix (et le nombre) des gènes
290 cellulaires ou viraux à étudier. En particulier, l'exploration de la méthylation des gènes viraux
291 nécessiterait de couvrir l'ensemble des HPV-HR, alors que les techniques actuellement proposées sont
292 limitées à HPV16 ou parfois aux HPV16/18/31/33 [28,30].

293 Les différents génotypes d'HPV-HR ne sont pas équivalents quant à leur prévalence dans les
294 cancers induits par HPV et à leur propriété oncogène. À lui seul, HPV16 est retrouvé dans plus de 50%
295 des cancers du col de l'utérus et dans la majorité des autres cancers liés aux HPV [2,31]. Dans une
296 récente cohorte longitudinale, le risque cumulé de lésion de haut grade après 7 ans de suivi (incluant
297 les lésions diagnostiquées au moment de la consultation initiale) atteignait presque 25% chez les
298 femmes infectées par HPV16 et presque 21% chez les femmes infectées par HPV33. Le risque cumulé
299 pour les génotypes HPV18/31/35/45/52/58 (tous inclus dans le vaccin nonavalent à l'exception
300 d'HPV35) variait entre 6,8 et 11,0%, tandis que les génotypes HPV39/51/56/59/68 représentaient un
301 groupe de plus faible risque (risque cumulé < 5%) [22]. En plus de renseigner sur le niveau de risque
302 encouru pour chaque patiente, le génotypage des HPV-HR permet d'identifier les infections multiples,
303 de distinguer entre infection persistante et réinfection par un autre génotype (en particulier lorsqu'un
304 test HPV-HR+ est répété à 1 an et reste positif) et de suivre la circulation des différents génotypes et
305 l'impact de la vaccination sur cette circulation. Un génotypage étendu ou individuel des HPV-HR est

306 proposé par une partie des tests HPV actuellement validés dans le dépistage [19]. À la différence des
307 tests de méthylation de l'ADN ou du marquage p16/Ki-67 qui nécessitent une analyse supplémentaire,
308 le génotypage peut être obtenu dès le test HPV initial, sans délai ni surcoût, à condition d'avoir opté
309 pour une technologie de test HPV permettant d'obtenir cette information.

310 La place de la charge virale a surtout été explorée dans les infections par HPV16 et HPV18. En
311 particulier, il a été montré que la charge virale HPV16 augmentait avec le grade des lésions et qu'une
312 charge virale HPV16 élevée pouvait faire suspecter la présence d'une lésion de haut grade [32]. À l'aide
313 du suivi longitudinal d'une cohorte de femmes, notre équipe a récemment montré qu'une charge
314 virale HPV16 initialement élevée était significativement associée au développement d'une lésion
315 CIN2+ en comparaison d'une charge virale HPV16 initialement plus faible ou d'une infection par un
316 HPV-HR autre qu'HPV16 [33]. Dans cette étude, il est intéressant de noter que le délai médian avant
317 apparition d'une lésion CIN2+ chez les femmes présentant une charge virale HPV16 élevée était de
318 56,7 mois alors qu'il atteignait 93,1 mois chez les femmes infectées par un autre génotype. Cette
319 observation suggère que même la situation la plus à risque (détection d'un HPV16 avec charge virale
320 élevée) est compatible avec l'espacement du dépistage par test HPV tous les 5 ans (60 mois).
321 Puisqu'une majorité des tests HPV actuellement validés repose sur une technique de PCR en temps
322 réel, la charge virale pourrait, en théorie, être déterminée dès le test HPV initial. Cette stratégie
323 nécessiterait cependant d'être validée pour l'ensemble des HPV-HR et harmonisée à l'aide de seuils
324 spécifiques pour chaque technique. L'utilisation de standards de quantités connues pourrait faciliter
325 cette harmonisation.

326 D'autres biomarqueurs pourraient présenter un intérêt dans le triage des patientes HPV-HR+,
327 tels que la détection de certains micro-ARNs [34], l'expression de gènes cellulaires comme *MYC* ou
328 *TERC* [35] ou la détermination de variants d'HPV16 associés à un risque plus élevé de cancers [36]. À
329 ce jour, leur place demande à être précisée et validée par des essais cliniques. Au total, les quatre
330 biomarqueurs les plus prometteurs actuellement restent l'étude de la méthylation de l'ADN cellulaire
331 ou viral, le double marquage intracellulaire p16/Ki-67, le génotypage des HPV-HR et la charge virale

332 HPV. Les deux derniers présentent l'avantage d'être obtenus dès le test HPV initial, sans délai ni
333 surcoût, en optimisant les informations fournies par ce test.

334

335 **Conclusion.**

336 Le programme national de dépistage organisé et la récente recommandation de réaliser un
337 test HPV en première ligne du dépistage chez les femmes âgées de 30 à 65 ans devraient permettre de
338 consolider l'offre nationale de dépistage du CCU et d'améliorer la prévention de ce cancer (en
339 complément de la vaccination contre HPV pour laquelle la couverture reste à ce jour très insuffisante).
340 Le test HPV utilisé dans le dépistage doit avoir été validé dans cette indication, en répondant aux
341 exigences de performances cliniques requises. Le recours à l'autoprélèvement, dont il convient de
342 connaître à la fois les bénéfices et les limites, pourrait faciliter l'accès au dépistage pour certaines
343 femmes. L'examen cytologique garde une place majeure, en particulier dans le triage des femmes HPV-
344 HR+ et âgées de 30 à 65 ans. Ce triage pourrait être efficacement complété par des examens visant à
345 déterminer le génotype d'HPV impliqué dans l'infection, sa charge virale, l'expression cellulaire des
346 protéines p16/Ki-67 ou le degré de méthylation de certains gènes cellulaires ou viraux.

347

348

349

350 **Références bibliographiques**

- 351 [1] Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human
352 papillomavirus types. *Virology* 2015;476:341–4. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>.
- 353 [2] de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human
354 Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58.
355 *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk045. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky045>.
- 356 [3] Lepiller Q, Puget L, Debernardi A, Prétet JL. Infections à papillomavirus humains et lésions
357 associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2021;34:122–9.
358 <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2021.02.003>.
- 359 [4] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus
360 prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J*
361 *Infect Dis* 2010;202:1789–99. <https://doi.org/10.1086/657321>.
- 362 [5] Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic
363 human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
364 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
- 365 [6] Hamers F, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de
366 l’utérus en France : tendances de l’incidence et de la mortalité jusqu’en 2018. *BEH* 2019;410–6.
- 367 [7] Bajos N, Rahib D, Lydié N. Genre et sexualité. D’une décennie à l’autre. *Baromètre santé* 2016.
368 *Santé Publique France* 2018.
- 369 [8] Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015;123:271–81.
370 <https://doi.org/10.1002/cncy.21521>.
- 371 [9] Haute Autorité de santé. [Recommendations for the screening of uterine cervix cancer in
372 France (July, 2010)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011;40:279–82.
373 <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.02.004>.
- 374 [10] Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening
375 Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV
376 Testing. *Viruses* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/v10120729>.
- 377 [11] Chrysostomou AC, Kostrikis LG. Methodologies of Primary HPV Testing Currently Applied for
378 Cervical Cancer Screening. *Life (Basel)* 2020;10:E290. <https://doi.org/10.3390/life10110290>.
- 379 [12] WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer
380 prevention n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030824> (accessed
381 August 24, 2022).
- 382 [13] Santé Publique France. Dépistage organisé du cancer du col de l’utérus : Définition des
383 indicateurs de performance et format des données pour l’évaluation du programme national,
384 mise à jour 2022 du document d’octobre 2020. 2022.
- 385 [14] Haute Autorité de Santé HAS. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en
386 dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l’utérus et de la place
387 du double immuno-marquage p16/Ki67. Saint-Denis La Plaine: 2019.
- 388 [15] Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology
389 versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database*
390 *Syst Rev* 2017;8:CD008587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>.
- 391 [16] Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimpelj Domjanič G, Xu L, Arbyn M. Commercially available
392 molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clinical Microbiology and*
393 *Infection* 2020;26:1144–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.033>.
- 394 [17] Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human
395 papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years
396 and older. *Int J Cancer* 2009;124:516–20. <https://doi.org/10.1002/ijc.24010>.
- 397 [18] Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for
398 clinical validation of human papillomavirus assays. *Journal of Clinical Virology* 2016;76:S14–21.
399 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.09.014>.

- 400 [19] Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human
401 papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*
402 2021;27:1083–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>.
- 403 [20] Institut National du Cancer. Référentiel national - Dépistage du cancer du col de l'utérus - cadre
404 et modalités de recours aux autoprélèvements vaginaux 2022.
- 405 [21] Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on Self-Sampling and HPV
406 Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing
407 on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
408 <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>.
- 409 [22] Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of
410 type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening
411 programs. *EClinicalMedicine* 2020;22:100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>.
- 412 [23] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for
413 cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J*
414 *Natl Cancer Inst* 2013;105:1550–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt235>.
- 415 [24] Balasubramanian A, Hughes J, Mao C, Ridder R, Herkert M, Kiviat NB, et al. Evaluation of an
416 ELISA for p16INK4a as a screening test for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*
417 2009;18:3008–17. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0328>.
- 418 [25] Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, Schiffman M, Tokugawa D, Poitras N, et al. Five-Year Risk of
419 Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*
420 2019;5:181–6. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270>.
- 421 [26] Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling E, et al. p16/Ki-67
422 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer*
423 *Inst* 2015;107:djv257. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv257>.
- 424 [27] Wright TC, Stoler MH, Ranger-Moore J, Fang Q, Volkir P, Safaeian M, et al. Clinical validation of
425 p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial.
426 *Int J Cancer* 2022;150:461–71. <https://doi.org/10.1002/ijc.33812>.
- 427 [28] Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, De Sanjose S, Mayaud P, Lorincz AT. Performance of DNA
428 methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a
429 systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;121:954–65.
430 <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0593-4>.
- 431 [29] Bowden SJ, Kalliala I, Veroniki AA, Arbyn M, Mitra A, Lathouras K, et al. The use of human
432 papillomavirus DNA methylation in cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and
433 meta-analysis. *EBioMedicine* 2019;50:246–59. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.053>.
- 434 [30] Lorincz AT, Brentnall AR, Scibior-Bentkowska D, Reuter C, Banwait R, Cadman L, et al. Validation
435 of a DNA methylation HPV triage classifier in a screening sample. *Int J Cancer* 2016;138:2745–
436 51. <https://doi.org/10.1002/ijc.30008>.
- 437 [31] Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus
438 types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J*
439 *Cancer* 2012;131:2349–59. <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>.
- 440 [32] Saunier M, Monnier-Benoit S, Mauny F, Dalstein V, Briolat J, Riethmuller D, et al. Analysis of
441 human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-
442 infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. *J Clin Microbiol* 2008;46:3678–
443 85. <https://doi.org/10.1128/JCM.01212-08>.
- 444 [33] Baumann A, Henriques J, Selmani Z, Meurisse A, Lepiller Q, Vernerey D, et al. HPV16 Load Is a
445 Potential Biomarker to Predict Risk of High-Grade Cervical Lesions in High-Risk HPV-Infected
446 Women: A Large Longitudinal French Hospital-Based Cohort Study. *Cancers (Basel)*
447 2021;13:4149. <https://doi.org/10.3390/cancers13164149>.
- 448 [34] Tian Q, Li Y, Wang F, Li Y, Xu J, Shen Y, et al. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a
449 triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju241.
450 <https://doi.org/10.1093/jnci/dju241>.

451 [35] Gao K, Eurasian M, Zhang J, Wei Y, Zheng Q, Ye H, et al. Can Genomic Amplification of Human
452 Telomerase Gene and C-MYC in Liquid-Based Cytological Specimens Be Used as a Method for
453 Opportunistic Cervical Cancer Screening? *Gynecol Obstet Invest* 2015;80:153–63.
454 <https://doi.org/10.1159/000371760>.

455 [36] Mirabello L, Yeager M, Cullen M, Boland JF, Chen Z, Wentzensen N, et al. HPV16 Sublineage
456 Associations With Histology-Specific Cancer Risk Using HPV Whole-Genome Sequences in 3200
457 Women. *J Natl Cancer Inst* 2016;108. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw100>.

458

459

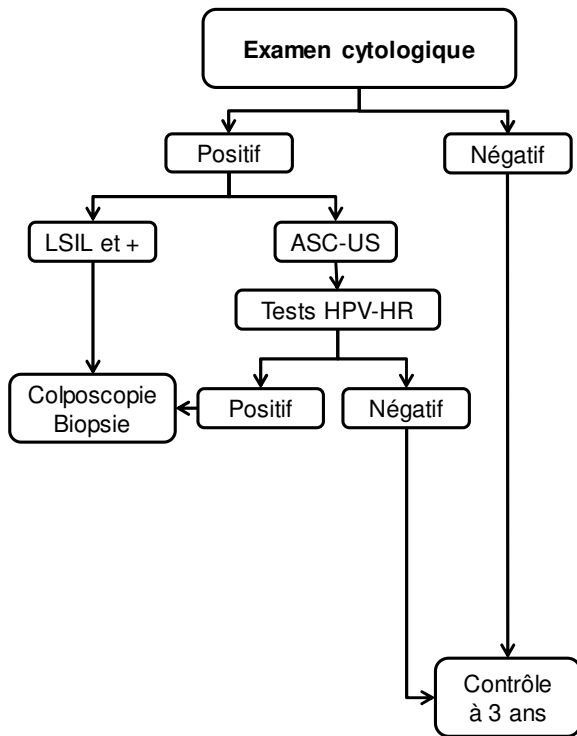
460 Légende de la figure.

461

462 Figure 1 : Schéma des nouveaux algorithmes de dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction de
463 l'âge des patientes en France.

464 Figure 1: New cervical cancer screening algorithms according to the patient age in France.

Femmes de 25 à 29 ans



Femmes de 30 à 65 ans

