

COMMENT J'EXPLORE ...

ACTUALITÉ DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN : IMPLÉMENTATION DU TEST HR-HPV

ONGARO S (1), DESREUX J (2), TREMBLAY-LEMOINE PL (2), SCHOENEN S (1), KAKKOS A (1), DOYEN J (3), KRIDELKA F (1), GOFFIN F (2)

RÉSUMÉ : Le cancer du col utérin reste le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme. La reconnaissance de l'implication de l'infection virale par le papillomavirus humain (HPV) dans la carcinogenèse du cancer du col utérin a permis l'adaptation des méthodes de dépistage de ce cancer. La détection précoce des lésions pré-invasives et leur traitement permet une réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin. En Belgique, le dépistage par la détection des HPV à haut risque a été mis en œuvre le 1^{er} janvier 2025. Cette adaptation du dépistage ne remet pas en cause l'importance de la prévention primaire par la vaccination anti-HPV qui reste recommandée chez tou(te)s les adolescent(e)s.

MOTS-CLÉS : *Dépistage du cancer du col - Test HPV - Belgique - Recommandations*

CERVICAL CANCER SCREENING : IMPLEMENTATION OF THE HR-HPV TEST

SUMMARY : Cervical cancer remains the fourth most common cancer in women. Recognition of the involvement of viral infection by human papillomavirus (HPV) in the carcinogenesis of lesions has enabled the evolution and adaptation of screening methods. Early detection of pre-invasive lesions and their treatment ultimately led to a reduction in the incidence and mortality of cervical cancer. In Belgium, the transition to primary screening is validated since January 1st, 2025. Let us nevertheless remember the importance of primary prevention through recommended vaccination for girls and boys.

KEYWORDS : *Cervical Screening - HPV test - Belgium - Guidelines*

INTRODUCTION

À l'échelle mondiale, le cancer du col est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme avec 660.000 nouveaux cas en 2022 (1). Dans les pays occidentaux en général et en Belgique en particulier, le cancer du col est devenu une maladie rare, en raison des stratégies de dépistage et du traitement des lésions pré-cancéreuses. Le cancer invasif du col est le treizième cancer chez la femme dans notre pays (2). En 2021, le registre belge du cancer dénombre 641 cas de cancer invasif du col et, en 2020, 144 décès liés au cancer du col ont été rapportés. Le pic d'incidence est rencontré à l'âge de 45 ans (2).

Le cancer du col est considéré comme une conséquence à long terme d'une infection par certaines souches du virus du papilloma humain (VPH ou HPV) (3). Les souches oncogènes sont dites «à haut risque».

En Belgique, jusqu'à fin 2024, le dépistage du cancer du col utérin reposait sur l'analyse cytologique d'un prélèvement réalisé sur les muqueuses cervico-vaginales, communément

connu comme le frottis cervico-vaginal ou le Test de Papanicolaou. Le prélèvement était réalisé tous les trois ans chez les femmes entre 25 et 65 ans. Lorsque l'anatomo-pathologiste décrit des anomalies atypiques de nature indéterminée, de type ASCUS («Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance» ou cellules atypiques de nature indéterminée), une recherche des hr-HPV est réalisée sur le même prélèvement. En l'absence d'hr-HPV, les anomalies cytologiques sont considérées «bénignes», alors qu'en présence d'hr-HPV, les anomalies sont considérées comme dysplasiques. Lorsque des cellules dysplasiques sont détectées, la patiente est référée en consultation de colposcopie au cours de laquelle une analyse minutieuse des muqueuses cervico-vaginales est effectuée afin de détecter des zones dysplasiques et de prélever une biopsie afin d'en préciser le grade : dysplasies de bas ou de haut grade. Le plus souvent, les dysplasies de bas grade, spontanément résolutive, font l'objet d'une surveillance, alors que, au-delà de la trentaine, les dysplasies de haut grade font l'objet d'un traitement par excision ou ablation (2).

En décembre 2022, une conférence interministérielle a décidé de modifier la stratégie de dépistage du cancer du col utérin. Schématiquement, la cytologie cervico-vaginale reste la stratégie utilisée pour la population âgée de 25 à 29 ans, alors que la détection des hr-HPV par

(1) Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(2) Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Gynécologue retraité.

PCR est utilisée en première intention pour la population âgée de 30 à 64 ans inclus.

Cette décision se base sur la publication, en 2015, du rapport 238 du KCE (Centre Fédéral d'Expertise) reprenant les récentes analyses conduites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer (IARC) (4, 5).

Ces agences (OMS, IARC) rapportent que la prévalence mondiale de l'infection cervicale par l'HPV chez les femmes avec une cytologie normale est d'environ 10 %. Elles rapportent, cependant, de grandes variations selon l'âge et selon les régions du monde (8 à 22 %) (6).

L'INFECTION PAR L'HPV

L'infection par l'HPV est sexuellement transmise (IST). Le virus est hautement transmissible et la probabilité médiane de transmission, calculée par des études de modèle de transmission, durant l'acte sexuel est de 40 % (7).

Mais il convient de souligner que l'HPV n'est pas une IST typique. Contrairement à d'autres IST (HIV, par exemple), la transmission du virus HPV ne nécessite pas l'échange de fluides sexuels. Un simple contact «peau à peau» suffit. L'infection par l'HPV reste l'IST la plus répandue dans le monde (8). La détection de l'infection peut également être une réactivation d'une infection antérieure et la grande majorité des infections sont transitoires (6).

On dénombre plus de 200 types de papillomavirus capables d'infecter l'espèce humaine. Il s'agit de virus à ADN double chaîne, circulaire, de petite taille. Ils sont exclusivement épithéiotropes. Une quarantaine peuvent infecter les téguments des régions ano-génitales.

Treize d'entre eux sont associés à une transformation de l'épithélium infecté en lésions précancéreuses (également appelées dysplasies de haut grade) et en cancers invasifs (4, 9).- Pour cette raison, ils sont considérés comme HPV «à haut risque» (hr-HPV). Dans l'espèce humaine, les tissus concernés par la transformation cancéreuse liée aux hr-HPV sont l'épithélium du col utérin, de la vulve, du vagin, de la région anale, du pénis ainsi que la sphère ORL, plus précisément l'oropharynx (4).

D'autres types d'HPV sont associés à des lésions bénignes, des papillomes, vulgairement appelées les verrues génitales. Ils ne sont pas impliqués dans la carcinogenèse de l'épithélium infecté et sont considérés comme des virus «à bas risque» (lr-HPV), comme, typiquement, les

HPV-6 et -11, responsables de la majorité des condylomes du périnée et du tractus génital. La carcinogenèse, induite par les HPV oncogènes, ne fait pas l'objet de cet article et est précisément décrite par ailleurs (9).

Les études de prévalence de l'infection HPV dans la population générale ont montré que 80 % des femmes contractent une infection à l'HPV au cours de leur vie. Elle est plus fréquente chez les adolescentes et les femmes âgées de 20 à 30 ans et le pic d'incidence correspond au début de l'activité sexuelle. L'âge précoce du premier rapport et les partenaires sexuels multiples sont des facteurs de risque d'une infection à HPV à haut risque (10). Chez les femmes jeunes, 90 % des infections à l'HPV sont éliminées dans les 2 ans sans intervention thérapeutique en raison d'une réponse immunitaire lente, mais efficace, (6). Par conséquent, 10 % des infections sont considérées «persistantes». L'infection persistante par les types d'HPV à haut risque, définie comme une infection sur une période de plus de 2 ans, est le phénomène causal responsable de la transformation de l'épithélium infecté vers une lésion dysplasique puis invasive. Parmi les facteurs qui augmentent le risque de persistance de l'infection au HPV, on retient le tabagisme, l'immunosuppression (par exemple, une infection par HIV avec taux de CD4 inférieur à 350/ μ l, personnes greffées, traitement par immunosuppresseurs) et un faible revenu socio-économique. Un délai de 10 à 20 ans après la primo-infection est généralement retrouvé avant l'apparition de lésions pré-invasives. Tous les types d'HPV n'ont pas le même pouvoir oncogène : l'HPV-16 et l'HPV-18 sont les génotypes retrouvés dans 70 % des cancers du col de l'utérus et possèdent le potentiel de transformation le plus important (9).

LA DÉTECTION DES HR-HPV

Le dépistage du cancer du col utérin basé sur la cytologie cervico-vaginale et le traitement des lésions précancéreuses a permis la réduction de l'incidence et de la mortalité associées au cancer du col de l'utérus au siècle dernier. Ceci, pour autant qu'il soit organisé, et non opportuniste comme il l'était en Belgique, et qu'il couvre plus de 70 % de la population cible. Des études de cohorte en Europe du Nord ont montré l'efficacité d'inviter la population au dépistage avec une réduction de la mortalité allant de 17 % à 79 % lorsque 70 à 80 % de la population est ciblée par le dépistage (11). Toujours en Europe du Nord, une étude observationnelle a montré une réduction de la mortalité par cancer du col

allant de 51 à 86 % en participant à un dépistage organisé (11).

Plus récemment, plusieurs essais randomisés de grande échelle ont montré la supériorité du dépistage primaire par le test HPV par rapport au dépistage par la cytologie (5). Cette stratégie de dépistage nécessite un triage des individus testés positifs pour les hr-HPV et un dépistage adapté à l'âge. En effet, compte tenu de la haute prévalence des infections transitoires dans la population de moins de 30 ans, la détection des hr-HPV ne doit pas être proposée dans cette tranche d'âge afin d'éviter des examens de coloscopie inutiles et les dommages potentiels liés aux surtraitements.

L'étude américaine «Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics trial», rapporte une sensibilité de 95 % pour la détection des lésions pré-invasives (CIN), et une valeur prédictive négative proche des 100 %. En effet, le test HPV montre une meilleure sensibilité que la cytologie (96,1 % vs 53 %), mais une moins bonne spécificité (90,7 % vs 96,3 %) pour la détection des dysplasies de haut grade (CIN2+) (6).

Le génotypage des hr-HPV est également utile. Les sous-type HPV-16 et -18 sont les génotypes les plus à risque de persistance et de progression vers des dysplasies de haut grade. Leur détection après l'âge de 30 ans indique une coloscopie d'emblée, quel que soit le résultat de l'analyse cytologique. Arbyn et coll. rapportent, dans une méta-analyse systématique reprenant 48 études, que l'ajout de la cytologie au test HPV (co-test) n'augmente que de 5 % la sensibilité pour un CIN2+ et de 2 % pour un CIN3+ par rapport au test HPV seul (5). Au-delà de la meilleure sensibilité du test de détection des hr-HPV, l'excellente valeur prédictive du test permet de prolonger l'intervalle des tests de dépistage à cinq ans de manière sécuritaire (12).

Le dépistage primaire par détection des hr-HPV, réalisé tous les cinq ans à partir de 30 ans, a été choisi dans de nombreuses recom-

mandations internationales (France, USA, Allemagne, Italie). Un résultat de test négatif (absence d'hr-HPV) prédit une très faible probabilité de développer une lésion CIN3+ au cours des 5 à 10 prochaines années. Un avantage potentiel et significatif futur serait la simplification du dépistage par l'instauration d'auto-prélèvement permettant à l'avenir d'espérer une couverture plus large de la population.

LE DÉPISTAGE DE CANCER DU COL UTÉRIN EN 2025

Au 1^{er} janvier 2025, les autorités de Santé en Belgique ont décidé d'adopter une nouvelle stratégie de dépistage du cancer du col utérin et d'implémenter le test de détection des hr-HPV (13).

Voici les principales recommandations par tranches d'âges; telles que reprises dans le **Tableau I** :

- **Avant 25 ans** : pas de dépistage du cancer du col utérin.
- **Entre 25 et 29 ans** : dépistage par prélèvement cervico-vaginal d'une cytologie (frottis). Il est effectué en 1^{ère} intention tous les trois ans.

Il n'est pas recommandé de réaliser une détection des hr-HPV en 1^{ère} intention en raison de sa prévalence élevée dans cette tranche de la population et de la clairance naturelle de l'infection chez les patientes jeunes.

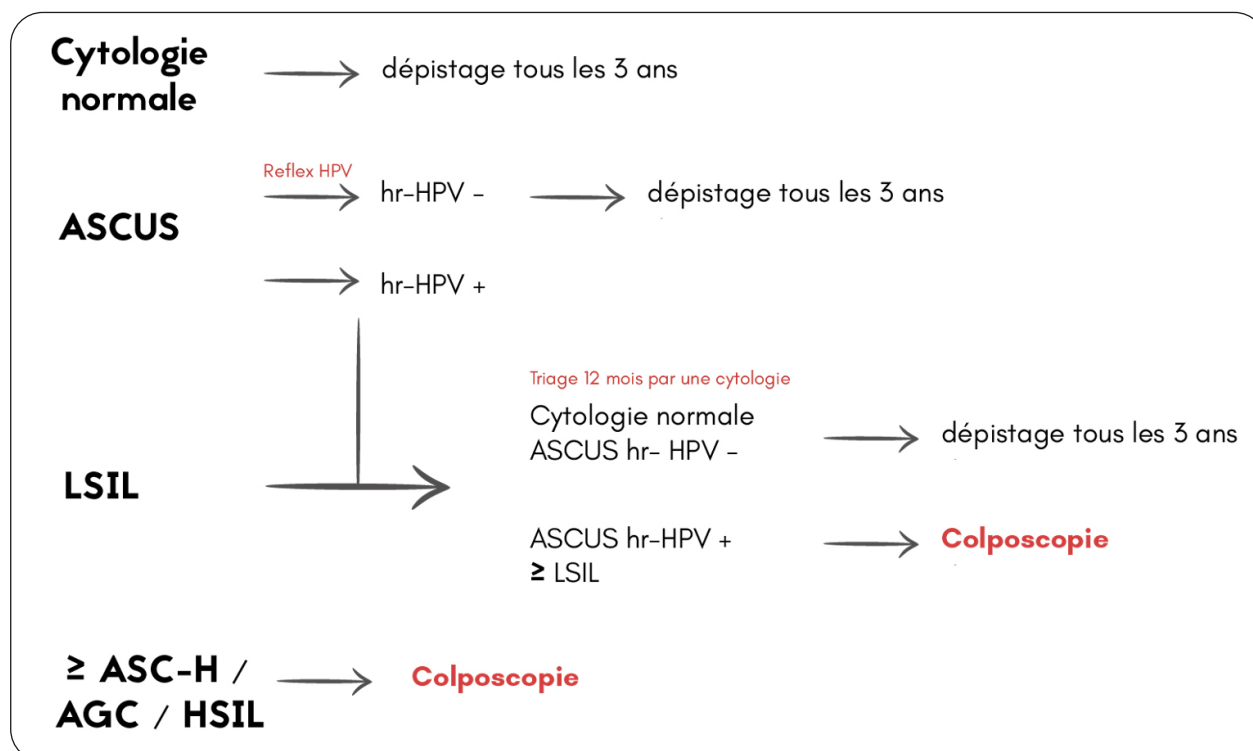
La **Figure 1** reprend l'algorithme de dépistage pour la tranche d'âge 25-29 ans.

- **Entre 30 et 64 ans** : le dépistage sera réalisé par une recherche des hr-HPV.
 - o Il est effectué en 1^{ère} intention et répété tous les cinq ans en cas de test négatif (absence de hr-HPV). Aucune analyse cytologique ne sera proposée en l'absence d'hr-HPV.
 - o En cas de test hr-HPV positif, un génotypage sera réalisé pour détecter la présence des génotypes à haut risque HPV-16, HPV-18 ou

Tableau I. Dépistage du cancer du col, adapté de Sciensano (13)

Âge	Test utilisé	Fréquence	Triage
< 25 ans	Pas de dépistage recommandé	NA ¹	NA ¹
25 - 29 ans	Cytologie	3 ans	ASCUS → HPV test
30 - 64 ans	HPV test	5 ans	HPV + → Cytologie
> 65 ans	Co-test ^a (HPV + cytologie)	1x	NA ¹

¹ Non applicable. ^a si pas de dépistage les 10 dernières années

Figure 1. Algorithme de dépistage pour les femmes entre 25-29 ans. Adapté de Sciensano (13)

ASCUS: Atypical Squamous Cell of Unknown Significance. LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion. ASC-H: Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion. AGC: Atypical glandular cells. HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion.

autres (dits non -16 et non -18). Une cytologie réflexe sera également réalisée sur le même prélèvement.

- Si les HPV-16 ou HPV-18 sont détectés, la patiente sera adressée en consultation spécialisée de colposcopie, indépendamment du résultat de la cytologie (Figure 2) (13)

- En cas de test positif pour les hr-HPV non-16, non-18, la patiente sera adressée en consultation spécialisée de colposcopie si l'analyse cytologique du frottis objective des atypies cellulaires.

La Figure 2 reprend l'algorithme de dépistage pour la tranche d'âge 30 - 64 ans.

- **Après 65 ans** : un dépistage ponctuel par un co-test de rattrapage peut être réalisé dans le cas où le dépistage n'a pas été réalisé de façon correcte au cours des 10 dernières années.

- **Le cas particulier des sujets à haut risque,**

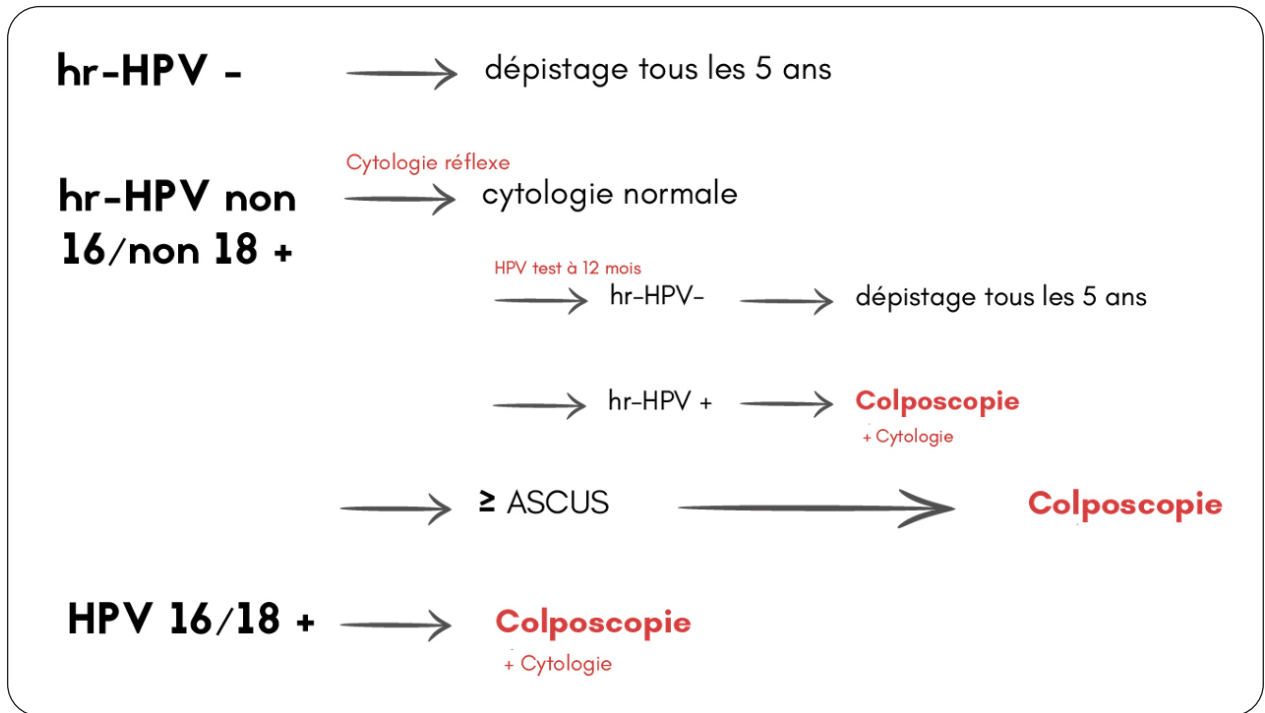
- o Les femmes exposées au «diéthylstilbestrol» (DES) : les filles nées de mères traitées au DES pendant la grossesse présentent un risque accru de cancers, y compris de cancer du col de l'utérus

- o Les femmes précédemment traitées pour un adénocarcinome *in situ* du col utérin (AIS) : surveillance du col par un co-test (test HPV et cytologie), pendant cinq ans, suivi de test HPV tous les trois ans pendant 25 ans dans le cas d'un traitement conservateur. Si la patiente a eu un traitement radical de type hystérectomie, un test HPV seul à 12 et 24 mois est recommandé, suivi d'un test HPV tous les cinq ans pendant 25 ans.

- o Les patientes immunodéprimées séropositives au VIH (avec un taux de lymphocytes T CD4 < 350/μl ou une charge virale > 200 copies/ml), après transplantation d'organe, après greffe de cellules souches allogéniques, lupus érythémateux disséminé, déficit immunitaire primaire congénital, ou patientes sous immunosuppresseurs continus à long terme, nécessitent un dépistage plus fréquent également. On recommande, dès lors, selon l'âge de la patiente, une cytologie annuellement ou un test HPV tous les trois ans.

Il est important de signaler que ces algorithmes de dépistage, par définition, s'adressent aux personnes asymptomatiques et n'ayant pas

Figure 2. Algorithme de dépistage pour les femmes entre 30-64 ans. Adapté de Sciensano (13)



ASCUS: Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance

d'histoire personnelle de dysplasie ou de cancer du col utérin. En corollaire, il va sans dire que toute personne présentant des signes cliniques pouvant être associés à une anomalie du col utérin tels que des métrorragies post-coïtales, des métrorragies utérines résistantes aux traitements (liste non exhaustive), sera adressée en consultation de gynécologie et que les tests appropriés seront réalisés, fussent-ils en dehors du cadre de l'algorithme de dépistage décrit ci-dessus.

CONCLUSION

Les points essentiels concernant le dépistage par le test HPV sont les suivants:

- La haute sensibilité du test HPV (95 %) le rend idéal pour un dépistage primaire.
- Un test négatif permet d'allonger le délai entre deux dépistages en toute sécurité.
- En Belgique, nous sommes passés au dépistage primaire par le test HPV au 1^{er} janvier 2025 pour les patientes entre 30 et 64 ans. Les patientes âgées de 25 à 29 ans continueront à

être dépistées par une cytologie tous les trois ans.

- Un triage par génotypage HPV (notamment pour l'HPV-16 et l'HPV-18) et une cytologie seront réalisés sur le même échantillon en milieu liquide en cas de test positif.
- Le dépistage doit couvrir plus de 70 % de la population pour diminuer l'incidence du cancer du col utérin.
- La prévention primaire par la vaccination reste essentielle et recommandée pour tou(te)s les adolescent(e)s.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Cancer du col de l'utérus. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=%C3%80%20l'%C3%A9chelle%20mondiale%2C%20le,%C3%A0%20revenu%20faible%20ou%20interm%C3%A9diaire.>
2. Belgian Cancer Registry. Évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus en Wallonie - années de dépistage 2019-2022. Disponible sur: <https://kankerregister.org/sites/default/files/2024/Indicateurs%20d%27%C3%A9valuation%20d%C3%A9pistage%20du%20cancer%20du%20col%20de%20l%27ut%C3%A9rus%202019-2022%20-%20Wallonie.pdf>
3. Delvenne P, Goffin F, Kridelka F, et al. Le cancer du col de l'utérus : du virus au traitement. *Rev Med Liege* 2007;**62**:2-6.

4. Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer. Cervical cancer screening. IARC Handb Cancer Prev. 2022;18:1-456. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>
5. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Welke screening voor baarmoederhalskanker? - Synthese, Health Technology assessment. KCE report 238, 2015. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_238As_screening%20baarmoederhalskanker_Synthese2.pdf
6. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;**65**:98-108.
7. Kero K, Rautava J. HPV infections in heterosexual couples: mechanisms and covariates of virus transmission. *Acta Cytol* 2019;**63**:143-7.
8. Gilles S. HPV transmission. *Cmaj*. 2023 [cité le mai 27, 2023] ;168 :1391. Disponible sur : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC155944/pdf/20030527s00009p1391.pdf>
9. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2023;**28**:965-74.
10. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON* 2016;**21**:320-5.
11. Jansen E, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of rganized cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J cancer* 2020;**127**:207-23.
12. Bedell S, Goldstein L, Goldstein A, et al. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex med Rev* 2020;**8**:28-37.
13. Gilles C, Dewilde K, Van Pachterbeke C, et al. Brussels: Marc Van den Bulcke; 2024. Clinical guidance: Supporting the introduction of the HPV test in cervical cancer screening in Belgium; 2024. Available from: <https://www.sciensano.be/en/biblio/clinical-guidance-supporting-introduction-hpv-test-cervical-cancer-screening-belgium>

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Ongaro S, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.
Email : songaro@chuliege.be