



Infections à HPV : actualités en 2014

Les papillomavirus (HPV) sont des virus à ADN circulaire, non cultivables. Ils ont un tropisme cutané (verrues) et muqueux (génital, laryngé, etc.). Plus de 100 génotypes d'HPV sont actuellement connus dont une quinzaine sont potentiellement à haut risque oncogène (HR). Ils sont très contagieux, habituellement transmis dès les premiers rapports sexuels, mais l'infection est le plus souvent transitoire, les virus étant éliminés en 6 à 18 mois. Seules les infections persistantes, chroniques, à virus HR pourront conduire à des anomalies du cycle cellulaire susceptibles, à long terme, d'évoluer vers un cancer du col.

HPV : aspects cliniques

Les infections à HPV sont très fréquentes, banales, souvent transitoires et sans conséquence clinique.

Les HPV de bas risque (essentiellement HPV 6 et 11) sont principalement responsables des condylomes acuminés. Les HPV-HR sont impliqués dans les cancers du col de l'utérus (HPV 16 ou 18 dans 70 % des cas), mais aussi du vagin, de la vulve, de l'anus, de l'oropharynx ou de la verge.

HPV-HR et cancer du col

Le cancer du col de l'utérus est reconnu comme étant un cancer viro-induit ; HPV est l'agent nécessaire bien que non suffisant. Son incidence est de 500 000 nouveaux cas/an dans le monde, à l'origine de 275 000 décès. En France, c'est la douzième cause de cancer, entraînant environ 1000 décès/an. Ce cancer serait évitable grâce au dépistage et au vaccin anti-HPV. La stratégie actuelle est de vacciner contre les types (6, 11), 16 et 18 avant les 1er rapports sexuels (11 à 14 ans) conférant ainsi une protection contre 70 % des cancers.

Histoire naturelle de l'infection à HPV

L'infection à HPV est une infection courante et banale : 70 % des femmes seront contaminées par un HPV au cours de leur vie. La contamination est le plus souvent très précoce (pic de prévalence 15-25 ans), d'où l'intérêt d'une vaccination chez les adolescentes et les pré-adolescentes.

L'infection se transmet par contact sexuel et les HPV sont initialement localisés au niveau des muqueuses. Pour survivre,

les virus doivent rapidement atteindre les cellules les plus profondes et donc traverser toutes les couches de l'épithélium. Une zone seulement, anatomiquement faible et fragile, permet leur passage : la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol, dite "zone de transformation". C'est là que se développent les HPV... et les lésions. Au niveau des cellules basales, l'HPV perd sa capsidie et son ADN persiste à l'état épisomal. **La seule façon de détecter le virus à ce moment est de réaliser un test HPV.**

Le virus est éliminé naturellement dans 90 % des cas en 12 à 18 mois. Mais, dans 10 % des cas, l'HPV à l'état épisomal active, au bout de plusieurs mois voire années, ses gènes de réplication, conduisant à la libération de virus et au développement de lésions dites de bas grade. Ces lésions, lorsqu'elles sont dépistées, ne sont généralement pas traitées mais surveillées, car elles régressent spontanément dans environ 2/3 des cas. Seul un petit nombre d'entre elles vont évoluer, selon le type viral infectant, et selon certains cofacteurs, nécessaires pour les faire évoluer vers des lésions de haut grade. Ces co-facteurs sont liés à l'hôte (toutes les causes de dépression immunitaire notamment la grossesse, d'autres infections en particulier l'infection par HIV) et à l'environnement (tabagisme, contraception orale).

Lorsque les lésions évoluent d'un bas grade vers un haut grade, l'ADN viral passe d'un état épisomal à un état intégré dans le génome de la cellule hôte. Le site de coupure ouvrant la boucle est situé au niveau du gène E2. Cette coupure lève l'inhibition sur les gènes E6 et E7 qui codent alors leurs protéines E6 et E7 inactivant des anti-oncogènes. Dès lors, ces cellules développent une néoplasie intra-épithéliale : au lieu de fabriquer des virus, elles constituent des lésions qui évoluent ensuite vers un cancer invasif. L'ensemble du processus se déroule sur 5 à 15 ans. Une lésion de haut grade peut simplement persister ou encore régresser, dans environ 30% des cas. Elle constitue

l'une des principales cibles du dépistage par frottis cervico-utérin (FCU).

Prévention du cancer du col : le frottis cervico-utérin (FCU)

Deux méthodes de frottis peuvent être utilisées : le frottis conventionnel (coloration de Papanicolaou) ou en phase liquide.

En France, les recommandations de l'ANAES (2002) sont d'effectuer un FCU chez toutes les femmes entre 25 et 65 ans et tous les 3 ans après 2 FCU normaux réalisés à un an d'intervalle.

En 50 ans, cette stratégie de dépistage a fait chuter de 75 % l'incidence des cancers invasifs du col utérin. Toutefois, le FCU a des limites importantes : ses résultats sont opérateurs-dépendants ; le taux de faux négatifs est élevé (33 % des cancers surviennent chez des patientes ayant un FCU négatif) ; sa sensibilité est très dépendante de l'âge, bien meilleure chez les femmes de plus de 50 ans (79,3 %) que chez les plus jeunes (59,6 %) ; de même, sa spécificité chez la femme jeune est faible.

Mais le FCU en milieu liquide présente moins d'artéfacts technique que le frottis conventionnel et permet la réalisation du test HPV (si le milieu liquide utilisé est validé pour la technique de biologie moléculaire utilisée).

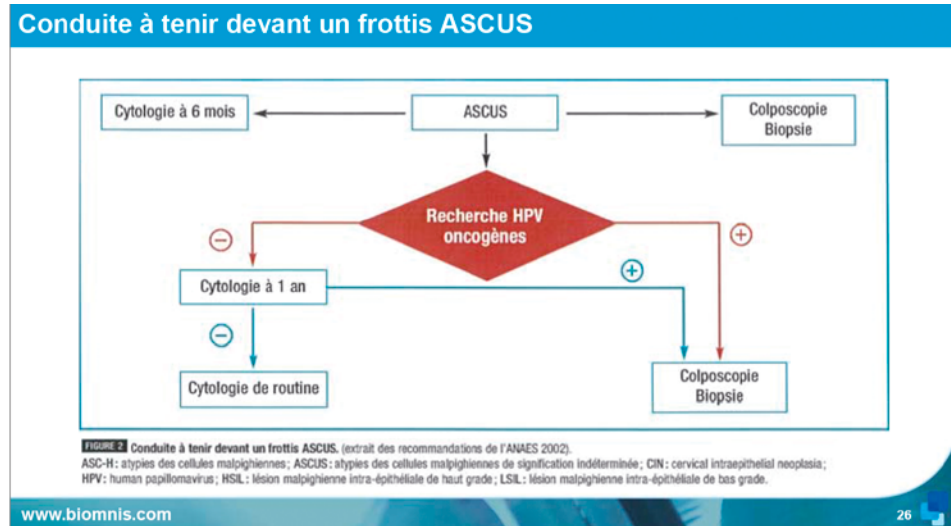
Place du test HPV

Indications

Triage des frottis ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

Il s'agit de la seule indication actuellement remboursée en France. Chez une femme ayant un frottis ASCUS, un test HPV négatif permet de conclure à un faux positif de la cytologie, donc de classer les frottis « douteux » en frottis normaux. Si le test HPV est positif, la femme peut être référée en colposcopie : dans environ 50 % des cas, une lésion sera détectée.

Recommandations ANAES 2002 pour la prise en charge des frottis ASCUS : 3 options au choix



Autres indications

Ce test est également recommandé pour le suivi des femmes ayant eu une lésion précancéreuse CIN2 ou 3, traitée par conisation. Un test HPV 6 mois après la conisation permet, s'il est négatif, de dire que le risque de récurrence de la lésion est infime et donc, que la surveillance peut être espacée. Une demande de remboursement dans cette indication a été déposée.

Interprétation

Un test HPV positif signe la présence d'un ADN-HPV de haut risque (HR) parmi les sous-types testés ; il ne rend pas compte de la présence de lésions.

Un test HPV positif n'est vraiment significatif qu'après l'âge de 30-35 ans. Chez les femmes plus jeunes, le test est positif dans au moins 25 à 30 % des cas (forte prévalence de l'infection HPV). Après 30 ans, il est positif chez environ 10 % des femmes, c'est-à-dire chez celles qui, n'ayant pas éliminé le virus après plusieurs années, sont à risque d'infection persistante et donc de développer un cancer. Dans tous les cas, un test HPV positif doit être corrélé à la cytologie et/ou à l'histoire clinique.

L'intérêt principal de ce test est sa très forte valeur prédictive négative (> 95%).

Test HPV : les techniques

L'HPV n'étant pas cultivable, seule la recherche du génome viral dans les cellules du col par technique de biologie moléculaire peut être utilisée, sur prélèvements muqueux. Les méthodes disponibles sont l'hybridation moléculaire directe en milieu liquide (test Hybrid Capture 2®) ou les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

Il existe de nombreux tests commercialisés avec des performances analytiques et cliniques (capacité à détecter une lésion précancéreuse de type CIN2) diverses et des seuils de détection variables (50 à 5000 copies/ml). Certaines troupes permettent la détection d'un « cocktail » d'HPV HR, d'autres permettent un génotypage partiel, d'autres, un génotypage complet. Des approches immunocytochimiques sont en cours d'évaluation. Seule figure à la nomenclature des actes de biologie médicale la « recherche d'HPV » (le génotypage n'est pas exigé).

Tests disponibles en 2014 (liste non exhaustive)

- **Détection des HPV en pool :** Hybrid Capture® 2 HR (Qiagen),

Amplicor®HPV (Roche Diagnostics), Cervista™ HPV-HR (Hologic)

- **Détection des HPV en pool et génotypage partiel 16/18** : RealTime HR-HPV Assay (Abbott), COBAS® 4800 HPV test (Roche Diagnostics), Cervista HPV 16/18 (Hologic)
- **Génotypage total** : Linear Array HPV® genotyping test (Roche Diagnostics), INNO-LiPA HPV® Genotyping Extra (Innogenetics), Papillocheck® (Greiner Bio-One), CLART®HPV2 (Genomica), NucliSENS EasyQ® HPV (BioMérieux)
- **Détection en pool des ARNm E6, E7** : APTIMA® HPV Assay (Gen-Probe)

La mise en place du test HPV repose sur des études ayant montré que le test Hybrid Capture® 2 est plus sensible et aussi spécifique que la répétition d'un FCU pour la détection d'une lésion précancéreuse (CIN2 ou plus) suite à un FCU ASCUS. Avec ces tests, il est nécessaire de disposer d'un contrôle interne de cellularité et de détection d'inhibiteurs de la réaction. La difficulté est de différencier une présence d'HPVHR associée à une lésion CIN2-3 ou +, d'une infection transitoire.

Le choix de la trousse repose sur la balance entre sensibilité clinique (ne pas passer à côté de lésions au moins de type CIN2 chez les femmes de plus de 30 ans) et spécificité (présence d'HPV-HR prédictive de lésions CIN2 ou plus, pour éviter les examens répétés, inutiles et redondants).

Le test doit bien sûr avoir une excellente VPN (si HPV-HR négatif : exclut le risque de lésions).

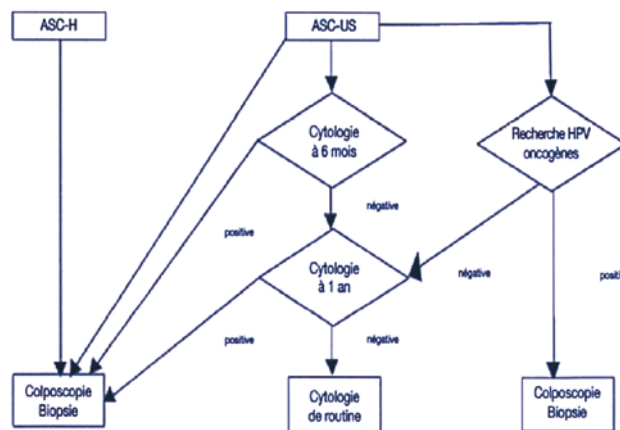
Les prélèvements pour test HPV

En France, le CNQ 2011 a recensé 19 milieux de transport différents disponibles ! En 2013, l'HAS a précisé les conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome HPV des papillomavirus humains oncogènes à partir des FCU. En pratique, il convient d'utiliser le milieu de transport préconisé ou validé par le fabricant du test HPV (sinon, fournir les éléments de sa propre validation) et respecter les conditions de transport et de conservation préconisées par ce même fabricant.

L'idéal est de réaliser le test HPV après un FCU ASCUS sur le prélèvement qui a servi à réaliser le frottis en milieu liquide (si le milieu est validé). Par exemple, le test HPV sur Cobas 4800 Roche peut être réalisé 6 mois après le prélèvement sur milieu Cobas collect®Roche ou Preservcyt®conservés entre 2 et 30°C, ou également 6 mois après, sur milieu Surepath® s'il a été conservé entre 2 et 15 °C (ou seulement 14 jours s'il a été conservé entre 15 et 30 °C).

Cancer du col : stratégies de dépistage (recommandations ANAES 2002)

Cellules atypiques (ASC-US et ASC-H).



Si, en France, le dépistage du cancer du col repose sur le FCU en première intention, d'autres pays ont adopté une stratégie de dépistage combiné : test HPV+ FCU (sensibilité 35 % > à celle du frottis seul). Cette stratégie augmente la sensibilité du test et la VPN du dépistage et pourrait permettre d'espacer l'intervalle entre 2 tests de dépistage (5 ans si test HPV – et FCU normal ?). Si le FCU est négatif et le test HPV +, le génotypage partiel prend tout son intérêt, car il permettrait d'orienter les femmes vers une colposcopie s'il s'agit d'un HPV16 ou 18 (les plus fréquents, les plus persistants, les plus transformants) et d'effectuer simplement un suivi à 12 mois, s'il s'agit d'un autre type.

Enfin, en raison de sa grande sensibilité, certains auteurs ont aussi envisagé d'utiliser le test HPV en dépistage primaire, en le substituant au frottis. Or, avant 30 ans, ce test est peu contributif (prévalence élevée de HPV). Après 30 ans, cette approche semble pertinente mais reste discutée.

Prévention du cancer du col : la vaccination

La prévention du cancer du col de l'utérus est difficile car la transmission de HPV s'effectue par contact direct et peut même survenir après des contacts génitaux sans rapport sexuel ; l'utilisation de préservatifs masculins ne protège donc pas totalement de l'infection. Actuellement, le dépistage par FCU est effectué au stade de lésion déjà existante, essentiellement pré-cancéreuse ; il s'agit donc d'un dépistage secondaire. L'avantage de la vaccination est d'intervenir en amont, avant l'exposition au risque, c'est-à-dire avant l'infection par HPV : il s'agit alors de prévention primaire. Les HPV 16 et 18 sont les deux types

viraux les plus fréquemment responsables de cancer et ayant la plus grande puissance oncogénique, d'où l'intérêt de proposer une protection vaccinale vis-à-vis de ces deux virus. En ce qui concerne les HPV de bas risque, les types 6 et 11 sont responsables de la quasi-totalité des condylomes acuminés. Deux vaccins sont actuellement disponibles, Gardasil® (MSD) (anti-HPV 6, 11, 16, 18) 3 injections à 0, 1, 6 mois et Cervarix® (GSK) (anti-HPV 16, 18). Le protocole vaccinal est une vaccination de 11 à 14 ans, selon un schéma en 2 doses espacées de 6 mois et un rattrapage éventuel de 15 à 19 ans (en 3 doses). La couverture vaccinale en France est d'environ 35 %.

Les points clefs pour une bonne utilisation clinique du test HPV

- Comprendre l'histoire naturelle de l'infection HPV pour être en mesure d'informer clairement les patientes avant la réalisation du test
- Le test HPV n'est pas un test diagnostique. Il ne mesure qu'un risque : ne pas entreprendre de traitement sur le seul critère de la présence d'HPV-HR
- Rassurer les patientes HPV positives pour lesquelles il n'est pas possible de dater précisément l'exposition
- Ne rechercher que les HPV à haut risque ; préciser que la présence d'un HPV à haut risque ne signifie pas une lésion ou un cancer
- Ne pas utiliser le test HPV en dépistage primaire avant 30 ans, ni après frottis pathologique (dysplasie de haut grade ou cancer).

Carole Emile, d'après une communication de Anne Ebel, Biomnis Ivry-sur-Seine, octobre 2014.