

Surveillance des lésions HPV

Le dépistage dans les situations complexes

/// À côté de la ligne directrice donnée par la HAS sur le dépistage du cancer du col, les praticiens sont amenés à gérer des situations non abordées, souvent faute de données suffisantes de la littérature. ///

Depuis les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS), publiées en 2018, les modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus varient en fonction de l'âge des femmes : cytologique tous les trois ans entre 25 et 29 ans et dépistage primaire fondé sur le test HPV de 30 à 65 ans. Si le test HPV réalisé trois ans après le dernier test cytologique normal est négatif, ce qui est globalement le cas dans 90 % de la population, le dépistage est espacé tous les cinq ans. Si le test HPV est positif, un triage cytologique réflexe est réalisé sur le liquide de prélèvement.

Une cytologie anormale conduit à réaliser une colposcopie et la prise en charge adaptée est celle indiquée dans les recommandations du frottis anormal. Si la cytologie est négative, la patiente doit être reconvoquée un an plus tard pour un second test HPV. Positif, il fait indiquer une colposcopie, négatif, il permet de repasser au rythme d'un test tous les cinq ans.

L'espacement du dépistage à cinq ans pour les femmes HPV⁻ ne concerne pas celles ayant des symptômes (métrorragies provoquées pour qui une colposcopie est nécessaire) ou un antécédent de CINhg traité (test HPV à trois ans).



GARO/PHANIE

La vaccination peut être proposée après conisation

Cependant, le test HPV manque de spécificité. Pour les femmes HPV⁺ avec cytologie positive, on observe, au début du programme de dépistage, une augmentation du nombre de coloscopies, dont plus de 30 % sont normales.

Aussi, les praticiens peuvent s'aider d'outils d'aide à la décision, comme le génotypage. D'autres, plus spécifiques, sont en cours d'évaluation : des marqueurs moléculaires et, plus récemment, des modèles neuronaux et du « *machine learning* », qui prennent en compte d'innombrables paramètres et images et qui devraient permettre dans un avenir proche d'assister les praticiens, notamment dans la prise en charge des situations complexes.

Après conisation pour une lésion de haut grade

Les femmes suivies après conisation pour une lésion de haut grade sont à risque d'en développer une de nouveau (X 3 à 5) ainsi qu'un cancer du col (X 5 à 6), comparées aux femmes non conisées. Il s'agit d'une situation fréquente, qui concerne quelque 30 000 femmes par an en France. Le suivi cytologique manque de sensibilité, celui par test HPV permet d'accroître la sensibilité à détecter une CINhg persistante ou récidivante, sous réserve de connaître le type d'HPV avant et après conisation. Un test négatif six à neuf mois après la conisation a une forte valeur prédictive négative (98 %) et permet d'espacer le suivi tous les trois ans. La persistance d'un même génotype viral est en revanche annonciatrice d'un risque de récurrence précoce (trois à cinq ans). La présence d'un autre génotype viral, qui témoigne donc de l'élimination du virus initial mais d'une nouvelle exposition par un autre génotype à risque est quant à elle associée, en cas de persistance prolongée, à un risque de récurrence tardive.

C'est pour limiter ce risque de nouvelle contamination par un autre HPV que la vaccination est proposée (hors recommandations et hors remboursement) chez les femmes adultes après conisation. Selon les données disponibles, qui

doivent être confirmées, cette approche permettrait d'apporter une protection additionnelle de 50 à 70 %.

Autres situations qui ne sont pas prises en compte dans les recommandations : le dépistage chez les femmes de moins de 25 ayant débuté tôt leur vie sexuelle ou celles de plus de 65 ans avec antécédents d'infection par le HPV, ou ayant un ou des nouveaux partenaires. Chez une femme jeune à risque, une anomalie cytologique devrait conduire à réaliser une colposcopie. Chez une femme de plus de 65 ans, il faut tenir compte du contexte et des antécédents d'HPV ou frottis anormaux avant d'abandonner le dépistage.

Délivrer un message clair

Dans le cadre du suivi, les CIN 1 ne sont pas traitées d'emblée mais éventuellement après un délai de deux à trois ans, en raison de la possibilité d'une régression spontanée. Le message délivré à la femme doit être clair, afin d'éviter de l'inquiéter. Le laser, qui permet de régler le problème dans près de 90 % des cas, peut être proposé.

De même, en cas de lésions CIN 2 chez une femme de moins de 25 ans, qui ne sont pas à haut potentiel évolutif, la stratégie dépendra de la perception et du vécu.

Lorsque la colposcopie n'est pas contributive (jonction non vue, col sténosé, inflammatoire, lésion large...) ou qu'elle est normale mais que le test HPV persiste à être positif, on peut s'aider d'outils de persistance génotypique. Il ne faut pas non plus hésiter à explorer le vagin et faire un curetage de l'endocol.

Enfin, en présence d'une lésion CIN 2 et d'un test HPV négatif, une relecture des lames est préconisée, car une surinterprétation est toujours possible. Il faut aussi savoir évoquer un test HPV faussement négatif (1 à 2 % des cas) ou une vraie lésion de haut grade liée à un HPV rare, non identifié dans le test utilisé.

Dr Isabelle Hoppenot

Entretien avec le Dr Joseph Monsonego, Paris

Des pratiques réévaluées et standardisées

Premières recommandations françaises pour le cancer du col

/// Les praticiens français ne disposaient jusqu'alors d'aucune recommandation nationale pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus, qui touche encore quelque 3 000 femmes chaque année dans notre pays. ///

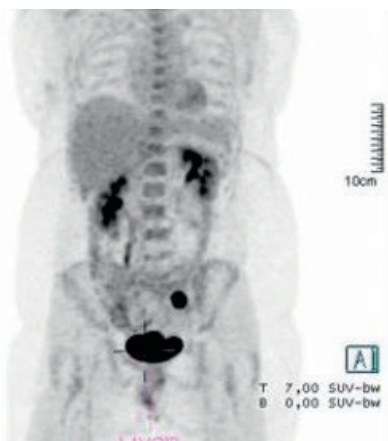
Pour élaborer leurs recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur la prise en charge du cancer du col, qui se différencie de celles édictées au niveau européen et international, les experts issus de toutes les sociétés savantes concernées ont utilisé la méthodologie Grade pour répondre aux 160 questions formulées selon l'approche *Patients intervention comparaison outcomes* (Pico).

« La prise en charge des femmes présentant un cancer du col de l'utérus est globale et très spécialisée et ce, dès le diagnostic », rappelle la Pr Lobna Ouldamer (CHU de Tours), qui a coordonné ce travail. L'examen clinique reste une étape indiscutable et ne peut être remplacé par l'imagerie, sans recours systématique à un examen sous anesthésie générale — sauf cas particuliers.

« La prise en charge est globale et très spécialisée et ce, dès le diagnostic »

Bilan et stadification

Une conisation initiale diagnostique est recommandée en cas de cancer du col supposé de stade IA2-IB1, pour mieux définir le stade Figo et le statut des emboles, permettant d'adapter la prise en charge et améliorer la survie sans récurrence. Dans le cadre du bilan initial, l'IRM lombopelvienne avec séquences de diffusion constitue l'examen d'imagerie de choix. Une TEP-TDM est maintenant recommandée dès le stade IB1. En ce qui concerne la stadification ganglionnaire, lorsqu'elle est indiquée, la réalisation d'un ganglion sentinelle est toujours associée à un curage pelvien. Le recours à la double détection (TC99m et colorant bleu) reste le standard, la littérature restant limitée concernant le vert d'indocyanine dans le cancer du col utérin ; mais ce choix est équipe-dépendant. Lorsqu'il y a indication à la réalisation d'une stadification par curage lombo-aortique (stade Figo 3C1 et



Pet-scan révélant une atteinte ganglionnaire pelvienne gauche

certaines stades 4), le repère chirurgical a été abaissé au niveau de l'artère mésentérique inférieure. En cas d'échec de curage lombo-aortique par abord laparoscopique, il est recommandé de ne pas faire une laparotomie, qui augmente la morbidité.

Chirurgie et thérapies

« Lorsqu'une hystérectomie est indiquée, la voie d'abord chirurgicale reste la laparotomie, jusqu'à preuve du contraire », souligne la Pr Ouldamer, en indiquant que la médecine basée sur les preuves cumulées à ce jour ne donne pas de place à la chirurgie robot-assistée ou coelioscopique.

La RPC précise aussi qu'une hystérectomie n'est pas recommandée pour un cancer du col utérin de stade Figo IB2 de plus de 3 cm. La patiente doit être adressée directement au radiothérapeute pour éviter le cumul des morbidités. Il en est de même en présence de critères de gravité (imagerie ou histologie), qui suggèrent la nécessité d'une radiothérapie. Il n'y a pas non plus d'indication chirurgicale chez les femmes ayant été traitées par radiochimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie, en l'absence de résidu tumoral à l'imagerie. Dans le cas contraire, il est recommandé de réaliser une hystérectomie simple plutôt qu'élargie, car elle n'améliore pas le pronostic et augmente la morbidité.

Lors de radiochimiothérapie concomitante, il est recommandé de ne pas remplacer la curiethérapie par un boost de radiothérapie.

Le délai d'évaluation de la réponse au traitement par radiochimiothérapie a été standardisé : la réalisation d'une IRM pelvienne ou d'un TEP scanner au maximum à trois mois permettra de statuer sur la persistance, ou non, d'un résidu.

Dans certaines situations bien définies, une place a été laissée à la réalisation d'une curiethérapie avant la chirurgie, afin d'éviter le potentiel recours à de la radiothérapie en postchirurgie.

Préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité ne se discute pas pour les stades précoces IA1-IA2 (la conisation *in sano* étant un traitement acceptable), elle a toute sa place dans les stades IB1 après stadification ganglionnaire négative bénéficiant d'un traitement chirurgical exclusif par trachélectomie.

On propose aussi de conserver les ovaires jusqu'au stade IB2 chez les femmes de moins de 55 ans ayant un cancer du col utérin d'histologie classique (épidermoïde et adénocarcinome HPV induit).

La RPC clarifie la prise en charge de certaines situations particulières : cancer du col de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, cancer du col après hystérectomie subtotal, ou encore chez une femme âgée de plus de 70 ans. Dans ce dernier cadre, c'est l'âge physiologique et les comorbidités qui guident la stratégie thérapeutique.

Dans les formes métastatiques d'emblée, il est désormais recommandé de faire une chimiothérapie à base de sels de platine associée à du bévacizumab et éventuellement à une immunothérapie.

Enfin, la RPC a brossé les champs des récidives.

Certaines questions sont en suspens, en attendant notamment les résultats d'études en cours.

Dr I. H.

Entretien avec la Pr Lobna Ouldamer, CHU de Tours