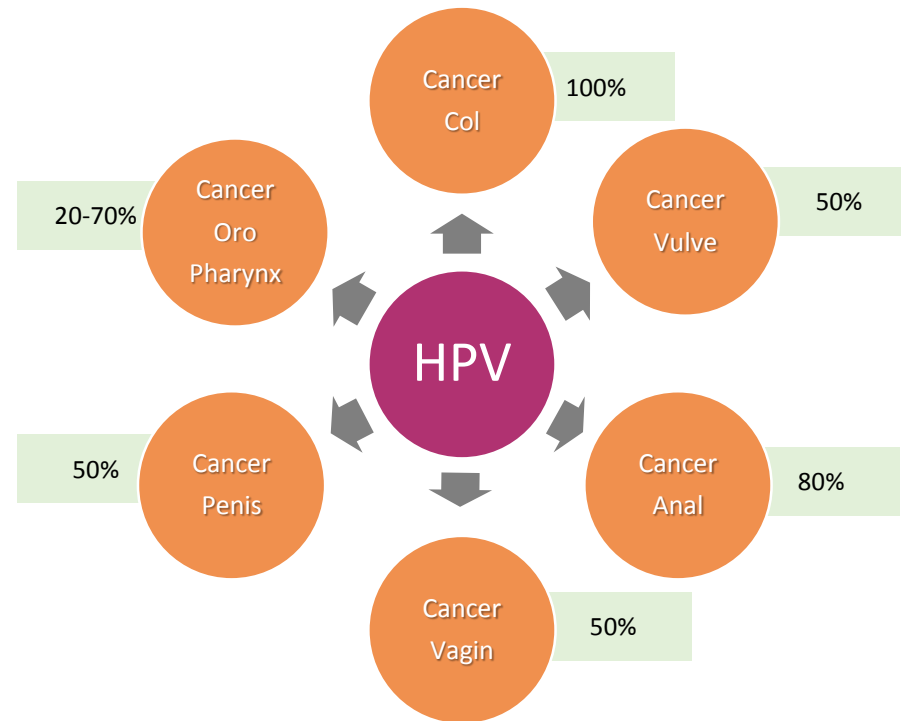


DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN NOUVELLES DIRECTIONS

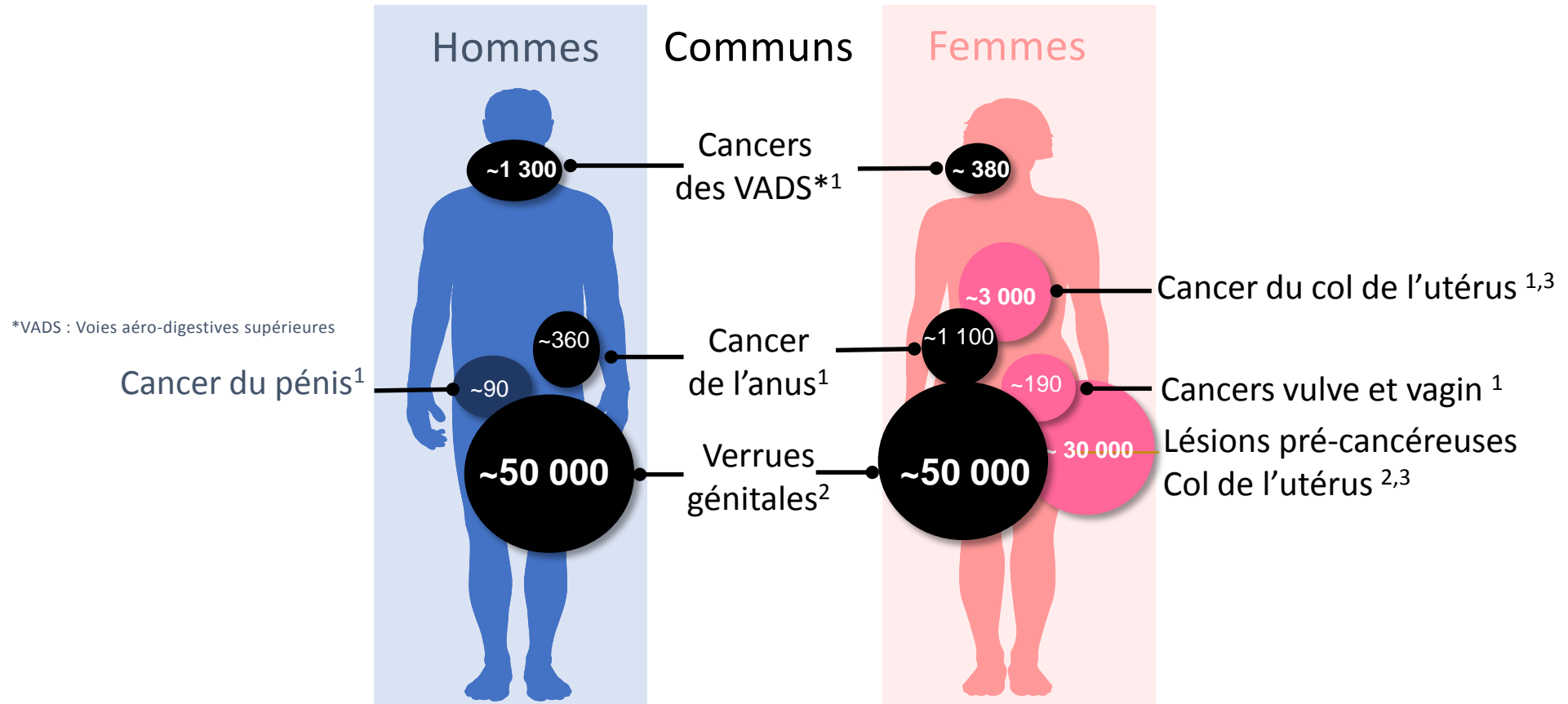
J Monsonego



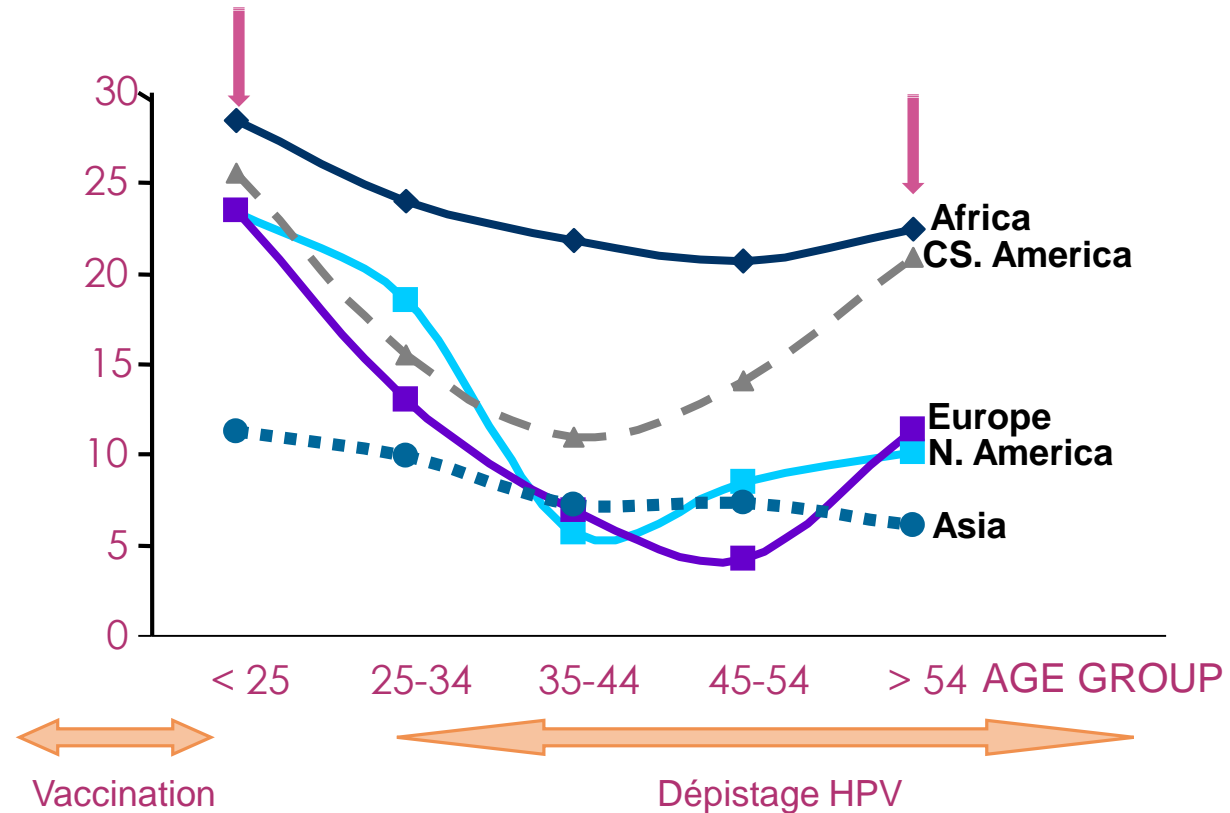
HPV Responsables de cancers multisites



Impact de l'HPV en France



COL : Prévalence de l'infection à HPV selon l'âge dans la population à frottis normal



De Sanjose *et al.* 2007, *The Lancet*

FEMMES:Prévalence des HPV en population

US (Athena)	N	HPV HR-LA(%)
25-29 ans	6647	17.8
Tout age	40901	10.3

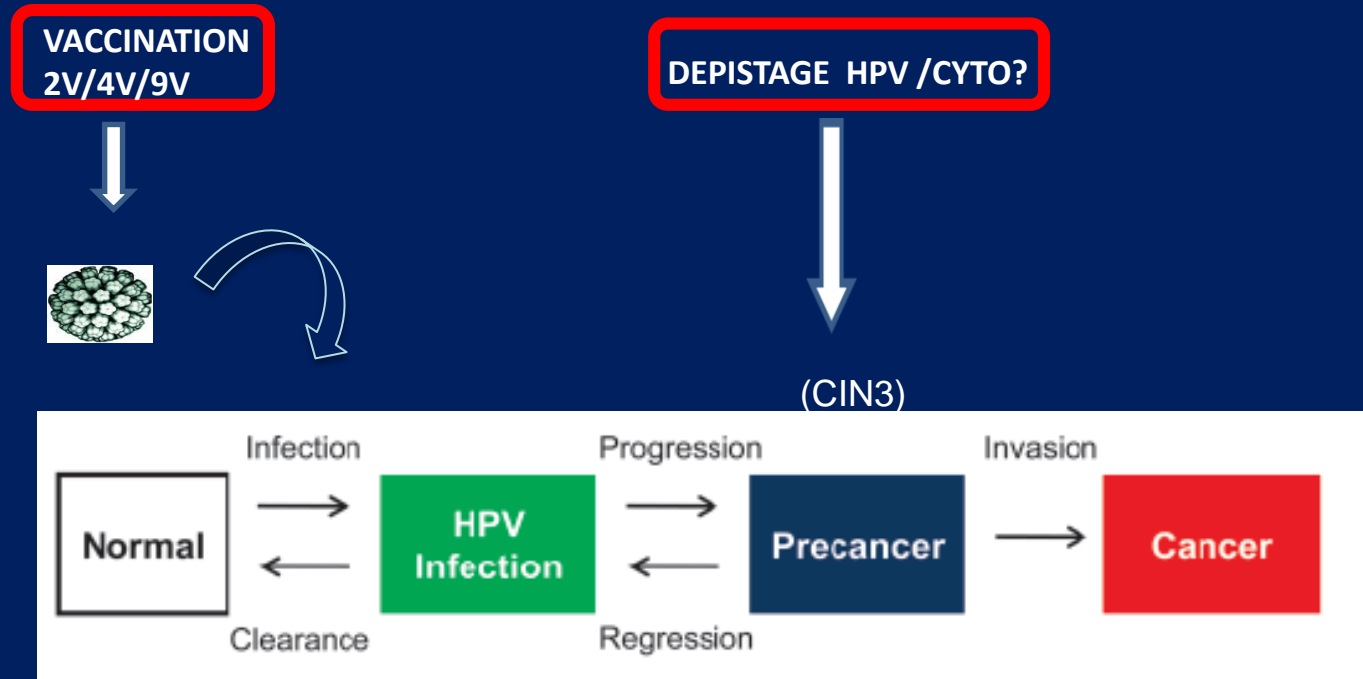
J.Monsonogo et al Gynecol Oncology 2015

France	N	HPV HR -HC (%)
-25	121	23.5
+25	634	14.1
Tout age	755	15.1

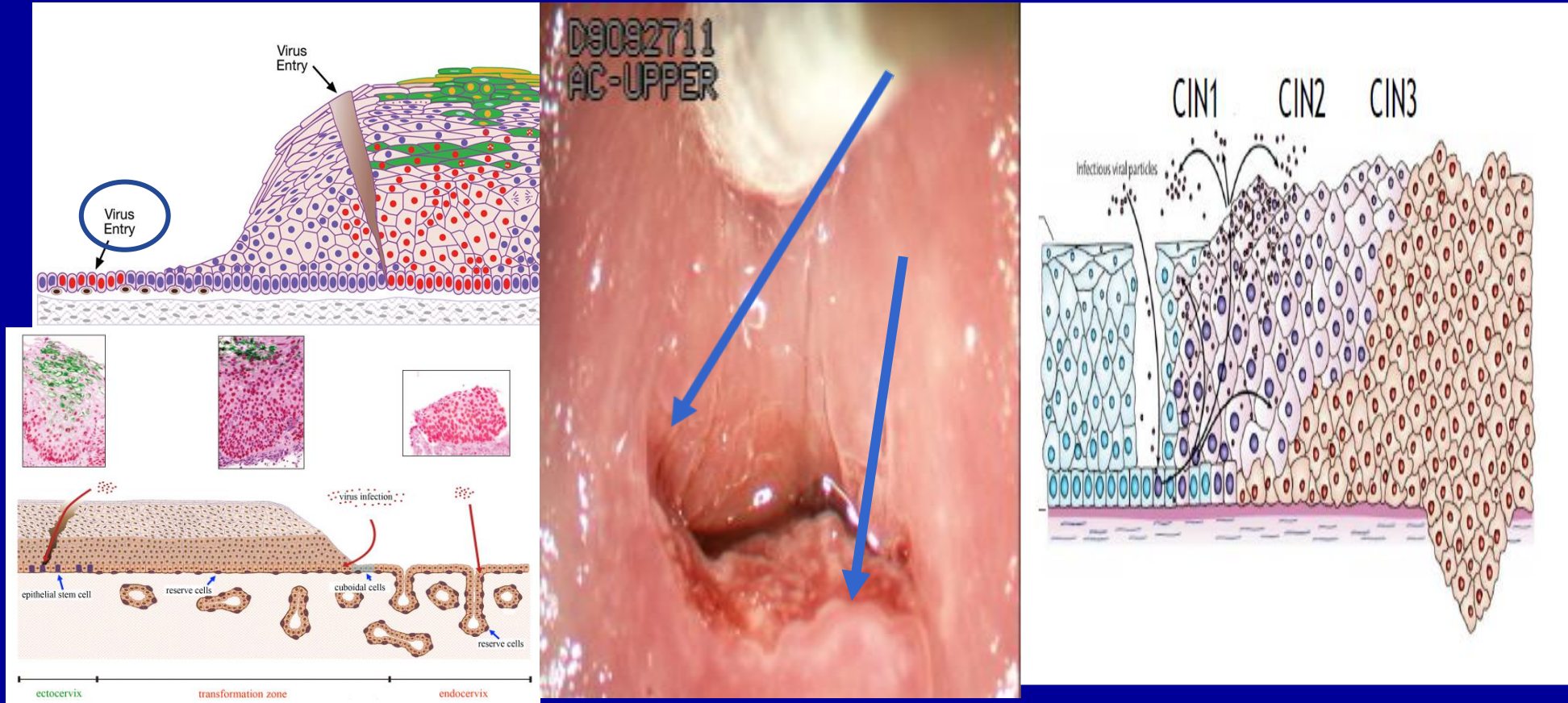
J.Monsonogo et al Vaccine 2012

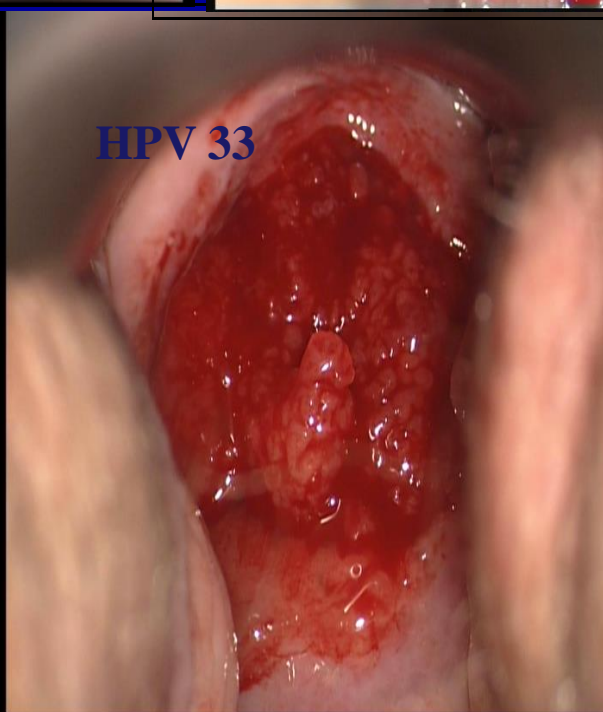
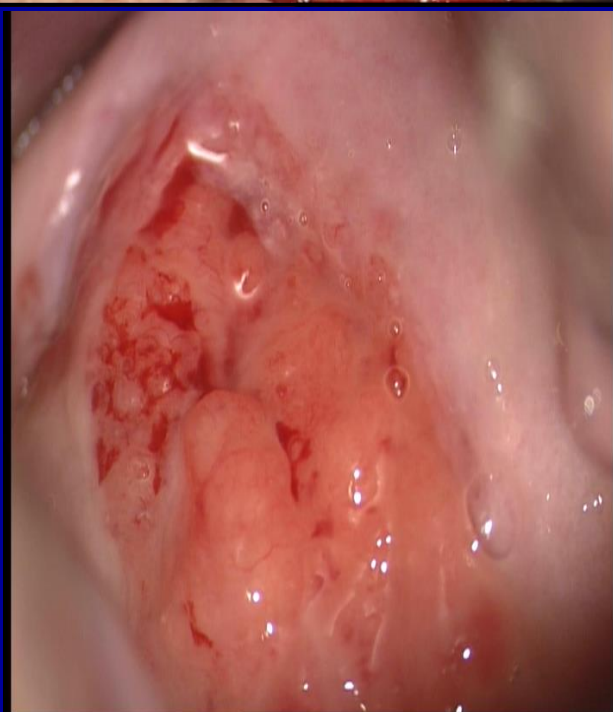
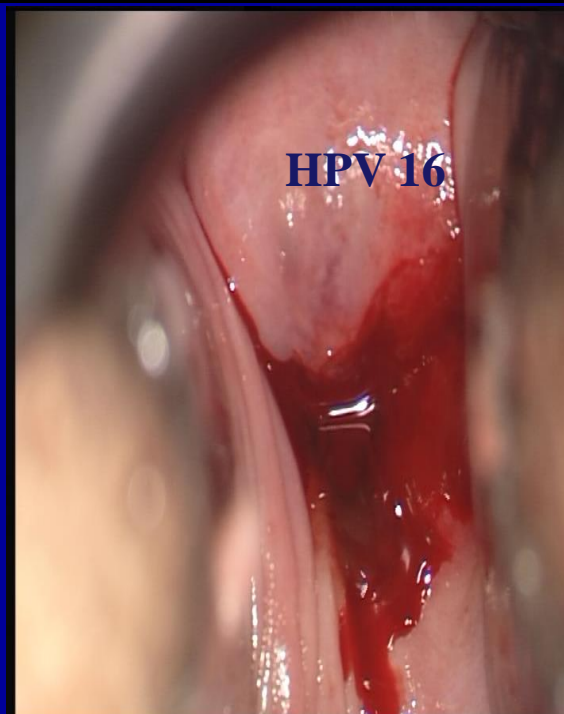
MODELE DE CARCINOGENESE DU COL UTERIN

PAS DE PRECANCERS OU DE CANCER DU COL SANS HPV



VULNERABILITE DU COL –PENETRATION TRANSMISSION



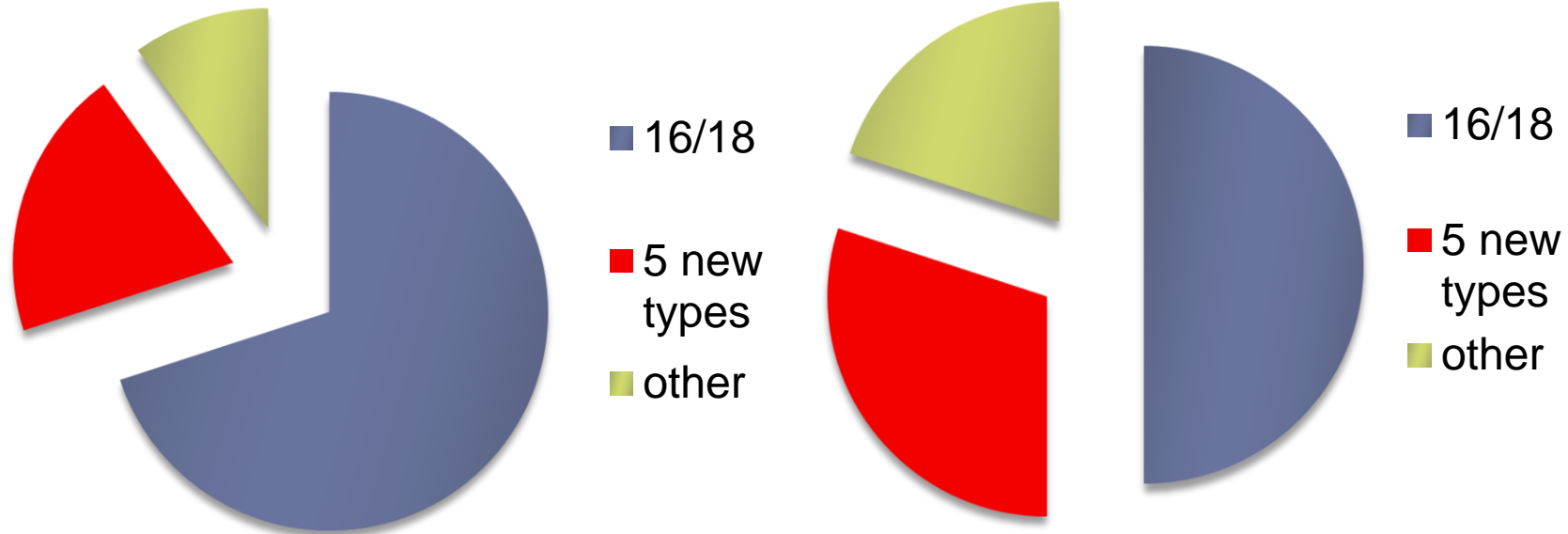


VACCINATION HPV

Rationnel pour un vaccin HPV multivalent
16.18.6.11/31.33.45.52.58

Cancer du Col

CIN 2/3, AIS



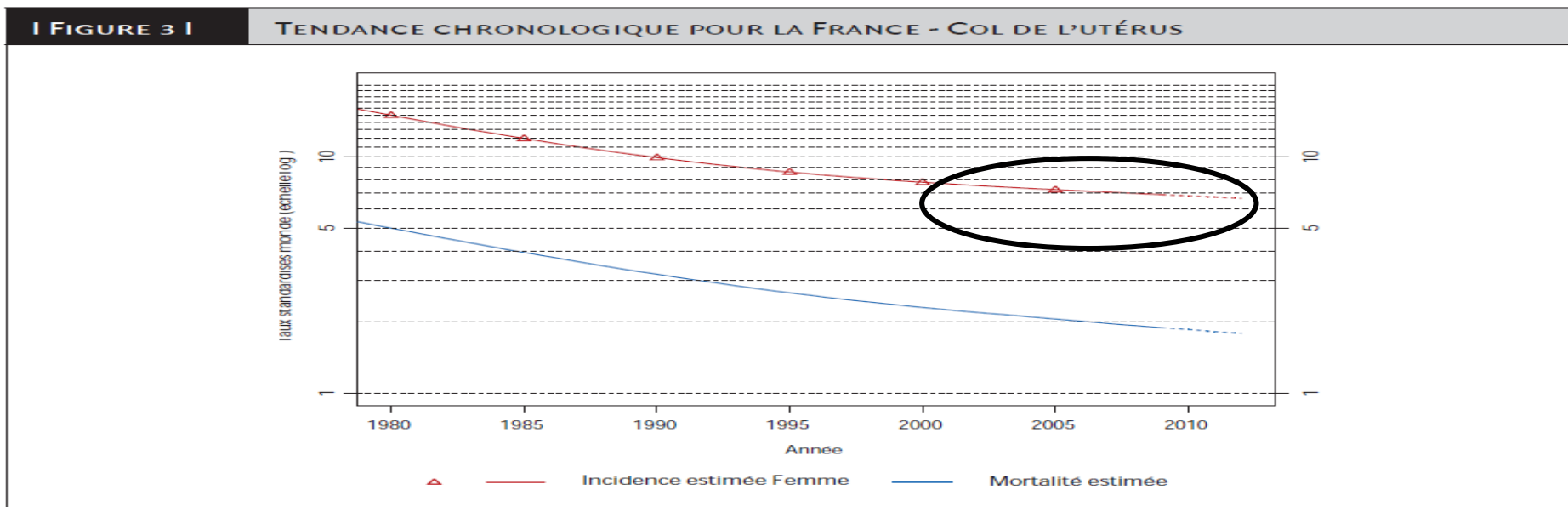
De Sanjose 2010, Hariri 2011, Serrano 2012, Joura 2014

I TABLEAU 5 I	NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS EN FRANCE SELON L'ANNÉE - COL DE L'UTÉRUS*					
	Année					
	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence	5 161	3 878	3 336	3 208	3 081	3 028
Mortalité	2 060	1 522	1 256	1 181	1 123	1 102

*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.

I TABLEAU 6 I	TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES) - COL DE L'UTÉRUS*							
	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	15,0	9,9	7,8	7,3	6,8	6,7	-2,5	-1,2
Mortalité	5,0	3,2	2,3	2,1	1,9	1,8	-3,2	-2,0

*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.



NOUVELLE STRATEGIE DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE

- **Inscription de l'acte à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale : Mars 2020**

Décision du 4 mars 2020 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

NOR : SSAU2007870S

ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2020/3/4/SSAU2007870S/jo/texte>

[JORF n°0073 du 25 mars 2020](#)

Texte n° 11

- **Parution de l'arrêté au Journal Officiel : Août 2020**

Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

NOR : SSAP2014049A

ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/7/30/SSAP2014049A/jo/texte>

[JORF n°0200 du 15 août 2020](#)

Texte n° 48

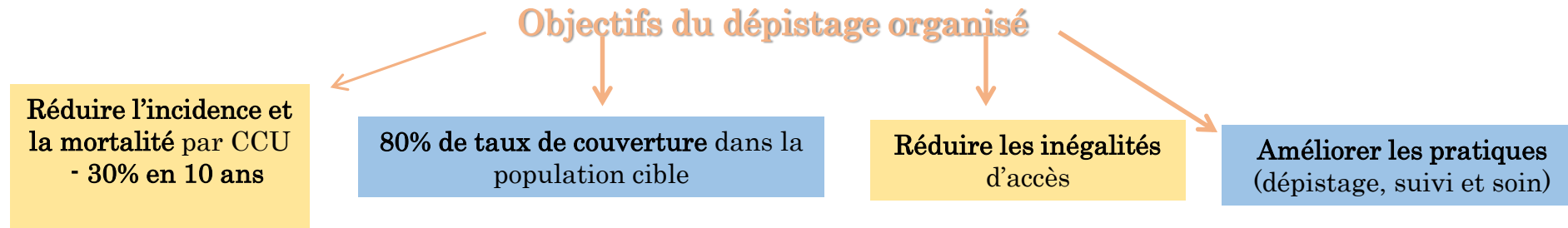
« Art. 2.-I.-Les conditions de mise en œuvre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sont fixées par le cahier des charges joint en annexe 5 du présent arrêté.

« II.-Dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, les examens de dépistage relevant des dispositions de l'article R. 160-8 du code de la sécurité sociale sont constitués d'un examen cytopathologique de dépistage effectué chez les femmes asymptomatiques entre 25 et 30 ans et d'un test de recherche de papillomavirus humains à haut risque (test HPV-HR) chez les femmes asymptomatiques à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans, réalisés à partir d'un prélèvement du col de l'utérus. »

DEPISTAGE

Vers une généralisation du dépistage organisé (DO)

Objectif prioritaire de l'INCa, dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019, *en déploiement depuis 2018*



Population cible : Femmes 25-65 ans

Invitations par courrier (femmes *n'ayant pas réalisé un frottis suffisamment fréquemment*) + relances + mesures incitatives

1-INCA 2019. Le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precocce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-de-depistage-organise>

2-INCA 2019. Dépistage du cancer du col de l'utérus – Organisation et mise en place du programme de dépistage organisé

dépistage : Nouvelles reco HAS juillet 2019

- ❖ Femmes âgées de **25 à 29 ans** : **maintien** des modalités de dépistage et des stratégies de triage .
 - Examen cytologique **tous les 3 ans** après **2 tests normaux à 1 an d'intervalle**

Nb : Les infections HPV transitoires étant très fréquentes à cet âge => pas test HPV en 1^{ère} intention

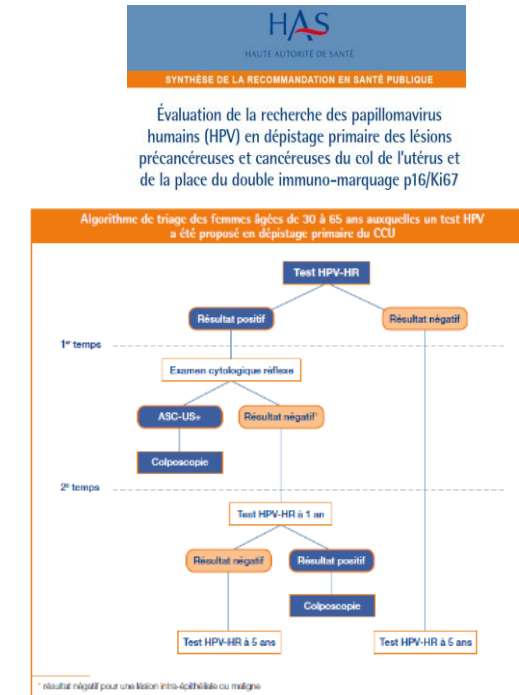
NEW

- ❖ Femmes âgées de **30 à 65 ans** : **évolution** des modalités de dépistage et de triage
 - le **test HPV** remplace l'examen cytologique en dépistage primaire
 - Test HPV : 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal
 - Si résultat du test HPV négatif : **intervalle de 5 ans** pour prochain test HPV
 - Si résultat positif : triage par cytologie

Remboursement du Test HPV en dépistage 1^{aire} : depuis le **1er Avril 2020** :

- **L'auto-prélèvement vaginal (APV)** : une alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé pour la réalisation **est HPV pour certaines femmes non ou insuffisamment dépistées PERSPECTIVE**

<https://www.has-sante.fr/fr/information/2593190/evaluation-de-lapv-une-alternative-de-l'auto-prélèvement-cervical-pour-la-realisation-d-un-test-hpv-pour-certaines-femmes-non-ou-insuffisamment-depistees-perspective> (accès le 06/09/19)



HPV en dépistage primaire

Gain de sensibilité de + 20% vs cytologie

Détection plus précoce des CIN HG

	Outcome	#Studies	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Cytologie (ASC-US+)	CIN2+	25	70.0 (62.5-77.6)	91.9 (90.3-93.6)
HPV	CIN2+	31	90.4 (88.0-92.8)	88.5 (87.0-90.0)
Cytologie (ASC-US+) ou hc2 positive	CIN2+	13	94.2 (90.8-97.6)	87.7 (85.0-90.3)

1: Updated from Arbyn Vaccine 2012 and Arbyn KCE report 2015=

[http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_238 HPV DNA Testing Report2 .pdf](http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_238_HP_VNA_Testing_Report2_.pdf)

Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands

thebmj | *BMJ* 2016;355:i4924 | doi:10.1136/bmj.i4924

Maaikje G Dijkstra,^{1,2} Marjolien van Zummeren,¹ Lawrence Rozendaal,¹ Folkert J van Kemenade,³ Theo J M Helmerhorst,⁴ Peter J F Snijders,¹ Chris J L M Meijer,¹ Johannes Berkhof⁵

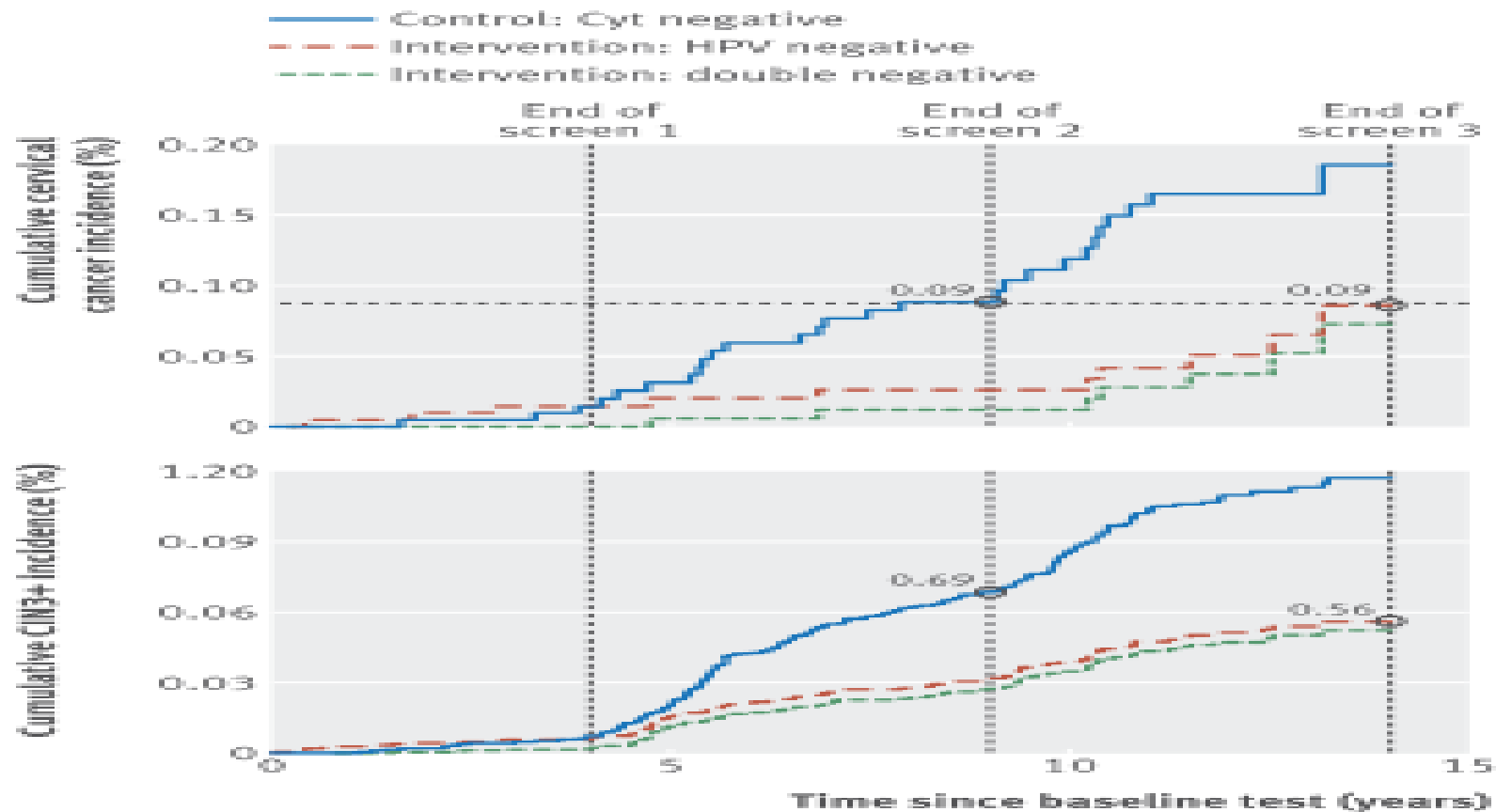


Fig 2 | Cumulative incidence of cervical cancer and CIN3+ per trial group and baseline screening result, after up to three screening rounds. Double negative—women who had negative results for both HPV and cytology testing; Cyt—cytology; HPV—human papillomavirus

K.COL:1 SEUL TEST HPV EST PLUS PROTECTEUR Q'UNE SEULE CYTOLOGIE

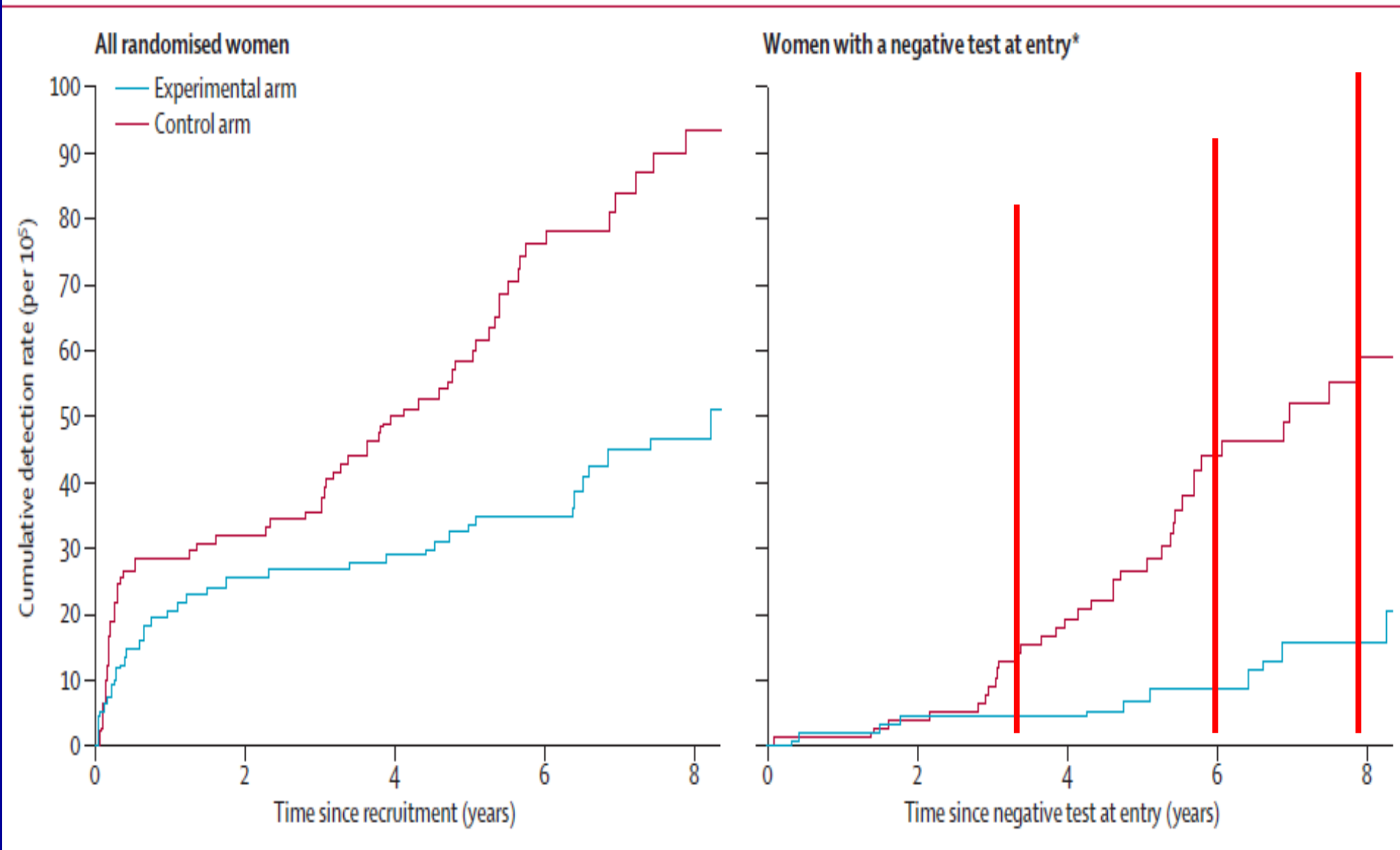


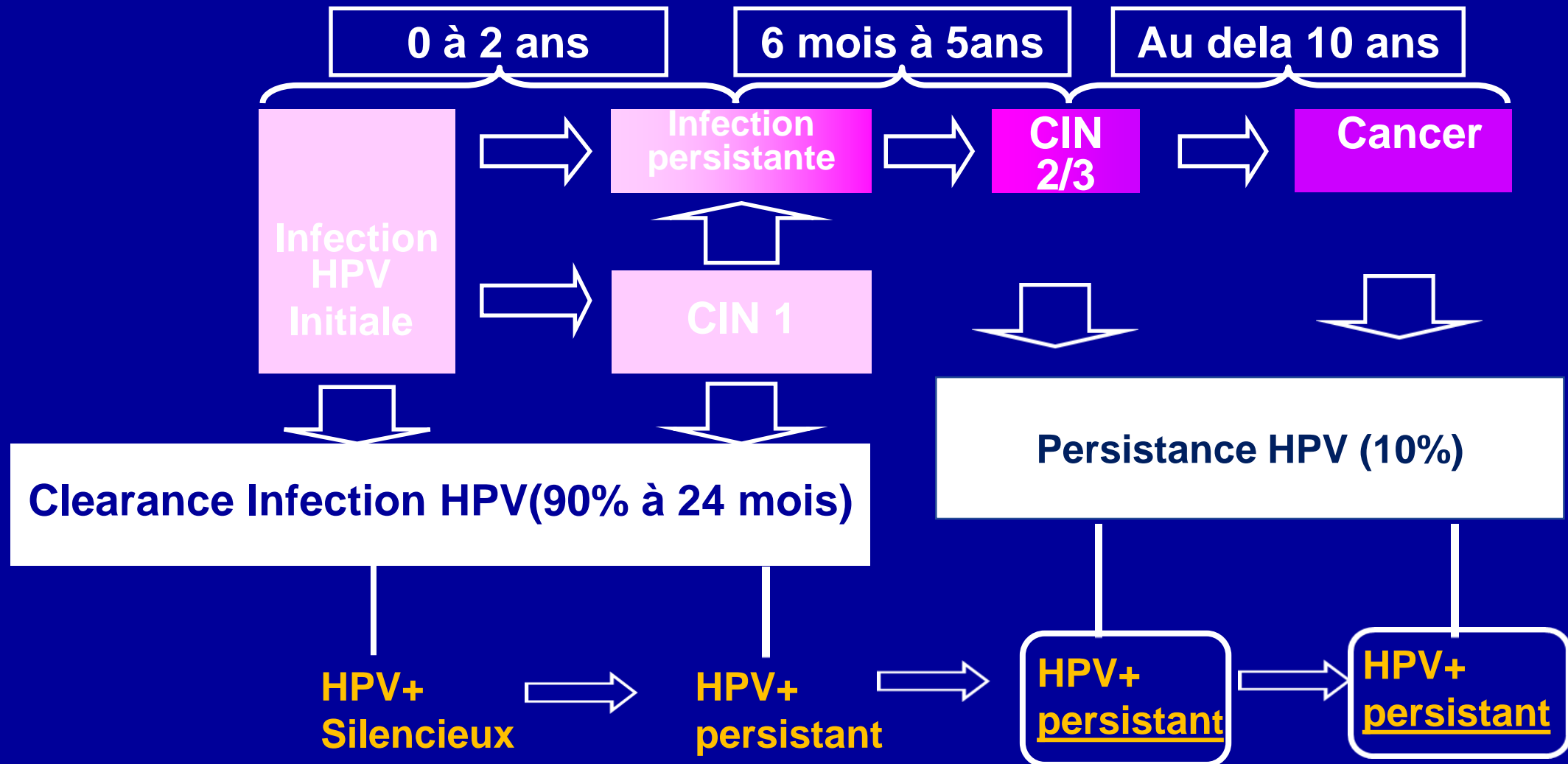
Figure 2: Cumulative detection of invasive cervical carcinoma

* Observations are censored 2.5 years after CIN2 or CIN3 detection, if any.

R Sankarayanan N Engl J Med 2009; 360:1385-1394

PAS DE PRECANCERS OU DE CANCER DU COL SANS HPV

HPV POSITIF DEFINIR LE STADE

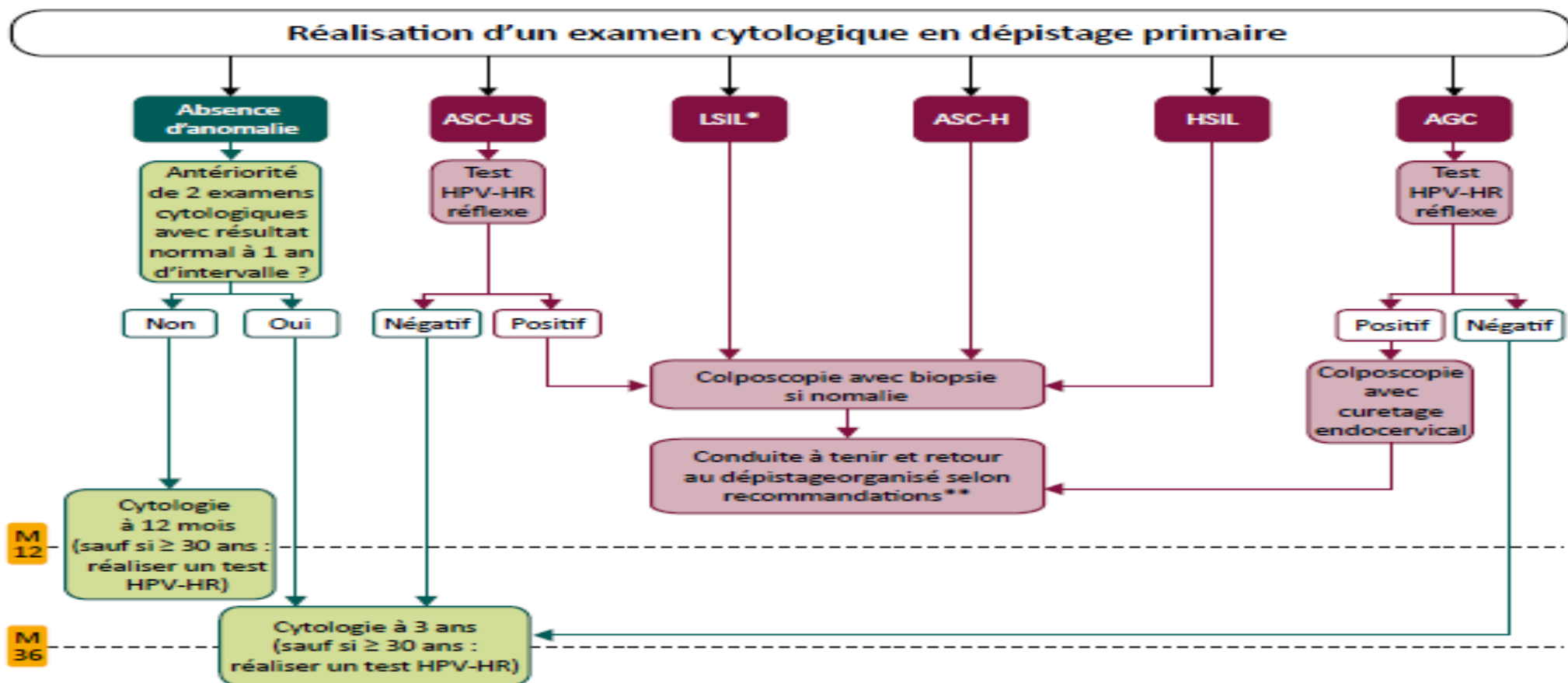


L'HPV en dépistage primaire a des inconconvénients
mais les bénéfices sont supérieurs aux limites

Les HPV + (après 30 ans prevalence 10 à 12%)
nécessite un triage ou une stratification du risque
pour limiter

- les colposcopies inutiles(+30-100%!)
- sur-diagnostics et sur-traitements
- les dépenses abusives
- l'inquiétude des patientes

FEMMES DE 25 À 29 ANS



Option: en cas de résultat ASC-US ou L-SIL, il est possible de réaliser un double immunomarquage p16/ki67 en test de triage.

- En cas de résultat positif une colposcopie sera réalisée.
- En cas de résultat négatif une cytologie devra être réalisée 12 mois plus tard (ou un test HPV-HR si la femme a 30 ans ou plus).

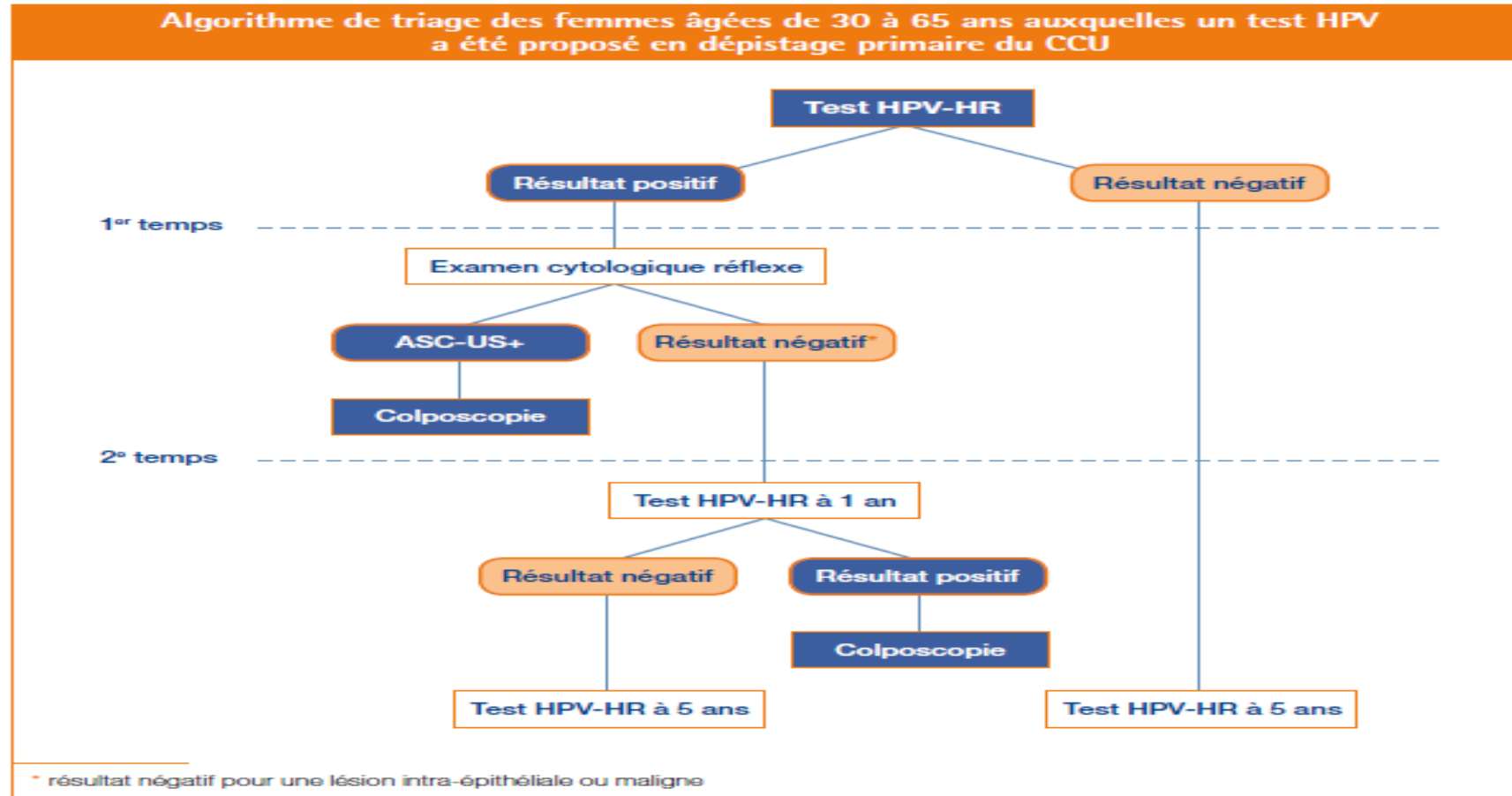
Autre situation rencontrée moins fréquemment: l'adénocarcinome in situ (AIS)

Un diagnostic d'adénocarcinome in situ (AIS) sur cytologie doit conduire à une exérèse cylindrique et à un curetage endocervical pour examen histologique.**



➤ Stratégies de triage des femmes ayant un test HPV positif :

- Un FCU sera réalisé en triage en cas de test HPV positif.
- Si le FCU s'avère également positif, une colposcopie sera réalisée.
- Si le FCU revient négatif, un contrôle HPV sera réalisé à 12 mois.



TRIAGE CYTOLOGIQUE

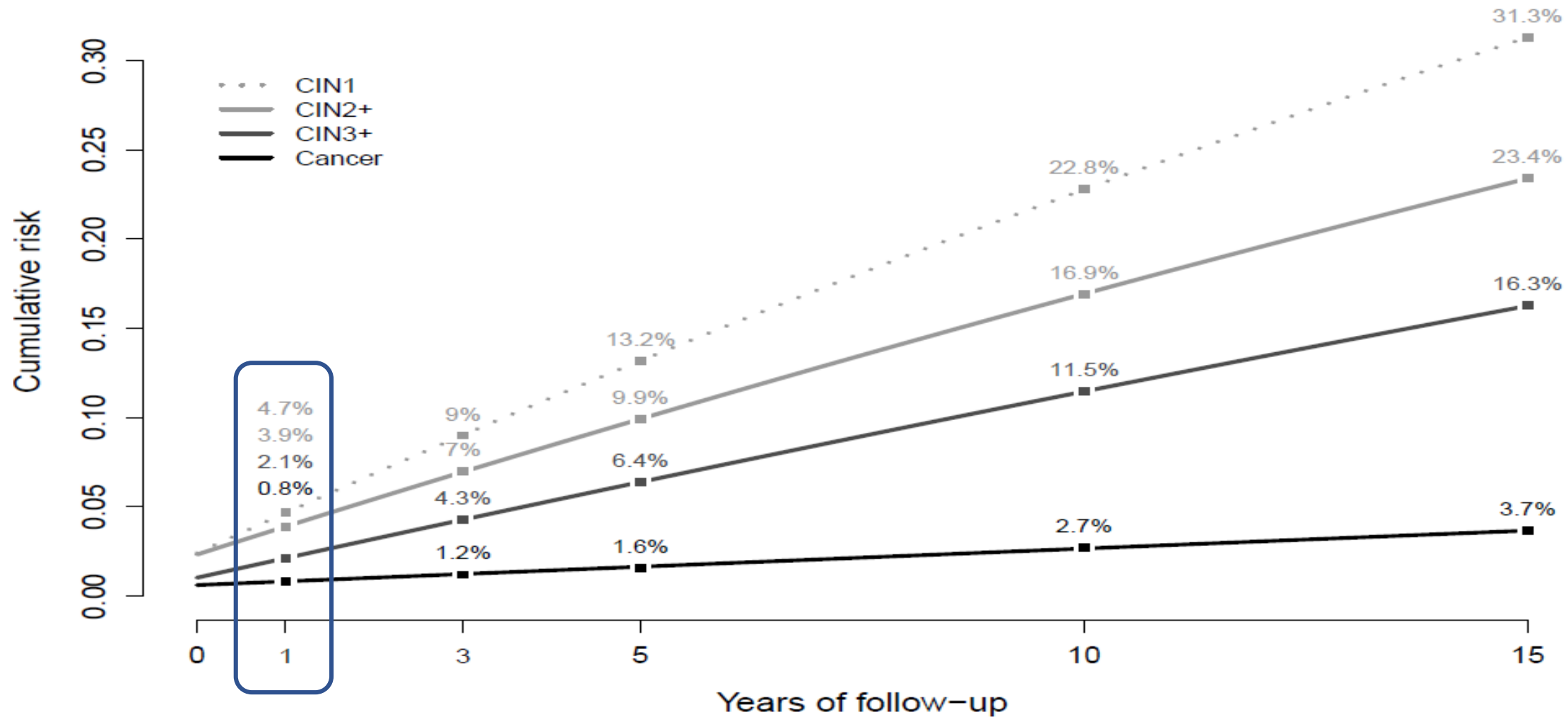
Screening Population of women 25-~~65~~y

RCT, 54207 ♀ (HC2- cyto triage)

54218 ♀ (convent. cyto)

	Sen	Sp	PPV
• RR	1.22	0.98	1.22

DEPISTAGE HPV+ ,TRIAGE CYTO NORMALE-RISQUE DE CIN HG

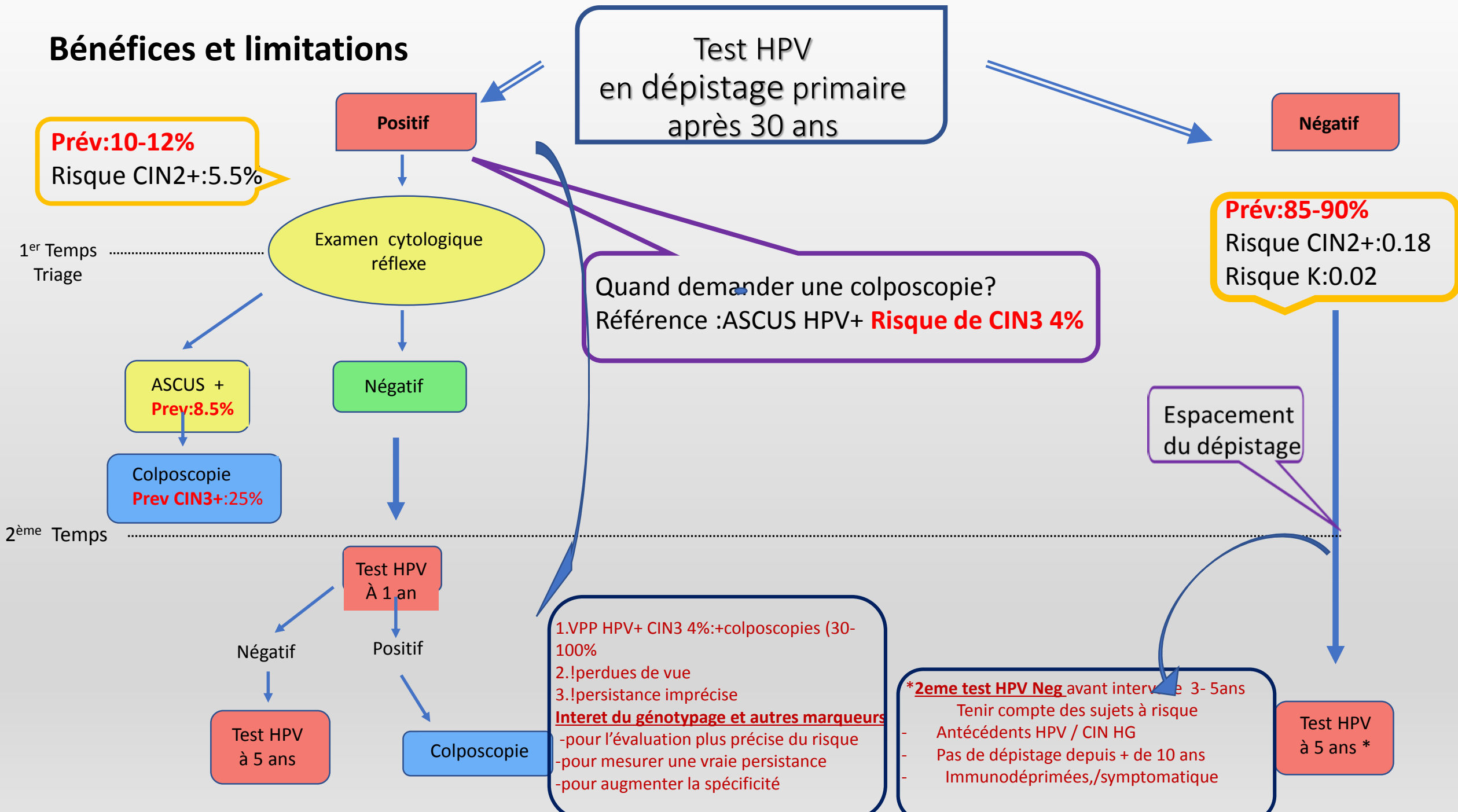


Triage des HPV HR+ avec la cytologie(ASC-US+)

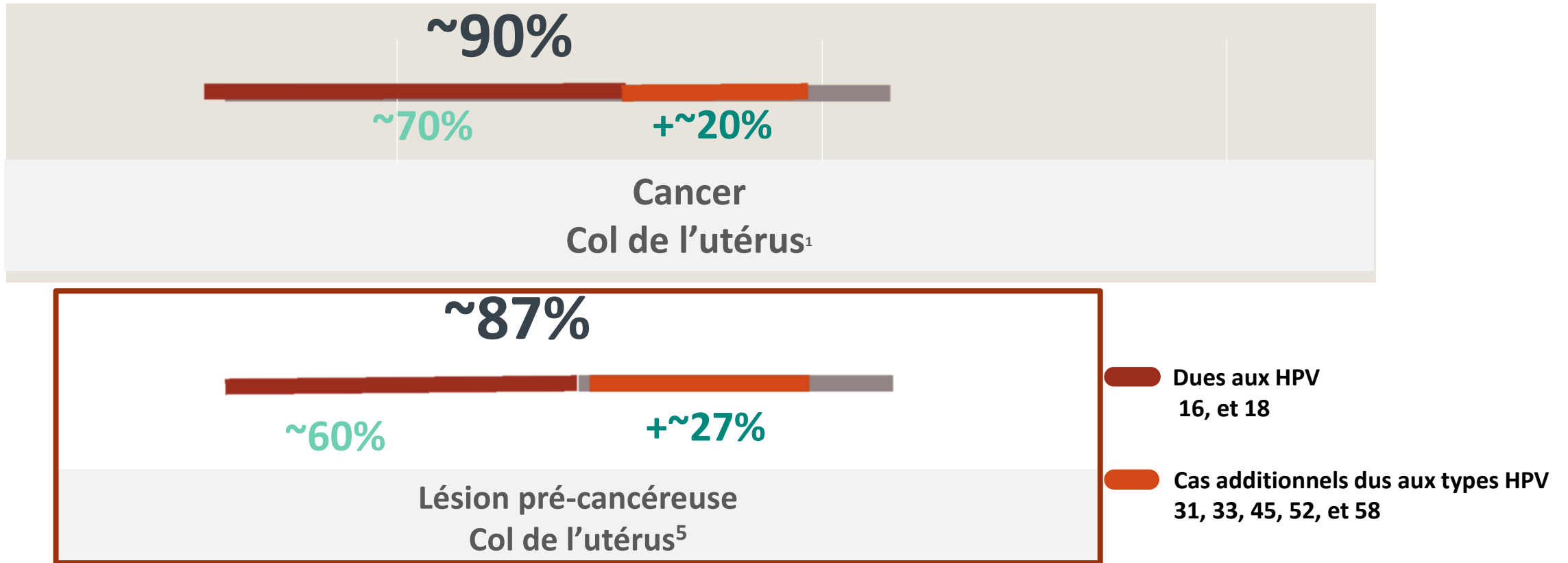
Histologie	Nombre	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
CIN2+	36	70.9 % (64.3-77.1 %)	75.0 % (70.6-79.2 %)
CIN3+	27	76.3 % (67.6-84.0 %)	70.7 % (66.5-74.7 %)

(connaissance par le cytologiste du résultat de l'HPV)

Bénéfices et limitations



7 HPV HR sur 15 résumement près de 90% des CIN HG



^aApproximations au niveau mondial

*Contribution relative concernant les cancers HPV-induits. Tous les cancers de la vulve, du vagin et de l'anus ne sont pas liés aux HPV

1. de Sanjosé S et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048–1056. 2. de Sanjosé S et al. *Eur J Cancer.* 2013;49:3450–3461. 3. Alemany L et al. *Eur J Cancer.* 2014;50:2846–2854.

4. Alemany L et al. *Int J Cancer.* 2015;136:98–107. 5. Joura EA et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1997–2008. 6. Garland SM et al. *J Infect Dis.* 2009;199:805–814

Génotypage

Risque de CIN3+ associé à 8 types HPV HR les plus fréquents (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 and 58) FRANCE

J Monsonego et al Vaccine 2012

High-risk HPV type		Adjusted OR*	95% C I	p-value
Other HR types	Other HR vs No HR types	1.768	(0.29,10.65)	0.534
Type specific	HR (specified) vs Other HR types	10.871	(2.53,46.80)	0.001
Type16	16 vs Not 16	10.414 1	(4.74,22.87)	<.001
Type18	18 vs Not 18	1.614 7	(0.21,12.44)	0.646
Type31	31 vs Not 31	2.498 3	(0.84, 7.43)	0.100
Type33	33 vs Not 33	6.656 2	(1.42,31.18)	0.016
Type35	35** vs Not 35	2.370 4	(0.00,14.91)	1.000
Type45	45 vs Not 45	2.093 6	(0.27,16.29)	0.481
Type52	52 vs Not 52	1.416	(0.18,11.02)	0.740
Type58	58 vs Not 58	2.175 5	(0.28,16.98)	0.459

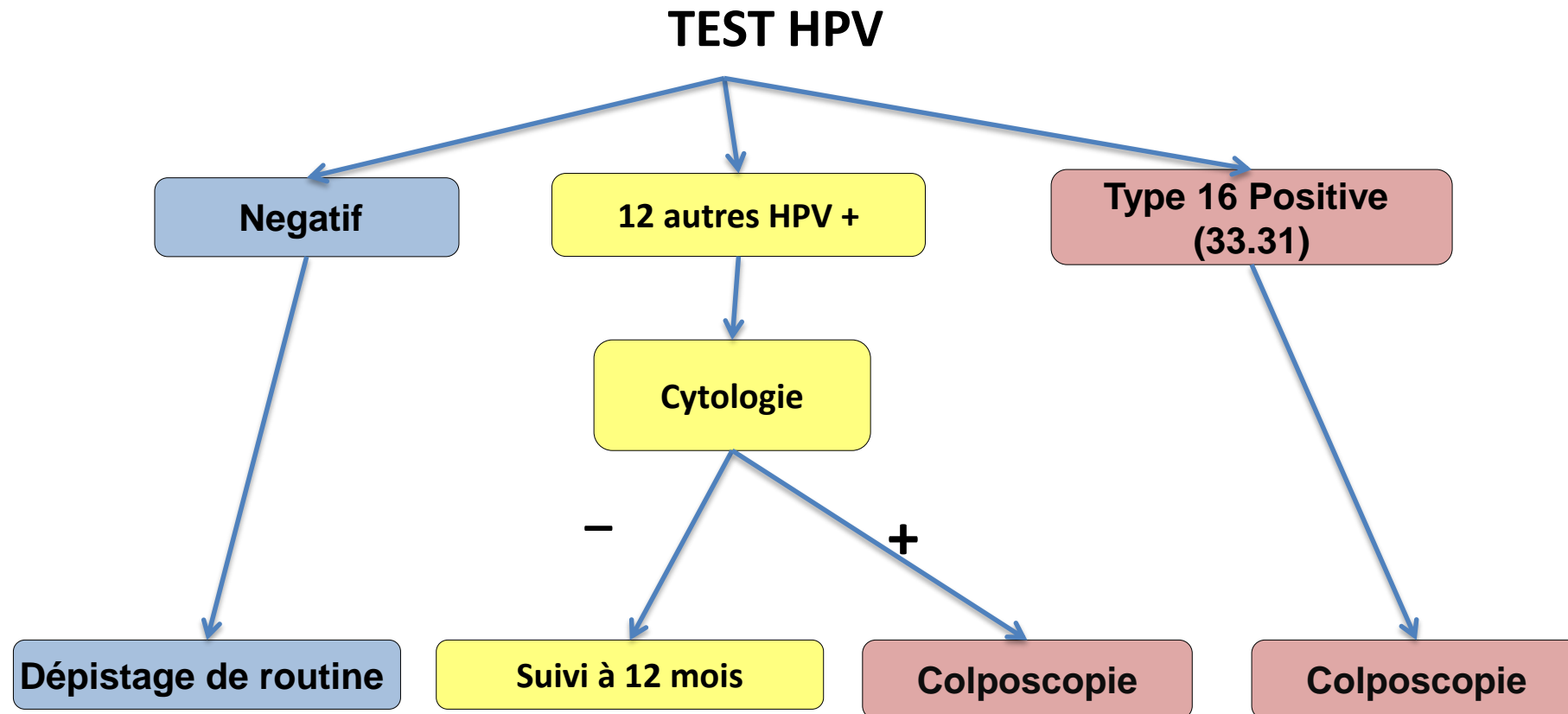
Risque de CIN 3+ par Genotype HPV

Etude ATHENA – femmes ≥ 30 ans(US)

<i>Genotype</i>	<i>Risque Absolu de CIN 3+</i>	
<i>HPV 16</i>	15.1	(12.3 - 18.4)
<i>HPV 18</i>	9.0	(5.9 - 13.4)
<i>HPV 31</i>	7.9	(5.3 - 11.7)
<i>HPV 33</i>	5.4	(2.3 - 12.0)
<i>HPV 52</i>	4.4	(2.6 - 7.3)
<i>HPV 45</i>	4.3	(2.1 - 8.7)
<i>HPV 58</i>	1.7	(0.6 – 4.8)

DEPISTAGE HPV+(USA)

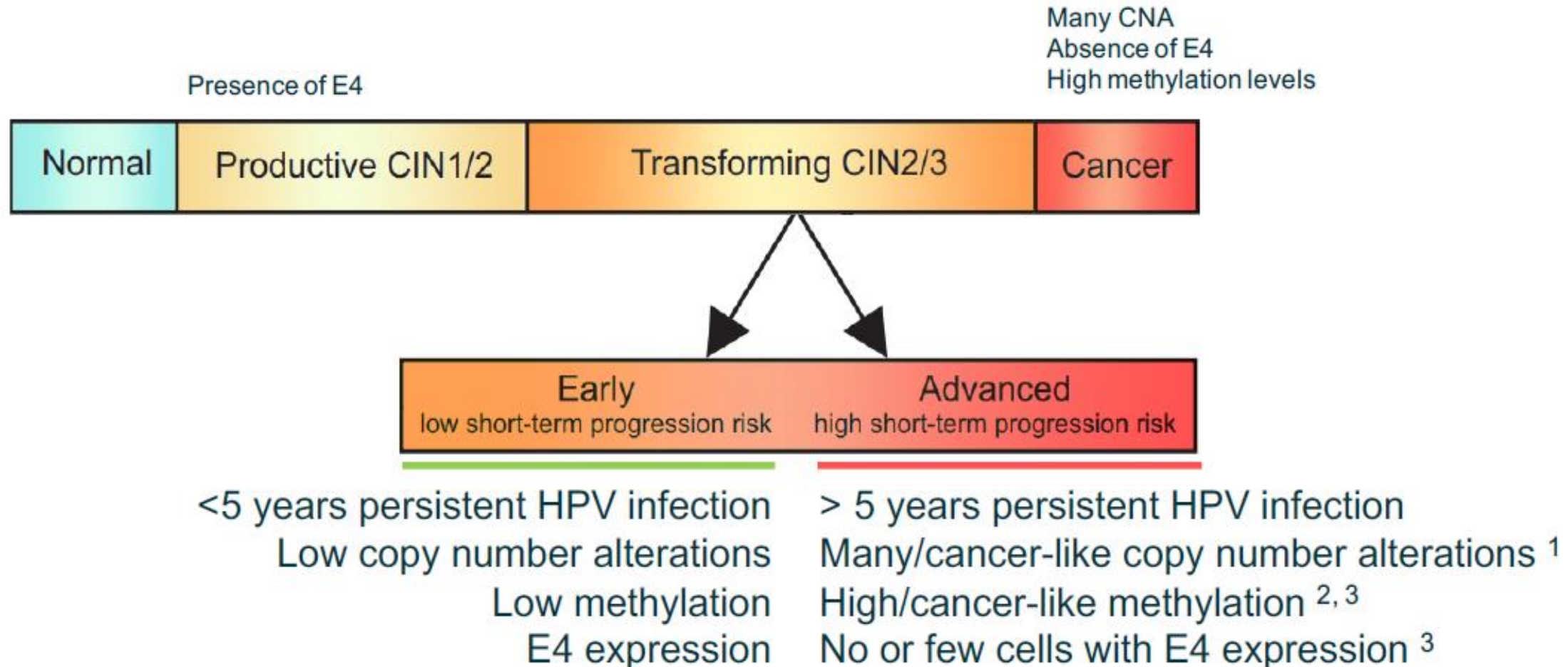
Algorithme de prise en charge des HPV+ avec connaissance pour HPV16(33.31)



Résumé: 3 groupes à risque

- Group A - Types 16, (31) & 33
 - **Risque élevé** – Colposcopie et traitement ou suivi adapté
- Group B - Types 18*, 52, 35, 58
 - **Risque moyen** – Colposcopie si d'autres facteurs associés –
 - Triage cyto+, methylation, p16
 - Type 18 important ,silencieux plus longtemps
- Group C - Types 51, 68, 45*, 39, 66**, 56, 59
 - **Risque faible** –suivi par controle HPV à 1 an

LA METHYLATION VIRALE ET CELLULAIRE: HETEROGENEITE DES CIN HG



RISQUE ABSOLU(%) DE CIN3+ EN POPULATION SELON LES MARQUEURS PRESENTS

CYTOLOGIE	ADN HPV	GENOTYPAGE	P 16	METHYLATION	E6-E7	SEQUENCAGE HPV
0.5	4	16: 15 31-33:12 18: 6	20	55-65	50	80
TRIAGE	OUI	PARTIEL	?	NON?	NON	NON

INTERPRETATION DES ALGORYTHMES DU DEPISTAGE HPV , LES BONNES QUESTIONS AVANT TOUTE DECISION

1. Quel **age** a la patiente: avant ou après 30 ans; après 65ans
2. A quel **groupe de risque clinique** appartient la patiente
 - Antcdt d'HPV ou de frottis anormal
 - Antcdt de traitement de CIN BG/HG
 - Patiente n'ayant jamais eu de dépistage ou des dépistages espacés
 - Patiente immunodéprimée ou symptomatique
3. Y a-t-il une information sur le **génotype d'HPV** présent?

AUTOPRELEVEMENTS

- **Le test ADN HPV-HR réalisé sur un APV est aussi sensible et légèrement moins spécifique pour détecter les lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus que le test réalisé sur un échantillon prélevé par un clinicien à condition que le test utilise une méthode de PCR validée cliniquement.**
- **Les tests HPV-HR fondés sur une méthodologie d'amplification du signal sont à la fois moins sensibles et moins spécifiques lorsque ces tests sont réalisés sur des APV que lorsqu'ils le sont sur des échantillons prélevés par des cliniciens.**
- **La proposition d'un kit d'APV est plus efficace pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées que l'envoi de courriers les invitant à se faire dépister par un clinicien ; les stratégies dans lesquelles les kits sont fournis directement aux femmes entraînent des taux de participation plus élevés que celles dans lesquelles les femmes doivent demander elles-mêmes un kit.**
- **La proposition d'APV auprès de femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représenterait une modalité efficiente.**
- **L'APV peut être considéré comme une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervical par un clinicien, permettant de faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas au programme de dépistage du CCU ou d'améliorer l'accès au dépistage des femmes qui ne se font pas dépister régulièrement.**

Une nouvelle étude confirme l'efficacité de la vaccination HPV en prévention des cancers GARDAS

Méthode

- Etude d'efficacité en vie réelle (*effectiveness*), sur la base des registres suédois
- Comparaison de l'incidence des **cancers du col invasifs (CCU)** entre des jeunes filles/femmes vaccinées et non-vaccinées pour le HPV
- Etude réalisée sur l'ensemble de la population des jeunes filles/jeunes femmes suédoises, âgées entre 10 et 30 ans, entre 2006 et 2017

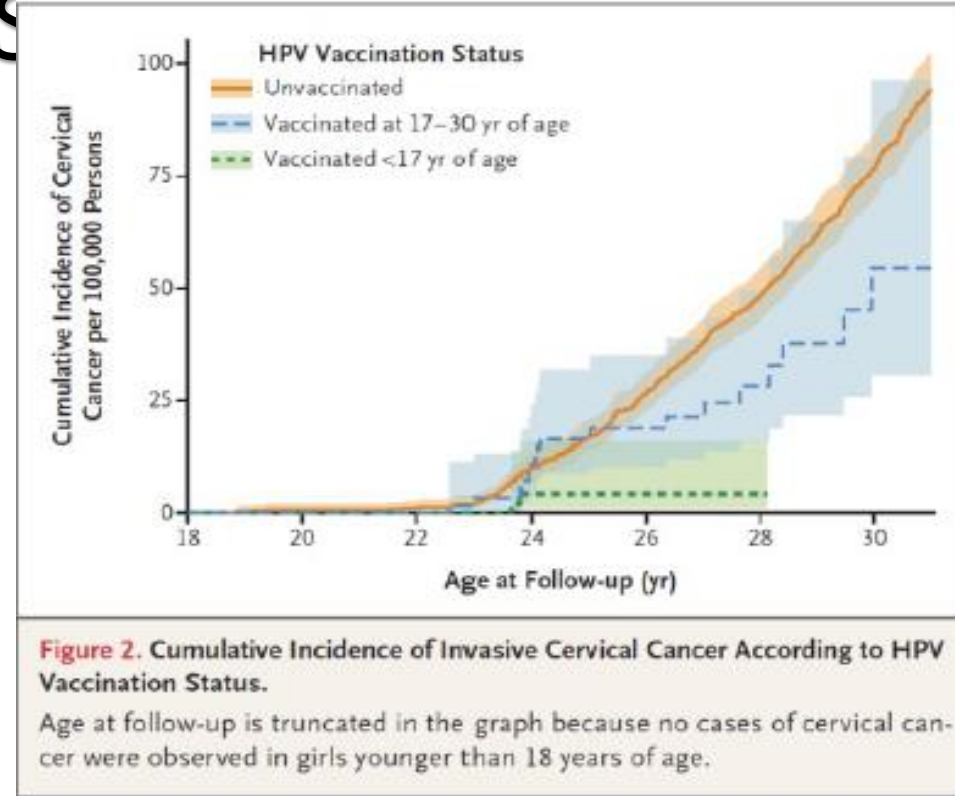
Résultats : Sur la base de > 1,6 M de jeunes filles/femmes

Réduction significative du risque de CCU après vaccination HPV:

- ✓ **88%** [95% CI : 66-100%] vs non-vaccinées, lorsque la vaccination était initiée **avant l'âge de 17 ans**
- ✓ **53%** [95% CI: 25-73%] vs non-vaccinées, lorsque la vaccination était initiée **entre 17 et 30 ans**

La vaccination HPV était associée à un risque significativement plus bas de CCU.

La réduction observée était **d'autant plus importante** que la vaccination HPV **était initiée jeune.**



Findings We used data from a total of 13·7 million-years of follow-up of women aged 20 years to younger than 30 years. The estimated relative reduction in cervical cancer rates by age at vaccine offer were 34% (95% CI 25–41) for age 16–18 years (school year 12–13), 62% (52–71) for age 14–16 years (school year 10–11), and 87% (72–94) for age 12–13 years (school year 8), compared with the reference unvaccinated cohort. The corresponding risk reductions for CIN3 were 39% (95% CI 36–41) for those offered at age 16–18 years, 75% (72–77) for age 14–16 years, and 97% (96–98) for age 12–13 years. These results remained similar across models. We estimated that by June 30, 2019 there had been 448 (339–556) fewer than expected cervical cancers and 17 235 (15 919–18 552) fewer than expected cases of CIN3 in vaccinated cohorts in England.

	Cervical cancer			CIN3		
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1	Model 2	Model 3
Unvaccinated cohorts						
Cohort 1: invited from age 20·0 years and no vaccine	0·99 (0·89–1·10)	1·00 (0·90–1·11)	0·99 (0·89–1·10)	0·97 (0·93–1·00)	0·98 (0·94–1·01)	0·97 (0·94–1·01)
Cohort 2: invited from age 20·0 years or 25 years and no vaccine	1·08 (0·95–1·22)	1·09 (0·97–1·23)	1·08 (0·96–1·22)	1·02 (0·98–1·06)	1·03 (0·99–1·07)	1·03 (0·99–1·06)
Cohort 3: invited from age 25·0 years and no vaccine	1·03 (0·93–1·15)	1·04 (0·94–1·16)	1·04 (0·93–1·15)	1·01 (0·97–1·04)	1·02 (0·98–1·05)	1·01 (0·98–1·05)
Cohort 4: invited from age 24·5 years and no vaccine (reference category)	1·00	1·00	1·00	1·00	1·00	1·00
Vaccinated cohorts						
Cohort 5: invited from age 24·5 years and offered vaccine in school years 12–13	0·67 (0·59–0·75)	0·66 (0·58–0·74)	0·66 (0·59–0·75)	0·61 (0·59–0·64)	0·61 (0·58–0·64)	0·61 (0·59–0·64)
Cohort 6: invited from age 24·5 years and offered vaccine in school years 10–11	0·39 (0·31–0·50)	0·37 (0·29–0·47)	0·38 (0·29–0·48)	0·26 (0·24–0·29)	0·24 (0·22–0·27)	0·25 (0·23–0·28)
Cohort 7: not invited before age 24·5 years and offered vaccine in school year 8	0·13 (0·06–0·27)	0·12 (0·06–0·26)	0·13 (0·06–0·28)	0·03 (0·02–0·04)	0·03 (0·02–0·04)	0·03 (0·02–0·04)

Data are IRR (95% CI). Model 1 adjusts for all main effects for age and cohort, age-by-cohort interactions, linear trend (drift), and dummy variables for the Jade Goody and seasonal effects. Model 2 contains all effects in model 1 plus adjustment for under-registration. Model 3 includes all effects in model 1 plus adjustment for the screening awareness campaign. The estimates are adjusted for the covariates included in the models, details in the methods. IRRs=incidence rate ratios. CIN=cervical intraepithelial neoplasia.

Table 3: Estimated IRRs and 95% CIs of either cervical cancer or CIN3 among the vaccinated and unvaccinated birth cohorts.

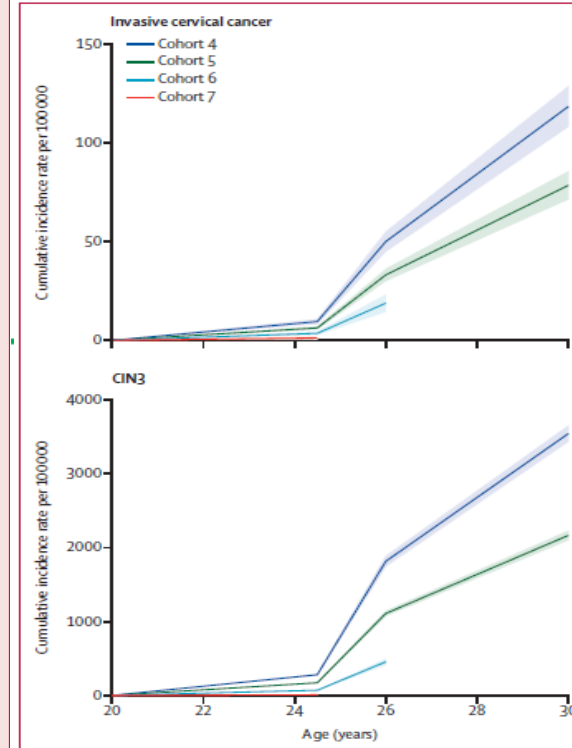


Figure 2: Cumulative incidence rates of cervical cancer and CIN3 by birth cohort

Impact du dépistage et de la vaccination sur l'histoire naturelle du cancer du col utérin

Dépistage	Cytologie tous les 2 ans 16 – 69 ans	HPV tous les 5 ans 25-69 ans
Nombre tests-vie / ♀	15	9
Risque cumulé		
Non vaccinées		
• Conisation	12 %	14% (44 %)
• K. col	0,52 %	0,44% (- 33 %)
• Décès K. col	0,16 %	0,12 % (- 38 %)
Risque cumulé résiduel		
Vaccinées (12-13 ans) (4 val– couv. 80 %)		
• Conisation	7 %	6 % (- 13 %)
• K. col	0,18 %	0,14 % (- 33 %)
• Décès K. col	0,06 %	0,04 % (- 28 %)

-30%



Elimination du CCU au niveau mondial

STRATEGIE OMS 2030



VACCINATION

90%

Des JF vaccinées
avant l'âge de 15 ans

DEPISTAGE

70%

De femmes dépistées
par un test HPV 2 fois
dans leur vie

TRAITEMENT

90%

De femmes positives
au dépistage traitées



Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus,
WHO Director-General

Objectif : « Eliminer » le CCU dans le monde entier d'ici à la fin du siècle

CONCLUSIONS DEPISTAGE DE ROUTINE DES CIN HG

- Avant 30 ans la cytologie demeure l'outil principal
 - Avant 25 et après 65 ans le dépistage n'est pas systématique mais à examiner au cas par cas
 - De 30 à 65 ans l'HPV est la seule méthode de dépistage
 - un test HPV neg permet d'espacer le dépistage à 5 ans
 - un test HPV pos justifie un triage cytologique reflexe, la spécificité du test peut être améliorée par la connaissance de certains génotypes
- .L'auto-prélèvement HPV peut augmenter la couverture au dépistage
- .La vaccination HPV 9 valences confère une protection à 90% et modifiera le paradigme du dépistage dans un proche avenir

Contexte Covid 19

- En 8 mois ,30% de la cible n'a pas reçu la 1ere dose
- En 2020 baisse de délivrance de -274.000 doses
- Les adolescents, levier de protection collective contre la Covid 19
 - risque de perdre une cohorte importante pour le vaccin HPV compte tenu des délais exigés entre les vaccins
 - opportunité de mise à jour du carnet de santé non exploitée
 - occasion non saisie d'encourager les autres vaccinations, dont les objectifs sont loin d'être atteints



Col HPV c'est quoi ?

Un outil d'aide à la décision et à la conduite à tenir pour la gestion des résultats HPV

Comment ça fonctionne ?

Indiquez l'âge de votre patiente et laissez-vous guider pour obtenir un accompagnement adapté et fondé sur des preuves scientifiques.



1 Téléchargez l'application 360 medics

C'est entièrement gratuit !



360 medics



2 Tapez „Hpv” dans la barre de recherche

