



L'APPORT DU CO-TESTING DANS LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

Mémoire présentée par :

Docteur Imane Gouzi

Né le 22 Février 1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Anatomie Pathologique

Sous la direction du Professeur: Hinde El Fatemi

Session Septembre 2022

Plan

Plan.....	2
ABREVIATIONS	5
I. INTRODUCTION :	9
II. OBJECTIF DE L'ETUDE	10
III. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :	10
1. Rappel anatomique :	10
2. Rappel histologique :	10
IV. L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN :	12
1. Les types HPV et sous types:	12
2. La structure du virus HPV:	13
3. Physiopathologie :	15
4. Processus de carcinogenèse au niveau du col de l'utérus	18
V. MOYENS DE DEPISTAGE :	25
VI. CLASSIFICATION BETHESDA 2014	36
VII. MATERIEL ET METHODES	42
A. Type d'étude :	42
B. Méthodes	42
1. Méthode cytologique: Le frottis cervico-vaginal :	42
2. Typage HPV:	44
C. LES RESULTATS DE L'ETUDE.....	44
VIII. DISCUSSION :	49
1. FCV et dépistage du cancer du col utérin :	51
2. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin :	53
3. Cytologie et co-testing HPV :	56
4. Efficacité des tests	60

IX. PERCPECTIVES :.....	66
X. CONCLUSION :.....	68
Annexes	70
Bibliographie	76

ABREVIATIONS

ADN	: acide Désoxyribonucléique.
AGC	: Atypies des cellules glandulaires.
AIS	: Adénocarcinome endocervical in situ.
ARN	: Acide ribonucléique.
ASC-H	: anomalies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade.
ASC-US	: atypies des cellules malpighiennes de significations indéterminées.
CCU	: cancer du col utérin
CIN I	: néoplasie cervicale intra épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère.
CIN II	: néoplasie cervicale intra épithéliale intermédiaire.
CINIII	: néoplasie cervicale intra épithéliale sévère.
CIS	: carcinome in situ.
FCV	: frottis cervico-vaginal.
FDA	: Food and Drug administration.
HPV	: Papillomasvirus humain.
LIBG	: lésion intra épithéliale de bas grade.
LIHG	: lésion intra épithéliale de haut grade.
LSIL	: lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PCR	: amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne.

INTRODUCTION :

Le Cancer du col utérin est le 2^{ème} cancer de la femme après le cancer du sein au Maroc ; son incidence est de 6,5 % avec un taux de mortalité de 7,7 % selon les données du Globocan 2021. Il est généralement diagnostiqué à un stade avancé avec une extension loco-régionale ou à distance dans plus de 46 % des cas.

Son histoire naturelle implique une infection persistante par un HPV oncogène qui entraîne des lésions précancéreuses avec une évolution lente. Du fait de cette évolution, ce cancer peut être dépisté afin de détecter les lésions intra-épithéliales à un stade précoce, avec différents moyens, notamment l'IVA (inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique) ; le FCV et le test HPV.

Nous avons mené une étude prospective pour voir la répartition des lésions précancéreuses et l'incidence de l'infection par HPV sur une population de femmes recrutées au sein du CHU et des centres de santé dans le cadre d'un dépistage.

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du co-testing (cytologique et typage HPV) dans le dépistage du cancer du col de l'utérus.

MATERIELS ET METHODES :

Ce mémoire porte sur une étude prospective portant sur des FCV de dépistage chez 443 femmes marocaines étalée sur une période de 3 ans (2018-2020). Les FCV étaient en milieu liquide et leur interprétation a été faite selon le système de Bethesda de 2014.

Un typage HPV a été ensuite réalisé chez 170 femmes par génotypage par reverse dot-blot.

RESULTATS :

L'âge des femmes est compris entre 23 et 59ans, avec une moyenne de 41 ans et une médiane de 41 ans. La tranche d'âge la plus représentée était entre 30 et 50 ans (427 cas soit 96%).

L'interprétation des différents FCV a montré 39 FCV (8%) non satisfaisant pour évaluation, 9 FCV (2%) dans la limite de la normale cytologique, 291 FCV (66%) présentant des modifications cellulaires bénignes (frottis inflammatoire), 53 FCV (12%) présentant des anomalies des cellules épithéliales de bas grade (LSIL) dont 3 cas sont associés à des cellules glandulaires atypiques de signification indéterminée (AGUS) et un cas associé à une lésion intraépithéliale de haut grade (HSIL), 2 FCV (0.5%) présentant des lésions épithéliales de haut grade (HSIL), 1 FCV (0.2%) présentant des atypies des cellules glandulaires de signification indéterminée (AGUS), 8 FCV (1.2%) présentant des atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASCH), 20 FCV (4.5%) présentant des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).

Le typage HPV réalisé chez 170 femmes a montré la présence de 7 cas positifs ; dont les FCV étaient inflammatoires dans 4 cas, un cas ASCUS; un cas LSIL et un cas HSIL (âge : 51 ans). 20 cas étaient non amplifiés dont les FCV étaient inflammatoires (15 cas) et LSIL (5 cas).

DISCUSSION :

Le cancer du col utérin est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde selon Globocan 2021. Sa prévention dépend essentiellement de la détection précoce des lésions précancéreuses.

Les frottis négatifs pour lésion maligne étaient les lésions les plus retrouvées dans notre étude (291 cas ; 66 %) ce qui est comparable aux données d'une étude indienne où ces lésions représentaient 88% des cas; les frottis présentant une anomalie des cellules épithéliales représentaient 18.4% dans notre étude par rapport à 5.9% dans l'étude indienne; et les cas non satisfaisant pour diagnostic représentait 8% dans notre étude par rapport à 5.9% dans l'étude indienne.

Des études ont montré que la sensibilité de la cytologie variait entre 30% et 87% et la spécificité variait entre 86 à 100%. Des méta-analyses ont montré que le test HPV est plus sensible que la cytologie mais moins spécifique que celle-ci ; ce qui montre l'intérêt de coupler la cytologie au testing HPV ; qui peut être utile dans les différents cas de dépistage et de suivi de traitement.

Dans notre étude, 4.2% des cas testés HPV ont été positifs, dont 43% (3 cas) était cytologiquement positifs pour des lésions épithéliales malignes.

CONCLUSION :

Le FCV est un moyen simple, non invasif, économique et facile à réaliser pour la détection des lésions précancéreuses, cependant, il est insuffisant. Un co-testing cytologique avec un test HPV augmenterait la sensibilité et la spécificité du dépistage.

I. INTRODUCTION :

Le Cancer du col utérin est le 2^{ème} cancer de la femme après le cancer du sein au Maroc ; son incidence est de 6,5 % avec un taux de mortalité de 7,7 % selon les données du Globocan 2021[1]. Selon les prévisions de l'organisation mondiale de la santé, 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dont 83% sont observés dans les pays en voie de développement. [2] Il est généralement diagnostiqué à un stade avancé avec une extension locorégionale ou à distance dans plus de 46 % des cas [3].

Son histoire naturelle implique une infection persistante par un HPV oncogène qui entraîne des lésions précancéreuses avec une évolution lente. Du fait de cette évolution, ce cancer peut être dépisté afin de détecter les lésions intra-épithéliales à un stade précoce, avec différents moyens, notamment l'IVA (inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique) ; le FCV et le test HPV dans le but de faire bénéficier les patientes d'un traitement conservateur local évitant ainsi les traitements lourds et handicapants. [4]

Le Maroc a adopté, depuis plus de dix ans, l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique comme méthode de dépistage chez les femmes de 30 à 49 ans. Comme tout test de dépistage, il a des limites de sensibilité et de spécificité et l'idéal serait d'utiliser deux ou trois méthodes complémentaires pour dépister plus de lésions et de patientes à coût maîtrisé. Dans les pays développés, le cancer du col est placé au douzième rang grâce à un programme de prévention par la vaccination des jeunes filles et un programme de dépistage par la réalisation de frottis cervico-vaginal et un typage HPV.

Il est actuellement bien établi que la persistance d'une infection par un papillomavirus humain (HPV) oncogène avec la présence de cofacteurs

interviennent dans la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col de l'utérus. [5]

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du co-testing (cytologique et typage HPV) dans le dépistage du cancer du col de l'utérus.

III. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :

1. Rappel anatomique :

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre.

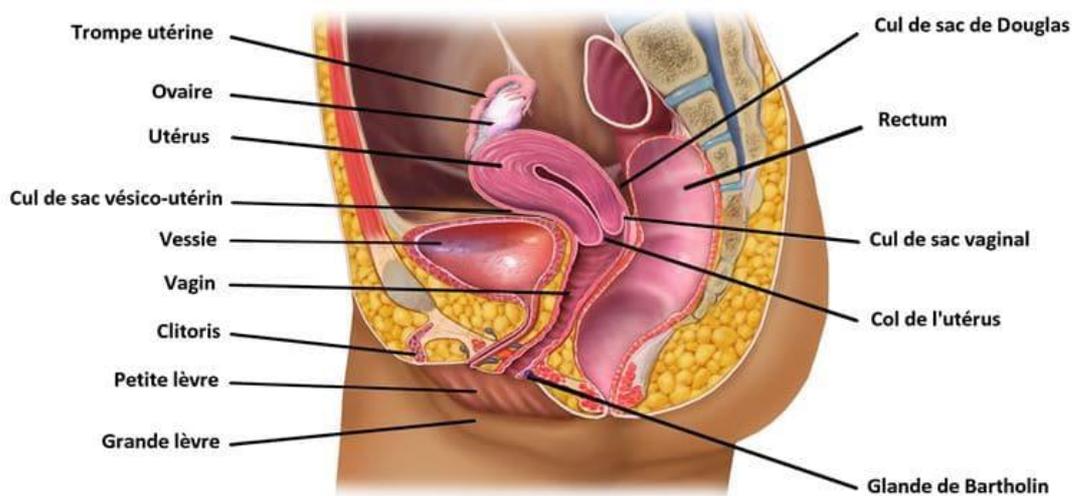


FIGURE 1 : Anatomie générale du col utérin[6]

2. Rappel histologique :

Le col utérin est composé de 4 portions: l'exocol, le canal endocervical, la portion isthmique et la zone d'affrontement (figure 2) :

- a) L'endocol est bordé de cellules cylindriques hautes mucosécrétantes.
- b) L'exocol : Tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé.

c) La zone d'affrontement ou de jonction : C'est à ce niveau que vont se dérouler le plus souvent les processus de métaplasie, de dysplasie et de carcinome.

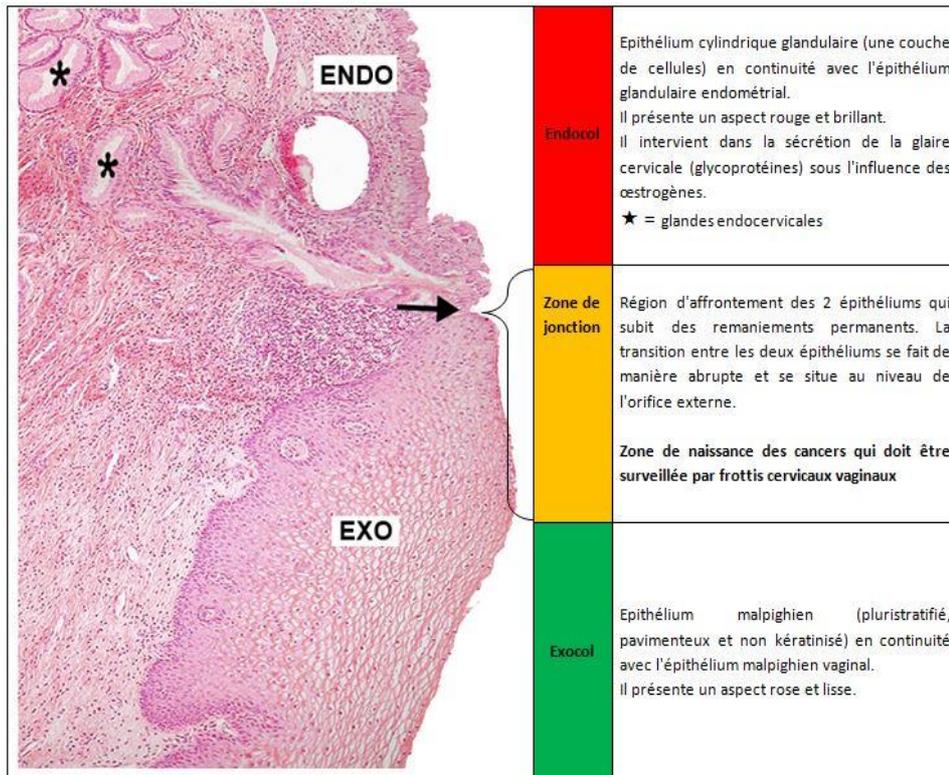


Figure 3 : Principales caractéristiques histologiques de chacune des zones du col de l'utérus [7]

Les cellules de réserves jouent un rôle important dans la pathogénie du cancer du col utérin (figure 3):

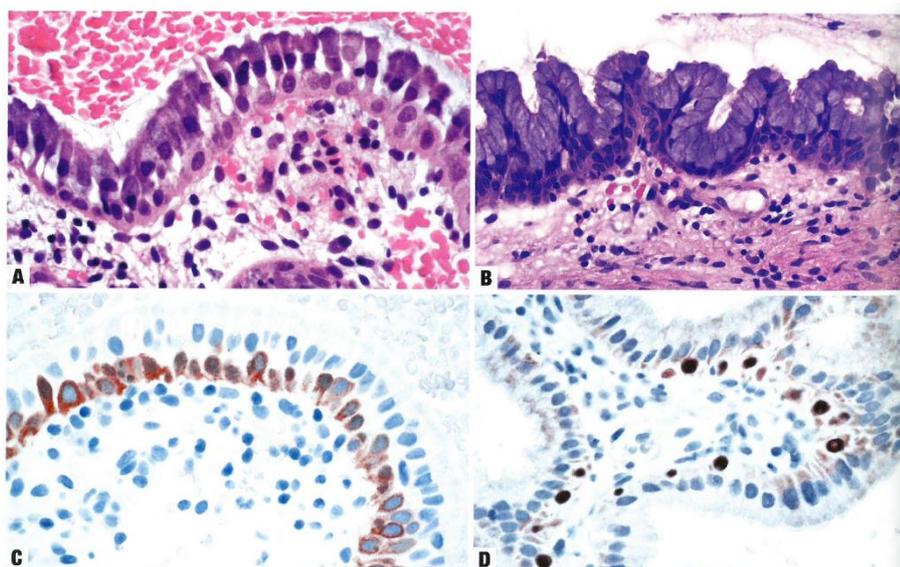


Figure 3 : Aspect histologique d'une muqueuse endocervicale normale avec des cellules de réserve. A : cellules endocervicales hautes et cellules de réserves au niveau basal. B : Une à deux rangées de cellules basales. C : Cellules de réserve positives à l'anticorps anti-CK17. D : Cellules de réserve individuelles positives à l'anticorps anti-P63. [8]

IV. L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN :

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital en passant par les différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection. [9] En général, environ la moitié des infections à HPV pourraient être éliminées en un an. Cependant, l'infection par l'HPV à haut risque peut généralement persister pendant plusieurs années et ces types de HPV sont également associés à une efficacité d'élimination réduite [10].

1. Les types HPV et sous types:

Sur la base de leur pouvoir carcinogène pour l'Homme, les HPV ont été classés par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) en plusieurs groupes. Les HPV carcinogènes (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) appartenant au groupe 1 ont des effets cancérigènes pour l'Homme qui ont été clairement démontrés par des études épidémiologiques et sur la base d'expérimentations animales. Ce groupe de virus est appelé HPV-HR (à haut risque oncogène) en opposition aux HPV-BR (à bas risque oncogène) classés dans le groupe 3. Enfin, les HPV des groupes 2A et 2B sont considérés comme probablement ou possiblement carcinogènes.

Douze HPV sont aujourd'hui classés comme des agents cancérogènes avérés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58, 39, 51, 56, 59) et un 13e HPV, l'HPV 68, est un cancérogène probable (Tableau 1 ; figure 4). Ces HPV à haut risque peuvent causer des anomalies des cellules cervicales de bas grade, des anomalies des cellules cervicales de haut grade, ou lésions précancéreuses, et des cancers ano-génitaux. Les types de HPV à haut risque sont détectés dans 99 % des cancers du col utérin.

Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin dans le monde et les types 16 et 18 représentent ensemble environ 70 % des cancers du col utérin.

Tableau 1 : Classification des HPV à tropisme muqueux selon leur potentiel oncogène au niveau du col de l'utérus

Groupes	Types d'HPV	Commentaires
1	16	Le plus carcinogène
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Preuves épidémiologiques suffisantes dans le cancer du col utérin
2A probable	68	Preuves limitées dans le cancer du col utérin
2B possible	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées
3	6, 11	Non carcinogènes

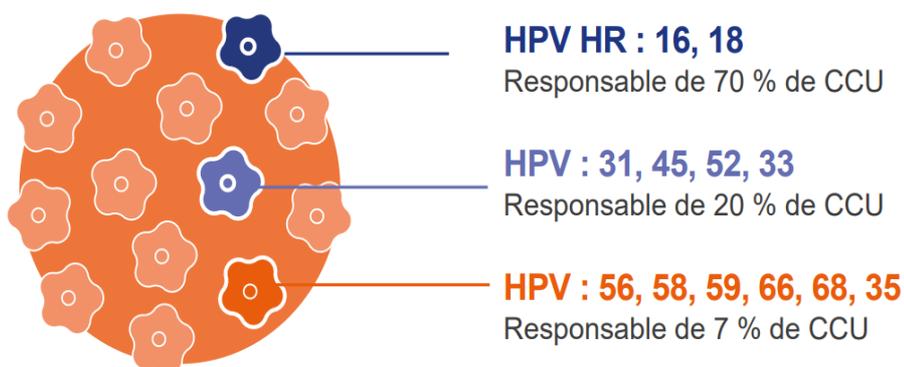


Figure 4 : HPV oncogènes au niveau du col de l'utérus.

2. La structure du virus HPV:

Les papillomavirus (HPV) sont des virus de petite taille (de 45 à 55nm de diamètre), non enveloppés. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques.

Les génomes des HPV-HR, tel celui d'HPV16, sont circulaires, comportent une région non codante LCR (Long Control Region) et 8 ORF (Open Reading Frame) ou gènes Figure (5). La LCR contient l'origine de réplication, des éléments de régulation transcriptionnelle, dont le promoteur p97 (pour HPV16), permettant l'expression des gènes précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7). L'expression des gènes L1 et L2 est régulée par la transcription à partir du promoteur tardif p670 (pour HPV16), qui permet aussi l'expression d'E1, E2, E4 et E5 (Figure 5) [11].

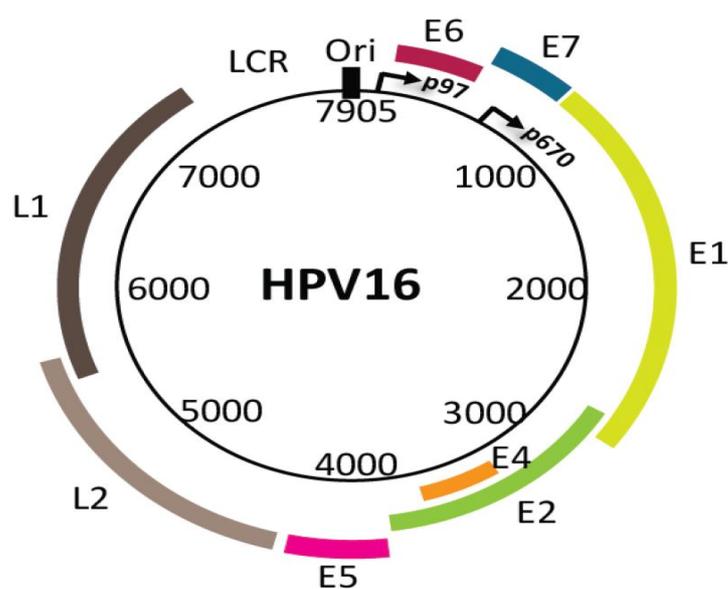


Figure 5 : Structure du génome d'HPV16 [11]

Les gènes précoces codent les protéines non-structurales qui sont essentielles à la réplication de l'ADN viral (E1 et E2), ainsi que des protéines « accessoires » permettant de contrôler/détourner le cycle de division de la cellule hôte au profit du virus (E4, E5, E6, E7). Les gènes L1 et L2 codent les protéines majeures et mineures de la capsidie respectivement. De manière intéressante, au cours du cycle viral, le génome des HPV est sous forme d'épisome extrachromosomique alors que lors de la carcinogenèse, on retrouve le plus souvent un génome linéaire et intégré à l'ADN cellulaire (Pett et Coleman, 2007).

3. Physiopathologie :

a. Les modes de transmission :

Les infections et maladies à HPV sont diverses et variées de par leurs localisations anatomiques et des types spécifiques qui leur sont associés. Les papillomavirus humains sont essentiellement transmis par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse. L'infection HPV entraînera en fonction du type viral et de la localisation de l'infection, soit une disparition spontanée du virus (clairance), soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes (verrues, verrues génitales...), soit des lésions malignes (cancer) ou potentiellement malignes (lésions pré-cancéreuses ou dysplasies). L'infection à HPV régresse dans plus de 90 % des cas avec 75 % des lésions ayant disparu à un an. En revanche, au bout de 18 mois, la probabilité que l'infection disparaisse diminue fortement. La clairance est plus longue lors d'infections à HPV oncogènes et après l'âge de 50 ans. A noter que la disparition de l'HPV survient souvent avant la disparition de la lésion.

b- Infection virale

✦ Les sites d'infection

Les HPV infectent principalement les épithéliums épidermoïdes pluristratifiés de la peau et des muqueuses, au sein desquels il peut effectuer un cycle viral productif. Le virus infecte des cellules permissives, qui ont conservé des propriétés de divisions cellulaires. Celles-ci pouvant être des cellules de la couche basale de l'épithélium épidermoïde, des cellules réserves ou souches (Figure 6). Le cycle viral complet des HPV est dépendant de la différenciation cellulaire ayant lieu au cours de la migration des cellules de la couche basale jusqu'à la couche superficielle la plus différenciée. L'expression des gènes viraux est ainsi coordonnée avec le programme de différenciation cellulaire.

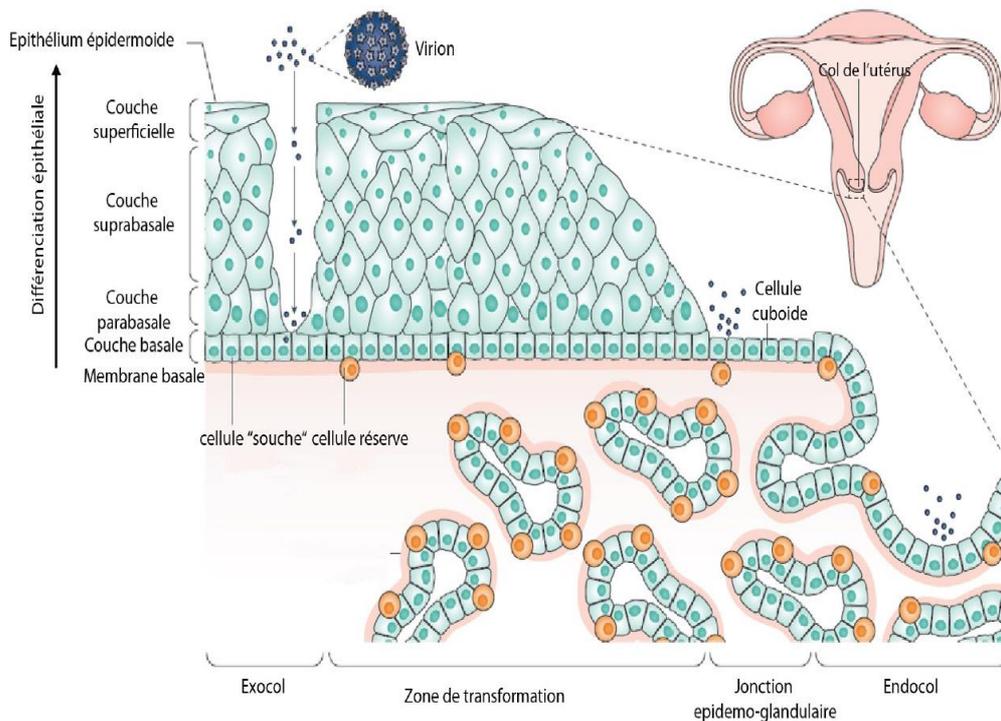


Figure 6 : L'infection par HPV et la zone de transformation. [12]

✦ Le cycle viral :

Au sein des épithéliums pluristratifiés (exocol, peau), les HPV infectent d'abord les cellules basales (cellules "souches"), les seules à effectuer la mitose permettant l'entrée dans le noyau et l'amplification du génome viral. S'en suit l'amplification du génome viral, puis la synthèse des protéines de la capsidie dans les cellules différenciées aboutissant finalement à la libération des virions lors de la desquamation des cellules apicales. Le modèle le plus étudié est celui d'HPV16 (figure 7 et 8).

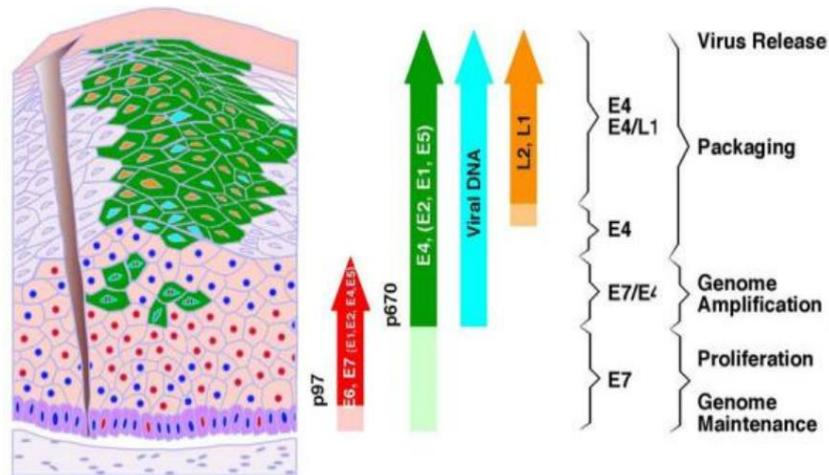


Figure 7 [13]: Expression du gène viral orchestrée dans une infection à papillomavirus productive. L'épithélium différencié est représenté schématiquement à gauche, et les marqueurs exprimés sont représentés par des flèches à droite. Suite à l'accès à la couche basale, on pense que le virus s'établit comme un épisode à faible nombre de copies. Les protéines E6 et E7 (noyaux rouges) sont exprimées à partir du promoteur précoce, P97 dans HPV-16, dans les couches épithéliales inférieures (flèche rouge). Les cercles bleus foncé représentent les noyaux de cellules non infectées ou non permissives. L'expression de la protéine E4, et vraisemblablement celle d'autres protéines (vert) dont les gènes se trouvent en aval du promoteur tardif dépendant de la différenciation (P670 dans HPV-16) (flèche verte), est déclenchée avant que l'expression de E6 et E7 ne cesse. Les cellules exprimant E4 (vert) qui expriment également E7 devraient contenir tous les produits de transcription précoces pour faciliter l'amplification du génome. L'expression des protéines de la capside du virus (L1 et L2) (flèche orange) suit l'achèvement de l'amplification du génome et se produit dans un sous-ensemble de cellules qui expriment E4. Le stade précis du cycle de vie du virus pris en charge à un moment donné ressort de la combinaison de marqueurs exprimés.

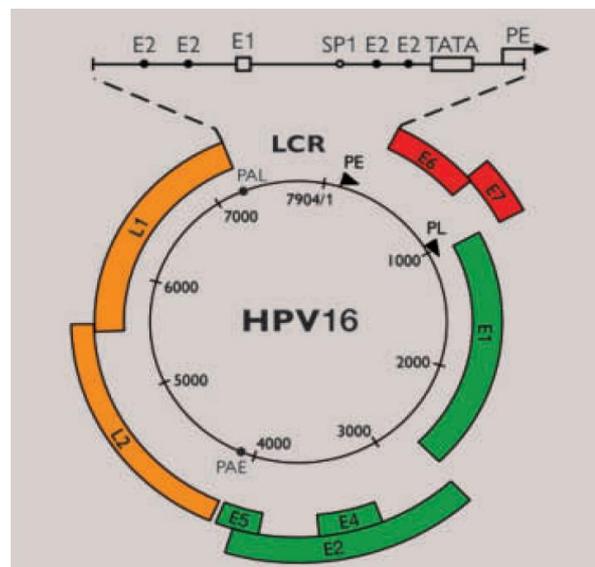


Figure 8 : L'organisation génomique de l'HPV16 est typique des alpha-papillomavirus à haut risque (dont HPV18), et comprend une région de contrôle longue (LCR) et huit gènes nécessaires aux différentes étapes du cycle de vie des virus. Ces gènes codent pour un plus grand nombre de produits géniques résultant de l'épissage de l'ARNm. La LCR contient des sites de liaison pour les facteurs de transcription cellulaire ainsi que pour les protéines virales E1 et E2 qui contrôlent la répllication et l'expression des gènes. [14]

4. Processus de carcinogenèse au niveau du col de l'utérus

Le développement du cancer du col de l'utérus suite à l'infection par les HPV-HR est un processus pouvant durer de 10 à 20 ans. C'est la persistance de l'infection par des HPV-HR qui induit l'apparition de lésions précancéreuses, lesquelles peuvent être éliminées ou évoluer en lésions cancéreuses (Figure 9). Le pic de prévalence de l'infection par les HPV au niveau du col utérin, se situe vers l'âge de 20 ans et diminue au cours des années suivantes, suite à leur élimination par le système immunitaire. Quant aux infections ayant persisté, elles peuvent conduire au développement de lésions précancéreuses, apparaissant quelques années après l'infection (Figure 9). Ces lésions précancéreuses peuvent soit régresser spontanément, rétablissant l'homéostasie de l'épithélium du col-utérin, soit évoluer en cancer invasif (Tableau 2).

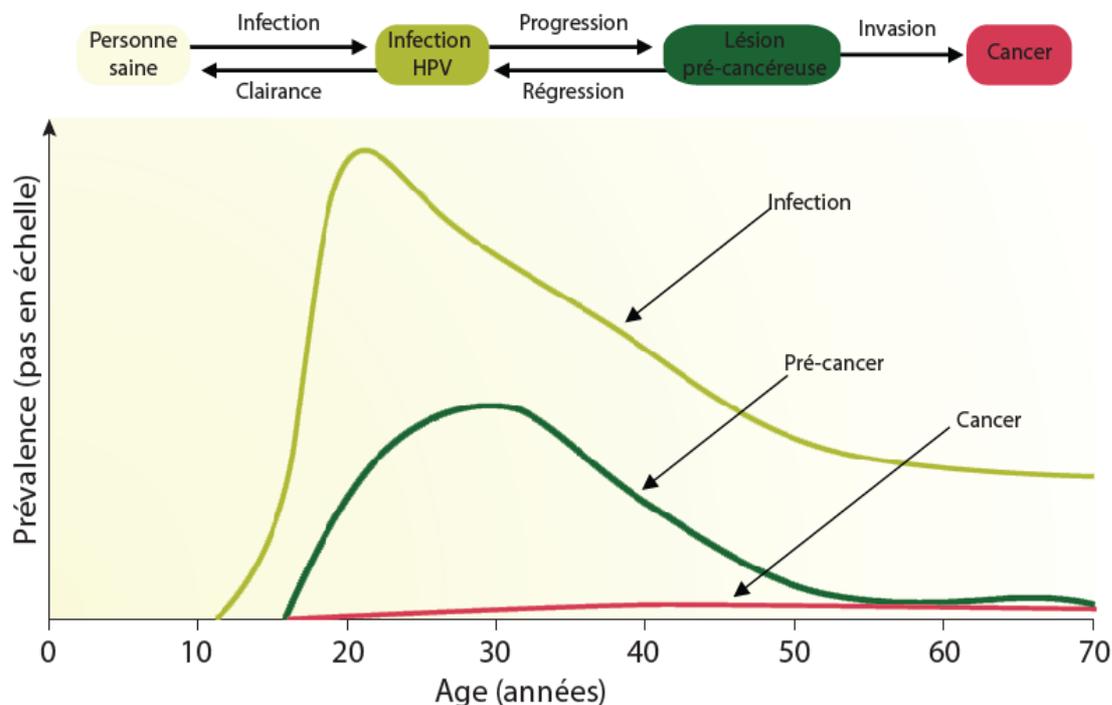


Figure 9 : Prévalence des lésions du col de l'utérus induites par les HPV-HR. [12]

Tableau 2 : Progression ou régression des lésions précancéreuses [15]

Grade de CIN	Régression	Persistance	Progression vers CIN 3	Progression vers cancer infiltrant
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

a. Les lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses induites par les HPV présentent différentes gravités et ont des risques distincts d'évolution en cancer. Au niveau histologique, on distingue les lésions néoplasiques intra-épithéliales de grade 1 (CIN1, Cervical Intraepithelial Neoplasia I), CIN2 et CIN3 correspondant à l'atteinte d'un, deux et trois tiers de la hauteur de l'épithélium malpighien du col de l'utérus respectivement (Figure 10). Le stade CIN1 correspondant au grade cytoologique de lésion intra épithéliale de bas grade LSIL (Low grade Squamous Intra-epithelial Lesion), traduit la présence d'une infection productive dont les cellules superficielles subissent une différenciation. Ces lésions pouvant être causées par l'infection par un HPV-HR ou -BR, ont un faible risque d'évoluer en cancer, mais peuvent évoluer vers les stades CIN2 et CIN3/CIS (Cancer in situ). Correspondant à des lésions de haut grade HSIL (High grade Squamous Intra-epithelial Lesion) au niveau cytoologique, les lésions CIN2/3 sont caractérisées par des altérations de plus en plus importantes de la morphologie cellulaire et de l'organisation tissulaire sur les 2/3 (CIN2) ou toute la hauteur (CIN3/CIS) de l'épithélium. (Figure 10) Ces lésions sont principalement liées à des infections par les HPV-HR. En outre, les lésions CIN2/3 se distinguent par un cycle viral abortif, sans production de virion et sont appelées infections transformantes.

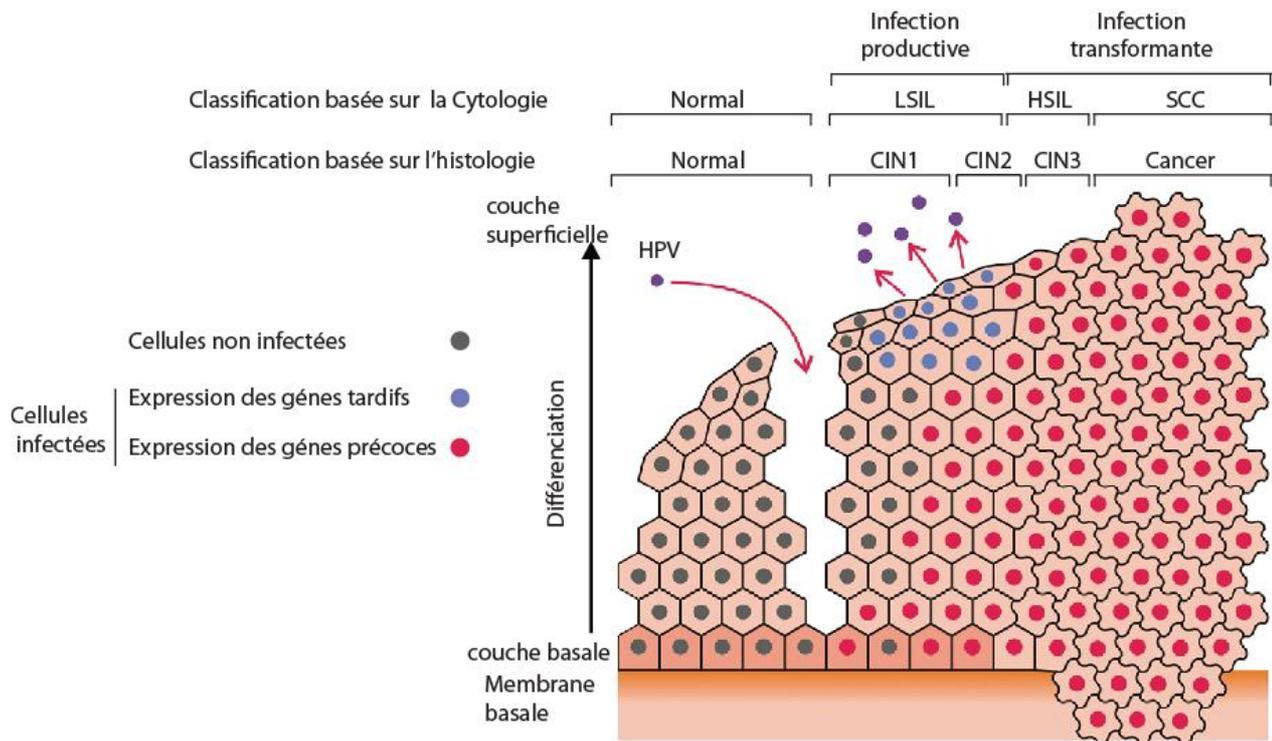


Figure 10. Lésions précancéreuses et cancéreuses induites par les HPV au niveau du col de l'utérus. [16]

b. Progression de la carcinogénèse

Les lésions précancéreuses CIN2/3 ont environ 30-40% de probabilité d'évoluer en cancer (Figure 11). La persistance et la progression des lésions précancéreuses sont principalement entretenues et dirigées par une expression accrue des oncoprotéines virales E6 et E7, qui stimulent la prolifération cellulaire, inhibent la différenciation et engendrent une instabilité favorisant l'apparition d'anomalies génomiques promouvant la transformation tumorale. D'ailleurs, l'apparition de ces anomalies corrèle avec le développement du cancer du col de l'utérus. Cela favorise aussi l'intégration du génome viral dans celui des cellules hôtes, qui est progressive tout le long de la carcinogénèse. Celle-ci est de fait accompagnée par une perte des épisomes (Figure 11).

L'intégration du génome viral conduit dans la majorité des cas à une perte de l'ORF codant E2, un répresseur de l'expression des gènes E6 et E7. L'augmentation de

l'expression d'E6 et E7 qui en résulte, favorise l'immortalisation et la transformation cellulaire (Figure 11).

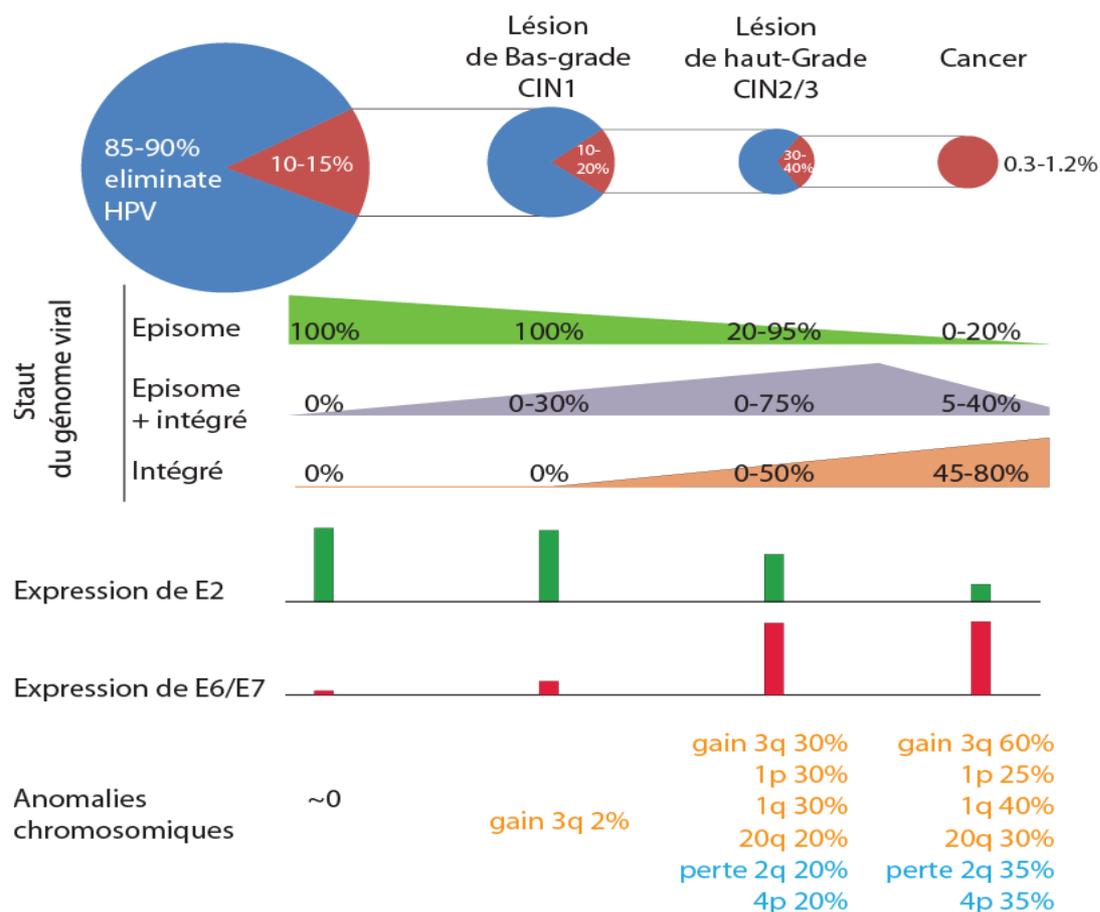


Figure 11. Progression de la carcinogenèse du col de l'utérus et principaux évènements moléculaires associés. [17]

Le tableau ci-après résume les concordances entre la classification de Bethesda et la classification de l'OMS.

Tableau 3 : Concordances entre la classification de Bethesda et la classification

	OMS.	
	OMS	Bethesda
Condylome sans dysplasie		LSIL
Lésion intra-épithéliale de bas grade	CIN 1	LSIL
Lésion intra-épithéliale de haut grade	CIN 2	HSIL
	CIN 3	HSIL
Carcinome in situ	CIS	HSIL

c. Rôle des protéines E7 et E6 dans la carcinogénèse :

✦ Rôle de la protéine E7 des HPV-HR

La protéine E7 est constituée de 98 AA (acides aminés) et présente une localisation nucléaire, nucléolaire et cytoplasmique [18]. Elle comporte trois domaines conservés lui conférant ses caractéristiques fonctionnelles (Figure 12). Deux régions CR1 et CR2 (Conserved Region), situées sur la partie N-ter (amino-terminale) sont nommées ainsi par rapport à leur similarité aux domaines correspondants dans la protéine E1A des adénovirus. Sur la partie C-ter (carboxy-terminale) se trouve un domaine de liaison au zinc, constitué de 2 motifs C-x-x-C (C, Cystéine ; x, acide aminé) et la séquence d'export nucléaire. La séquence de localisation nucléaire n'a pas encore été identifiée.

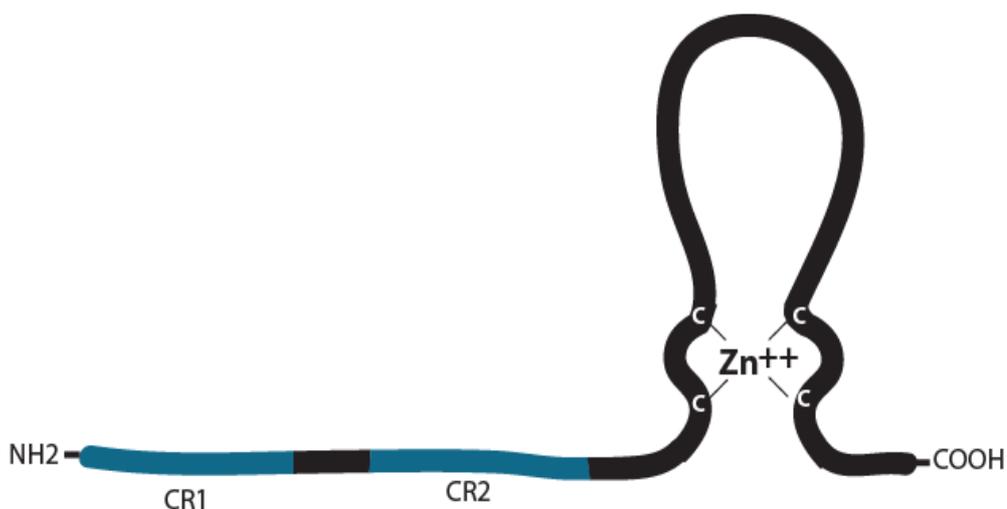


Figure 12. La protéine E7 des HPV-HR.

La protéine E7 ne possédant pas d'activité enzymatique, ni de capacité de liaison à l'ADN, elle agit via son interaction avec des partenaires cellulaires dont elle module les activités (Figure 13). Ses domaines CR1 et CR2, désordonnés sur le plan structural, lui confèrent la capacité de se lier avec de très nombreux facteurs cellulaires.

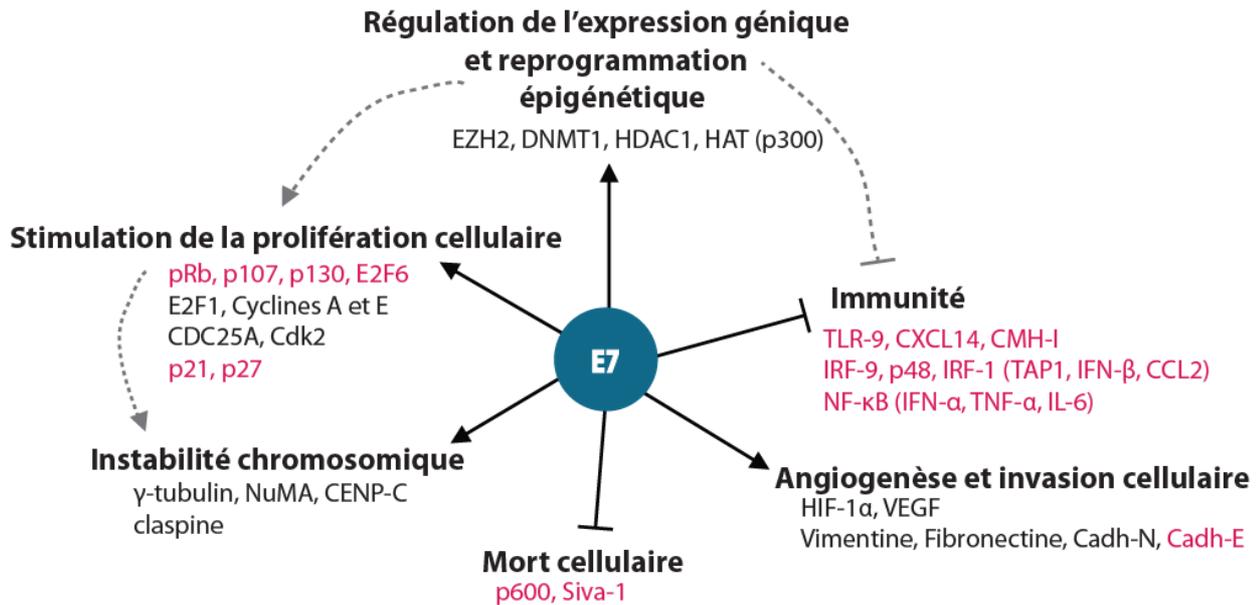


Figure 13. Rôle de la protéine E7 des HPV-HR. [19]

✦ Rôle de la protéine E6 des HPV-HR

La protéine E6 est une protéine composée d'environ 150 AA et comprend plusieurs motifs fonctionnels bien conservés au sein des HPV [20]. Elle présente une localisation majoritairement nucléaire et possède 3 séquences NLS (Nuclear Localisation Signal). E6 comprend deux domaines de liaison au zinc (Zinc Domain, ZD) situés sur les parties N- (ZD1) et C-terminales (ZD2) (Figure 12). ZD1 et ZD2 permettent la liaison au motif LxxLL (L, Leucine ; x, acide aminé) présent notamment chez le partenaire cellulaire d'E6, E6AP (E6 Associated Protein). Enfin, un motif PBM (PDZ Binding Motif), situé sur la partie C-ter et présent uniquement dans les protéines E6 des HPV-HR, assure la liaison aux protéines à domaines PDZ (PSD-95/DLG/ZO-1 domain) (Figure 14).

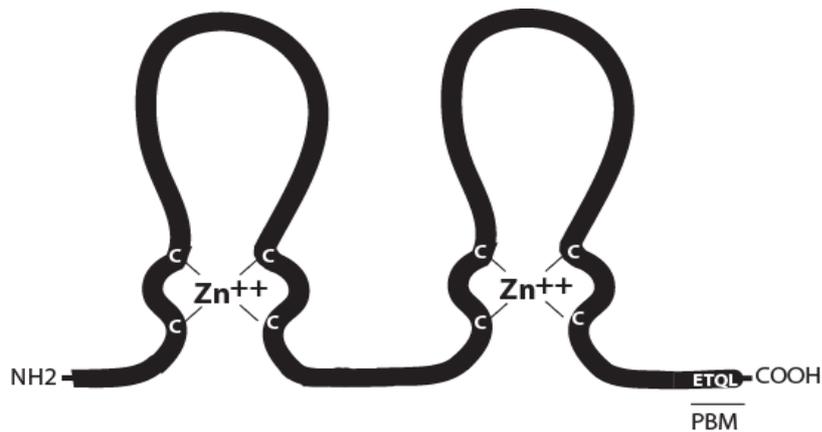


Figure 14. La protéine E6 d'HPV16.

Ces différents domaines permettent l'interaction d'E6 avec plusieurs facteurs cellulaires affectant notamment la division, la différenciation et la mort cellulaire (Figure 15).

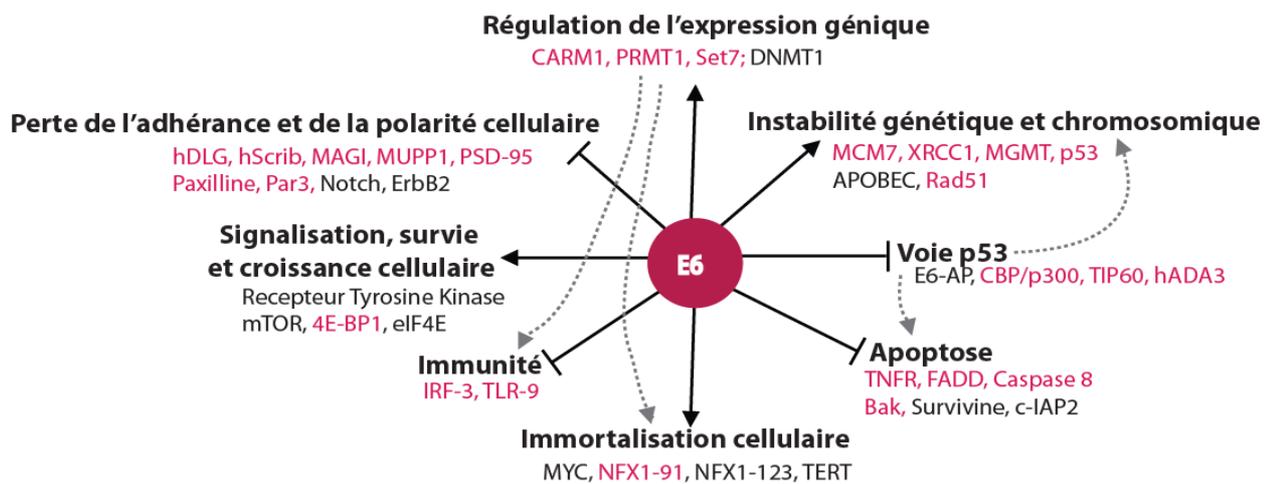


Figure 15. Rôle de l'oncoprotéine E6 HPV-HR.

d. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus

Les cancers du col de l'utérus (et les autres cancers liés aux HPV) sont traités par chirurgie et/ou par radio- et chimiothérapies et ce, selon la taille de la tumeur et sa localisation. Leur lien de causalité avec les HPV-HR et le temps d'apparition du cancer (précédé de lésions précancéreuses) implique que le cancer du col de l'utérus fasse l'objet de stratégies de prévention primaire basée sur la vaccination et de prévention secondaire par FCU (Frottis Cervico-Utérin) pour dépister d'éventuelles lésions précancéreuses.

V. MOYENS DE DEPISTAGE :

Les programmes de dépistage de l'HPV sont différents selon les pays et leur stratégie pharmaco-économique. Le dépistage se base sur l'inspection visuelle, le frottis cervico-vaginal, et le typage HPV. Chaque pays choisit son programme de dépistage, en utilisant une ou plusieurs techniques.

1. Inspection visuelle à l'acide acétique

Au Maroc, depuis 2010, la méthode utilisée pour le dépistage de l'HPV est l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA). Ce test est effectué par un professionnel de santé formé au niveau des établissements de soins de santé et des centres de références. Cette technique est d'implémentation simple, rapide et peu coûteuse conférant une sensibilité et une valeur prédictive négatives respectivement de 88 % et 83 %. L'IVA offre également la possibilité de traiter les patientes en une seule consultation. Néanmoins, elle est peu spécifique et opérateur dépendant avec limitation de sensibilité chez les femmes âgées. [21]

2. Frottis cervico-vaginal:

2.1. Définition :

Le test de Papanicolaou est un test cytologique dont l'objectif est de détecter des cellules cervicales anormales. La procédure consiste à prélever avec précaution des cellules du col de l'utérus, et à étaler et fixer ces cellules sur une lame de verre. Les lames sont ensuite envoyées à un laboratoire de cytologie et lues par un cytologiste ou un cytotechnicien diplômé qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie. [22]

La détection de la présence des cellules anormales au microscope impose une bonne qualité du prélèvement ce qui permet d'éviter le problème des faux négatifs :

- Le frottis doit être réalisé 48h après un rapport sexuel

- Le frottis ne peut pas être réalisé pendant les règles ou en cas de saignement ; idéalement en milieu de cycle.
- En dehors de toute toilette intime.
- Il est déconseillé de faire le frottis si la patiente présente une vaginite.

2.2. Indications

Chez toutes les femmes âgées de 21 à 65 ans dans le cadre d'un dépistage systématique.

Pour les femmes âgées de 21 à 30 ans, le test de Papanicolaou est effectué tous les trois ans.

Pour les femmes de 30 à 65 ans, le co-testing du cancer du col de l'utérus (test PAP et test HPV) est effectué tous les cinq ans ou uniquement le test PAP tous les trois ans.

Le dépistage sera arrêté à l'âge de 65 ans, à condition qu'il y ait un résultat négatif antérieur adéquat (trois résultats négatifs consécutifs de la cytologie ou deux résultats négatifs consécutifs du co-testing) au cours des dix dernières années, que le résultat du test le plus récent ait été obtenu au cours des cinq dernières années et qu'il n'y ait pas eu d'antécédents de CIN 2 ou plus au cours des vingt dernières années.

Les femmes ayant subi une hystérectomie (pour des conditions bénignes avec ablation du col de l'utérus) ne doivent pas avoir d'antécédents de CIN 2 ou plus au cours des vingt dernières années.

Les femmes symptomatiques suspectées de cancer du col de l'utérus (par exemple, celles qui présentent des saignements post-coïtaux, des pertes vaginales anormales, etc.).

2.3. Outils nécessaires pour le prélèvement :

- Bonne source d'éclairage
- Table gynécologique
- Spéculums (tailles variables)
- Milieu de conservation

2.4. Technique de prélèvement:

Le prélèvement est réalisé au niveau de la jonction de la muqueuse glandulaire de l'endocol et de la muqueuse malpighienne de l'exocol (figure 16).

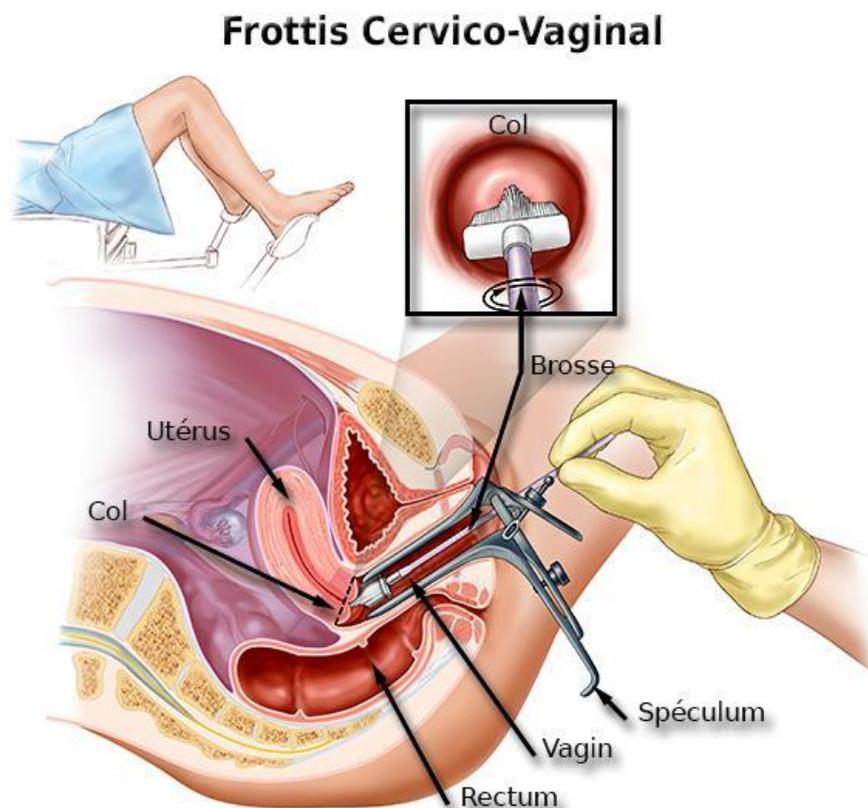


Figure 16 : Technique de réalisation du FCV

La localisation de la zone de jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, le traumatisme provoqué par l'accouchement et l'utilisation ou non d'une contraception orale.

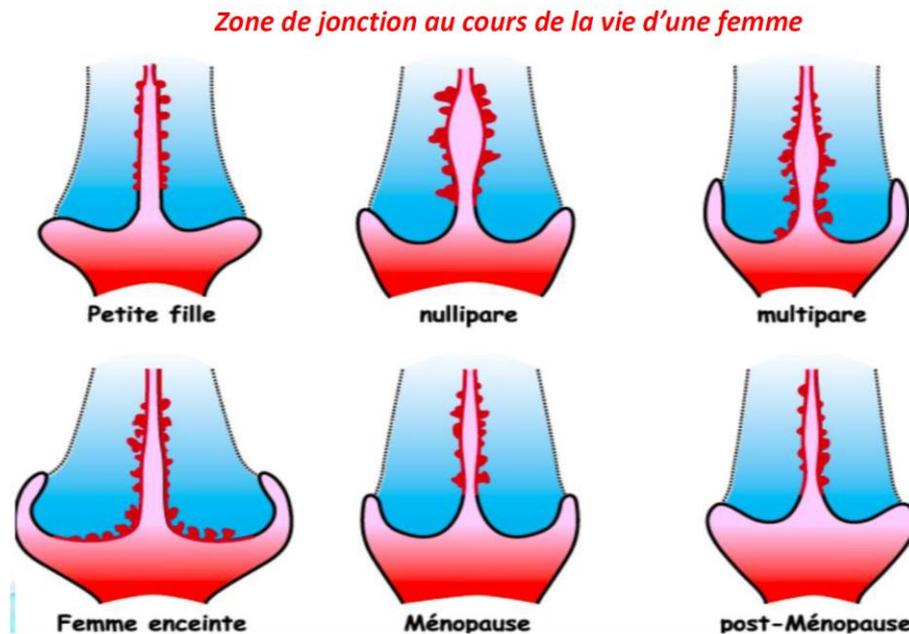


Figure 17 : Localisation de la jonction pavimento-cylindrique (JPC) et de la zone de remaniement [23]

Deux techniques de frottis existent :

- ✓ Le frottis conventionnel consiste sur un étalement un étalement rapide sur des lames suivis d'une fixation immédiate pour éviter le dessèchement, le plus souvent on utilise l'alcool sous forme liquide ou d'aérosol avec une distance de 30 cm de la lame pour ne pas chasser les cellules ou les léser. La durée de fixation est 15 min.
- ✓ Le frottis en milieu liquide consiste à mettre la brosse immédiatement dans un flacon qui contient un fixateur. Une centrifugation sera ensuite réalisée
- ✓ Le milieu liquide est recommandé car il permet de réaliser sur le même prélèvement l'examen cytologique et le test HPV.

2.5. Limites du FCV :

- ✦ D'un point de vue technique :
 - La lésion peut ne pas être échantillonnée.

- La préservation des cellules peut être sous-optimale ou les cellules anormales peuvent demeurer collées à la spatule (cytobrosse ou balai endocervical dans certains cas) plutôt que d'être transférées sur la lame ou dans le flacon.
- ✦ L'interprétation des lames est observateur- dépendante.
- ✦ La cytologie est moins sensible pour la détection des lésions glandulaires pré-invasives et invasives qu'elle ne l'est pour la détection des lésions de cellules malpighiennes.

1. Testing HPV :

4.1. Définition :

Le test HPV détecte la présence d'acide nucléique (ADN ou ARNm) de l'HPV dans les cellules ou sécrétions prélevées au niveau cervical. Le test était originalement utilisé pour aider au diagnostic de résultats cytologiques incertains. Il vise l'identification de génotypes viraux à haut risque (aussi appelés oncogéniques), permettant ainsi d'identifier les femmes qui sont plus susceptibles de subir des modifications précancéreuses et qui sont plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus.

4.2. Différents Tests HPV disponible :

Les différents tests HPV disponibles sont caractérisés par [24]:

✦ Les techniques de détection

Les papillomavirus peuvent être détectés de façon :

- combinée sans précision du (ou des) génotype(s) à haut risque présent(s) en utilisant des tests génériques ;
- combinée pour les principaux HPV-HR avec une identification spécifique des HPV 16, 18 et parfois 45 (il s'agit de trousse dites de génotypage partiel/ciblé);

- Spécifique, on parle alors de génotypage complet. Dans ce dernier cas, le nombre de génotypes identifiés est variable d'une trousse à l'autre.

✦ La nature de la cible recherchée

Les tests HPV peuvent cibler l'ADN viral (c'est-à-dire le génome du virus), ou les ARN messagers (ARNm) codant les protéines virales (expression des protéines oncogènes HPV E6 et E7 par exemple).

✦ Leur méthode de détection/amplification/révélation

Plusieurs types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins existent (figure 18 → figure 22), tableau 4:

- L'hybridation en phase liquide (amplification de signal) ;
- L'amplification de la cible ou Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) :
 - ✓ L'amplification génique ou Polymerase Chain Reaction (PCR), permettant d'amplifier une séquence spécifique d'ADN (l'amplicon) encadrée par des amorces nucléotidiques spécifiques,
 - ✓ L'amplification d'une séquence d'ARN par Transcription-mediated amplification (TMA), en particulier l'ARNm des protéines oncogènes E6 et E7,
 - ✓ L'amplification d'une séquence d'ARN par Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA),
 - ✓ Des techniques permettant la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné de HPV, et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale au cours du temps ont également été développées.

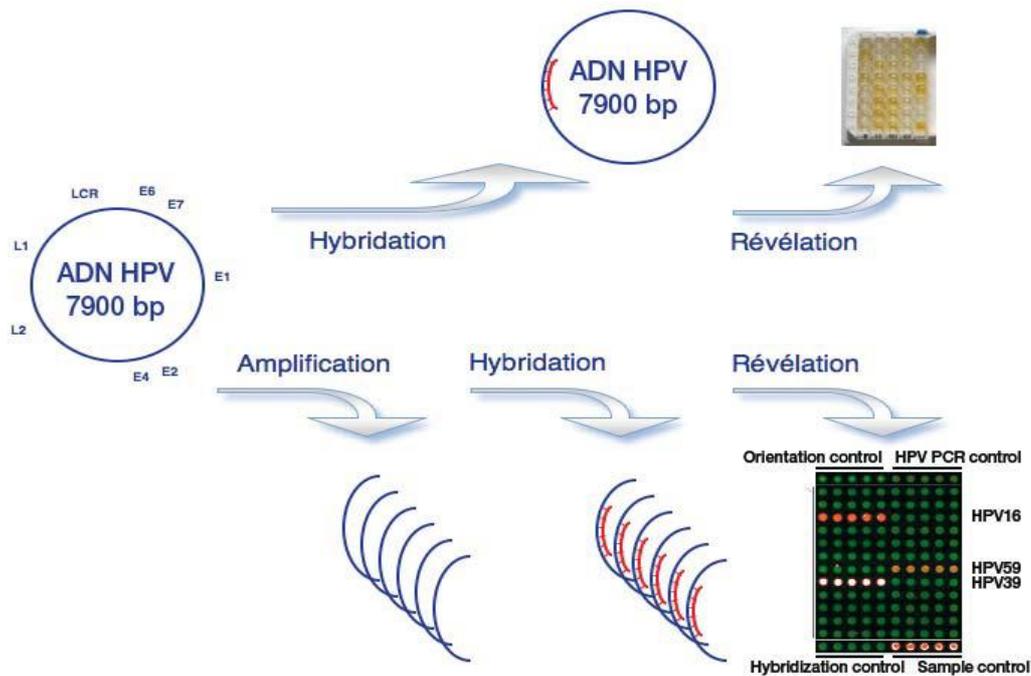


Figure 18 : Représentation schématique des différentes étapes des techniques de détection et de génotypage des HPV, Réalisées en 3 temps (extraction, hybridation, révélation) ou 4 temps (extraction, amplification, hybridation, révélation).

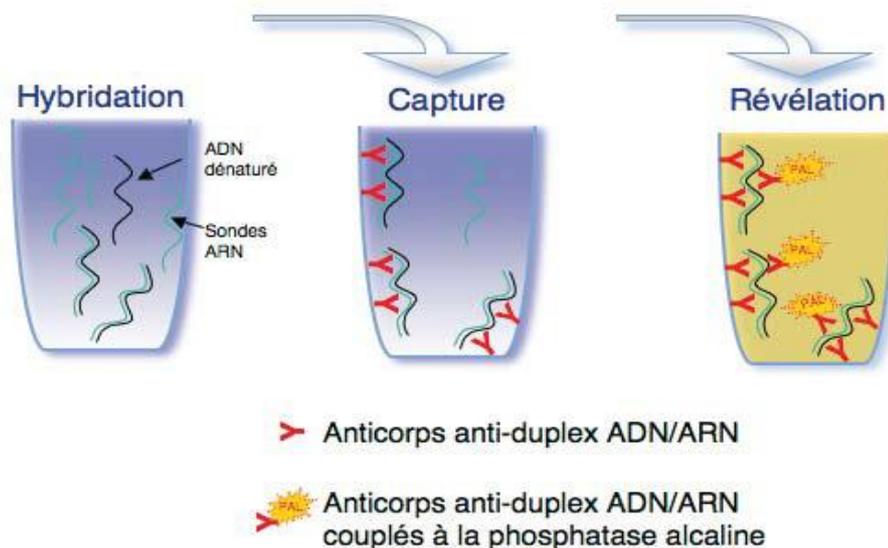


Figure 19 : Hybridation en phase liquide : L'ADN extrait dénaturé est hybridé avec les sondes ARN, puis capturé sur le puits par des anticorps anti-hybride ADN/ARN et révélé

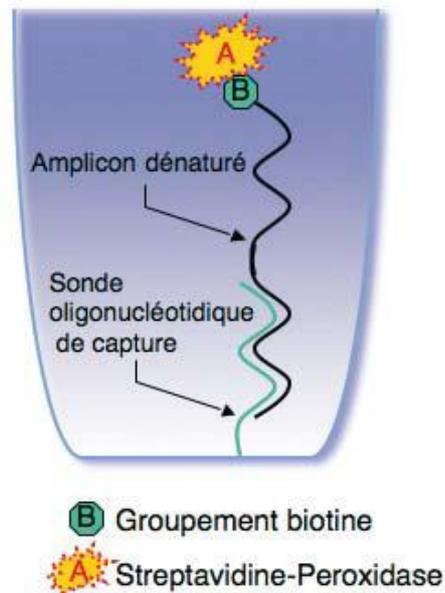


Figure 20 Détection immunoenzymatique des amplicons HPV : L'ADN extrait dénaturé est capturé sur le puits par des sondes oligonucléotidiques puis révélé.

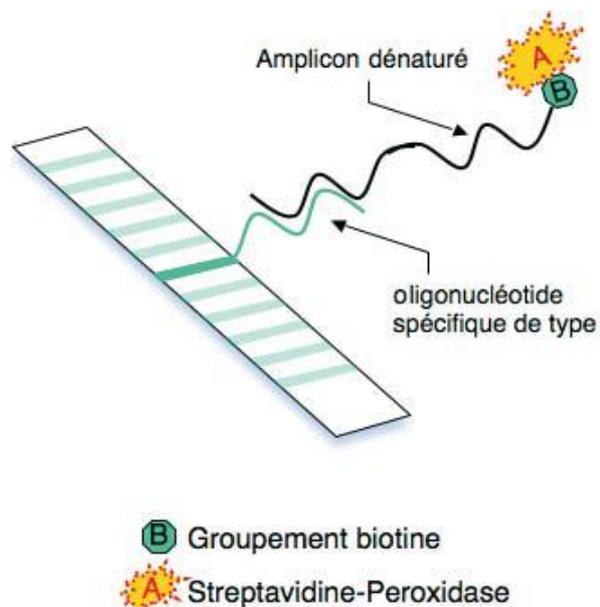


Figure 21 Génotypage par reverse dot-blot. Les amplicons sont hybridés sur la bandelette formant des hybrides amplicon - oligonucléotide spécifique d'un type d'HPV puis sont révélés par réaction colorimétrique.

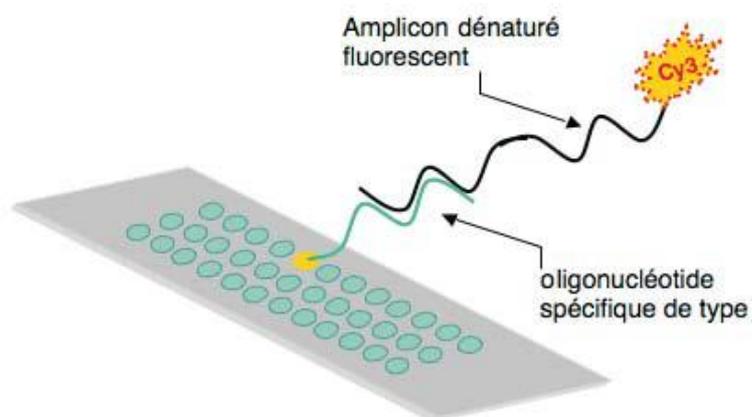


Figure 22: Génotypage par puce à ADN : Les amplicons sont hybridés sur la lame formant des hybrides amplicon- oligonucléotide spécifique d'un type d'HPV puis sont visualisés par le scanner à fluorescence.

✦ **La présence d'un contrôle cellulaire interne**

Ce témoin cellulaire permet de vérifier que le prélèvement contient bien des cellules humaines, dans le cas contraire la qualité du prélèvement est remise en cause.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des tests HPV à ADN et ARN.

Tests HPV	ADN	ARN
Format de détection	Combiné ou spécifique	Combiné
Cible	ADN viral	ARNm codant pour les protéines oncogènes E6 E7

Tests HPV	ADN	ARN
Méthodes de détection	Amplification de signal ; <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	<i>Transcription-mediated amplification (TMA)</i> ; <i>Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)</i> hybridation /cytométrie de flux
Contrôle cellulaire	Parfois	Non

4.3. Le milieu de transport :

Le milieu de conservation est différent selon le type d'hpv (Tableau 5) :

Tableau 5 : Comparaison des modalités de transport/conservation des prélèvements cliniciens pour tests HPV à ARN et ADN.

Tests HPV	ADN	ARN
Milieus de cytologie liquide	<i>PreservCyt, SurePath</i>	<i>PreservCyt, SurePath</i>
Autres milieux de transport (secs)		<i>APTIMA SCT (APTIMA Specimen Collection and Transportation kit)</i>
Durée de conservation et température	De 30 jours à 6 mois selon les troussees	Pour <i>PreservCyt</i> : 30 jours de 2°C à 30°C. Après transfert dans un tube de transfert <i>APTIMA</i> : 60 jours de 2°C à 30°C, 24 mois de - 20°C à -70°C

4.4. Critères de qualité requis pour les tests HPV

Dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et du CCU, les tests de détection des HPV doivent présenter une excellente sensibilité clinique de façon à pouvoir identifier le plus de patientes présentant une lésion précancéreuse ou cancéreuse et d'éviter les faux-négatifs. Le corollaire d'une forte sensibilité clinique est une excellente valeur prédictive négative qui permet de rassurer les patientes qui présentent un test négatif et, le cas échéant, d'augmenter l'intervalle du dépistage entre deux tests HPV. Une bonne spécificité clinique est également requise pour éviter les investigations cliniques ultérieures inutiles et les coûts induits. Les tests de dépistage doivent permettre, grâce à la meilleure balance sensibilité clinique/spécificité clinique, d'identifier les infections associées à un risque de lésions prévalentes ou incidentes. **Les critères de Meijer [25], définis en 2009 pour les tests HPV à ADN**, définissent les performances cliniques minimales d'un test HPV ADN utilisable dans le cadre du dépistage des lésions (pré-) cancéreuses du col de l'utérus et les méthodes pour évaluer. Ces performances

cliniques minimales sont définies par rapport à un test HPV à ADN validé, le test *Hybrid Capture 2 (HC2)*, et sont les suivantes :

- Une sensibilité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 90 % de celle du test *HC2* qui atteint 94,6 à 97,7 % en fonction des études. L'évaluation de la sensibilité doit porter sur l'analyse d'au moins 60 prélèvements déjà typés par un test validé et associés à un diagnostic histologique de CIN 2+ ;

- Une spécificité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 98 % de celle du test *HC2* qui atteint 90,7 à 94,1 % en fonction des études et des populations. L'évaluation de la spécificité doit porter sur 800 prélèvements déjà typés par un test validé et ne présentant pas de diagnostic histologique de CIN 2+ ;

- Une évaluation de la reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être menée sur 500 prélèvements dont un tiers doit avoir été testé.

Il n'existe à ce jour pas encore de recommandations similaires éditées pour le test HPV à ARN.

Tableau 6 : Comparaison des critères de qualité requis pour les tests HPV à ADN et ARN [26]

Tests HPV	ADN	ARN
Sensibilité	Sensibilité relative pour la détection de CIN2+ > 90 % (<i>i.e.</i> par rapport à celle d'un test HPV à ADN validé, <i>HC2</i>). La mesure doit être faite sur un minimum de 60 prélèvements CIN2+ histologique, issus d'une population de dépistage.	Non défini
Spécificité	Spécificité relative pour la détection de CIN2+ > 98 % (<i>i.e.</i> par rapport à celle d'un test HPV à ADN validé, <i>HC2</i>). La mesure doit être faite sur un minimum de 800 prélèvements non CIN2+ issus d'une population de dépistage.	Non défini
Reproductibilité	Kappa > 0,5. La reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être évaluée sur 500 prélèvements dont 30 % de positifs.	Non défini

VI. CLASSIFICATION BETHESDA 2014

Le système Bethesda a été conçu pour aborder un problème bien connu de variabilité de nomenclature dans les comptes rendus des frottis cervico-utérins. Différents laboratoires ont utilisé une multiplicité de termes. Le premier atelier Bethesda, habilement présidé par le Dr Robert Kurman en 1988, a eu pour but de trouver une terminologie commune. En 2 jours, les principes fondamentaux suivants ont émergé et qui ont guidé le système Bethesda depuis ce jour jusqu'à aujourd'hui [27] :

1. La terminologie utilisée par le laboratoire doit communiquer de façon appropriée les informations pertinentes pour le clinicien.

2. La terminologie doit être cohérente d'un laboratoire à l'autre et raisonnablement reproductible dans la pratique mais en même temps suffisamment flexible pour être adapté à une grande variété de laboratoires et de contextes géographiques.

3. La terminologie doit être continuellement mise à jour pour refléter la compréhension la plus actuelle de la patho-biologie des néoplasies cervicales et intégrer les avancées pratique de laboratoire.

Avec ces principes à l'esprit, les participants à l'atelier ont développé une terminologie basée sur la pathobiologie sous-jacente des changements morphologiques des anomalies épithéliales.

1-Type du prélèvement: frottis conventionnel ou frottis en milieu liquide

2- Qualité du prélèvement:

✓ Satisfaisant / Non satisfaisant (préciser la raison)

✓ Echantillon rejeté non techniqué (préciser la raison)

✓ Echantillon techniqué et interprété mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales à cause de.. (préciser la raison)

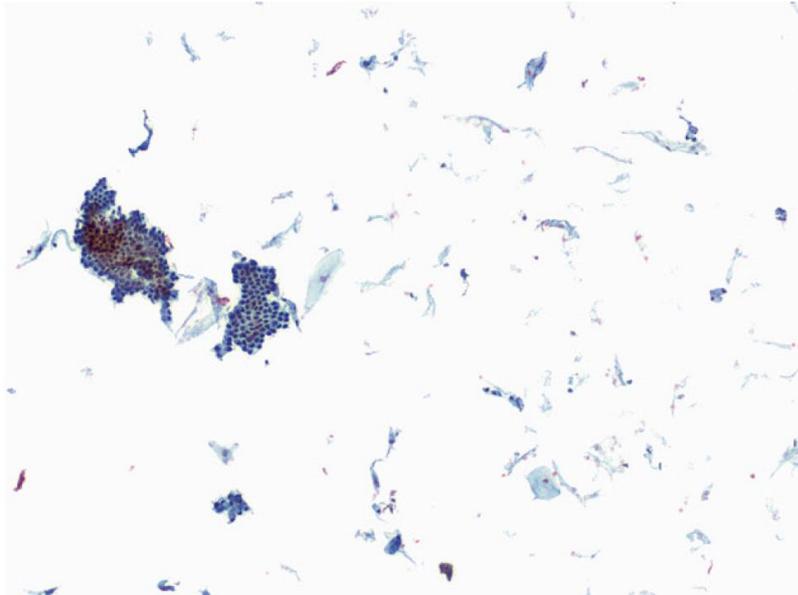


Figure 23 : Exemple d'un frottis non satisfaisant en raison de la paucité des cellules malpighiennes (milieu liquide, Thrinpep x10)¹

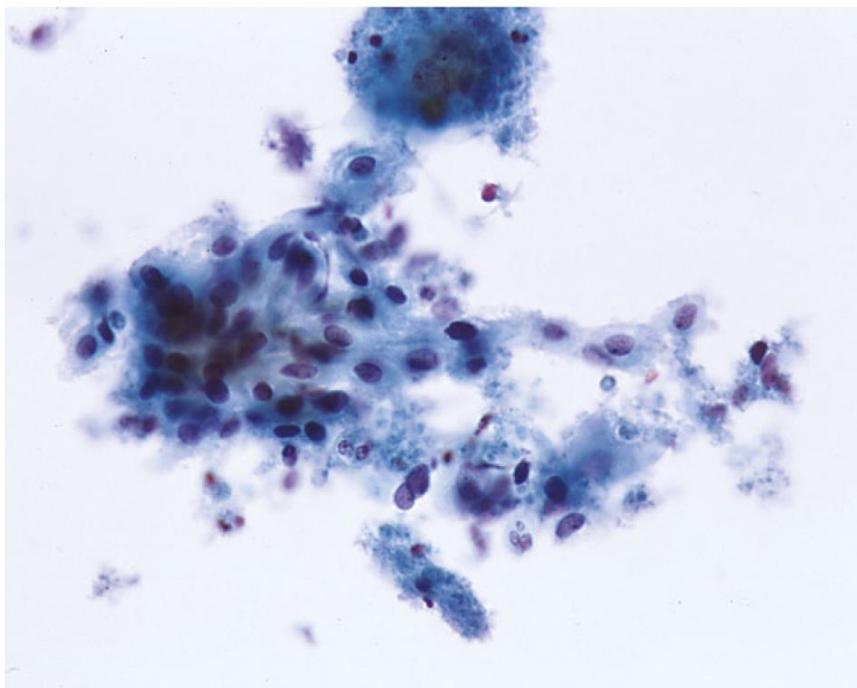


Figure 24 : Exemple d'un frottis satisfaisant mais atrophique (milieu liquide; Thrinpep x10)¹

3. Classification générale (optionnelle)

- ✓ Absence de lésion intraépithéliale ou maligne

- ✓ Autres: voir interprétation / Résultats (exemple: présence de cellules endométriales chez une femme de 45 ans ou plus)

4. Interprétation/ Résultats:

- **Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne ou Absence de lésion intra-épithéliale ou maligne**

Préciser s'il y a lieu :

La présence de micro-organismes (Trichomonas vaginalis; éléments mycéliens évoquant un candida; vaginose bactérienne; Actinomyces; Herpès) ;

La présence d'autres modifications non néoplasiques: modifications réactionnelles (inflammation; irradiation; dispositif intra-utérin; cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie; atrophie).

- **Anomalies des cellules malpighiennes**

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC): de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes / dysplasie légère / CIN I. (Figure 25)

Elle présente des spécificités nucléaires (Figure 26)

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS / CIN II et CIN III (Figures 28,29).
- Carcinome malpighien.

- **Anomalies des cellules glandulaires**

- Atypies des cellules glandulaires (AGC): endocervicales, endométriales ou sans autre précision.
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie: endocervicales ou sans autre précision.

- Adénocarcinome endocervical in situ (AIS). Adénocarcinome (endocervical, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision).

- Autres

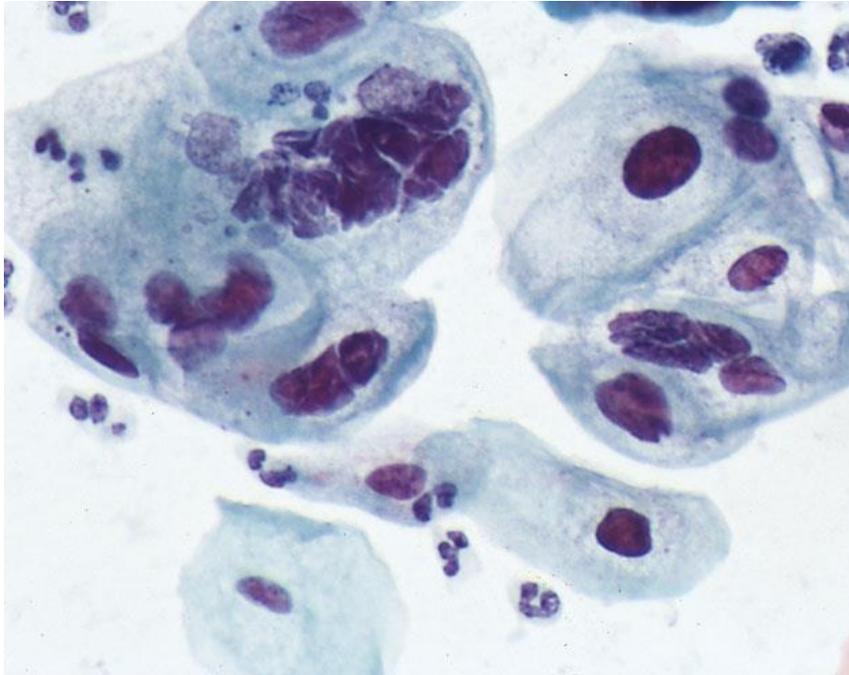


Figure 25 : LSIL (LBP , ThinPrep). Femme de 32 ans jour 15, FCV de dépistage [27]

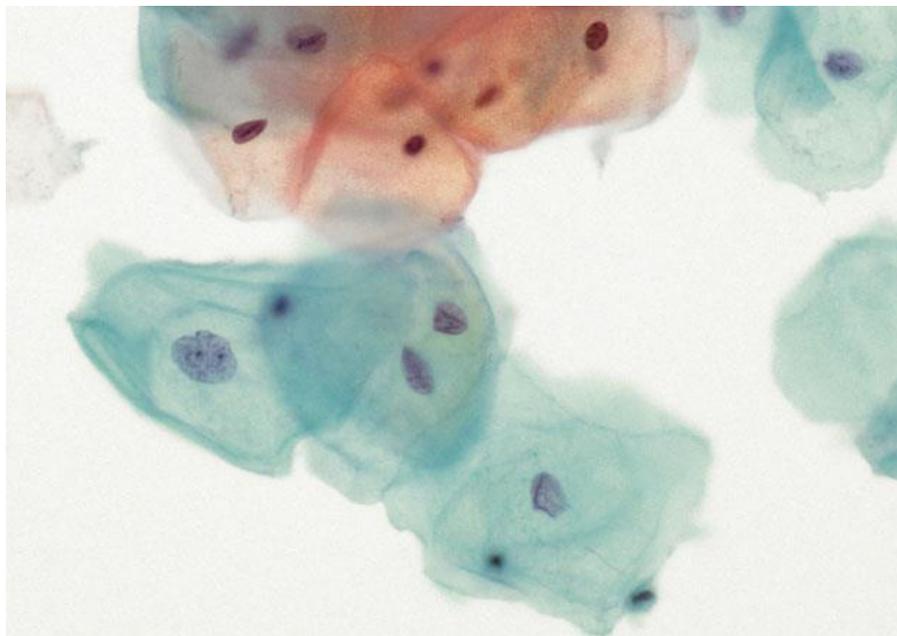


Figure 26 : ASC-US (Milieu liquide, ThinPrep). Femme de 32 ans. Cellules malpighiennes intermédiaires atypiques avec un noyau 2-3 × la surface d'un noyau de cellule squameuse intermédiaire normale et une légère irrégularité du contour nucléaire. Cette cellule isolée présente certaines caractéristiques évocatrices d'une infection par l'HPV. (le typage HPV était positif et la biopsie de suivi a révélé LSIL CIN1) [27]

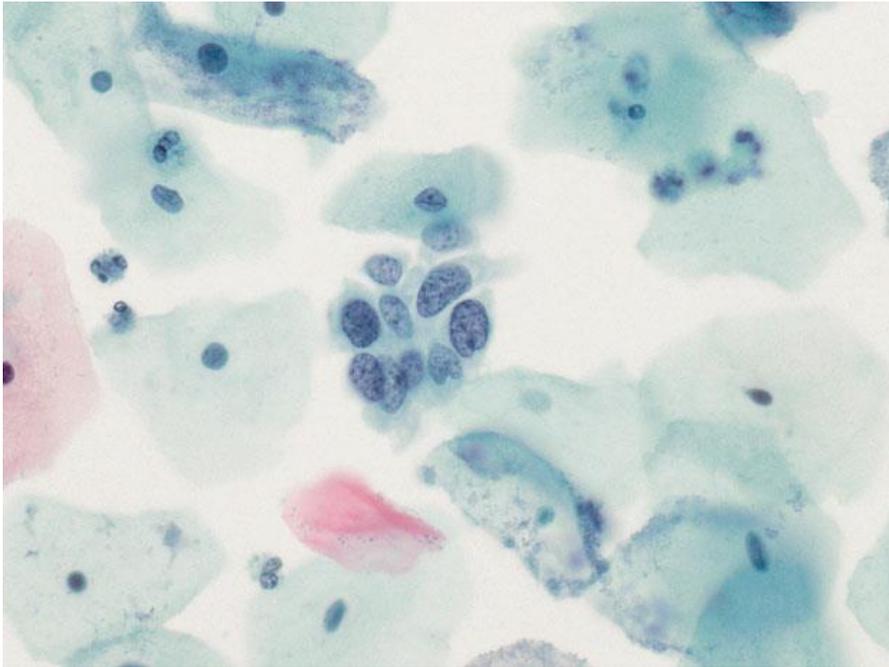


Figure 27: ASC-H (milieu liquide, SurePath). Un groupe de cellules métaplasiques immatures atypiques avec des noyaux au rapport nucléaire/cytoplasmique élevé, chromatine grossière et contour nucléaire irrégulier. Les caractéristiques cytologiques sont inquiétantes mais insuffisantes pour une interprétation de HSIL. (La biopsie de suivi a révélé HSIL (CIN3). [27]

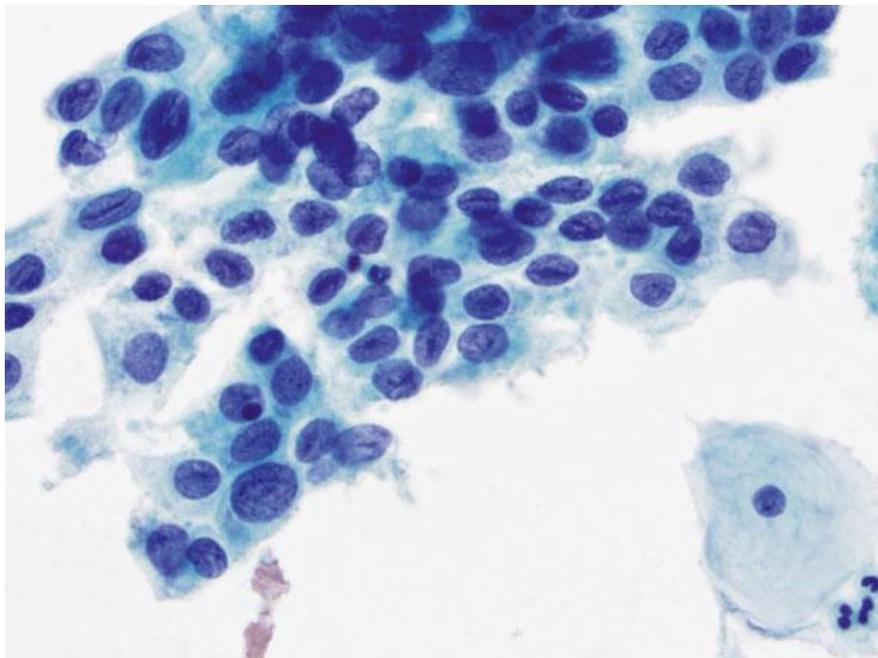


Figure 28: HSIL (milieu liquide, ThinPrep). Cellules présentant des noyaux ovoïdes de taille variable avec des incisures nucléaires. Dans ce cas, la chromatine n'est pas particulièrement hyperchromatique et le cytoplasme a des frontières mal définies [27]

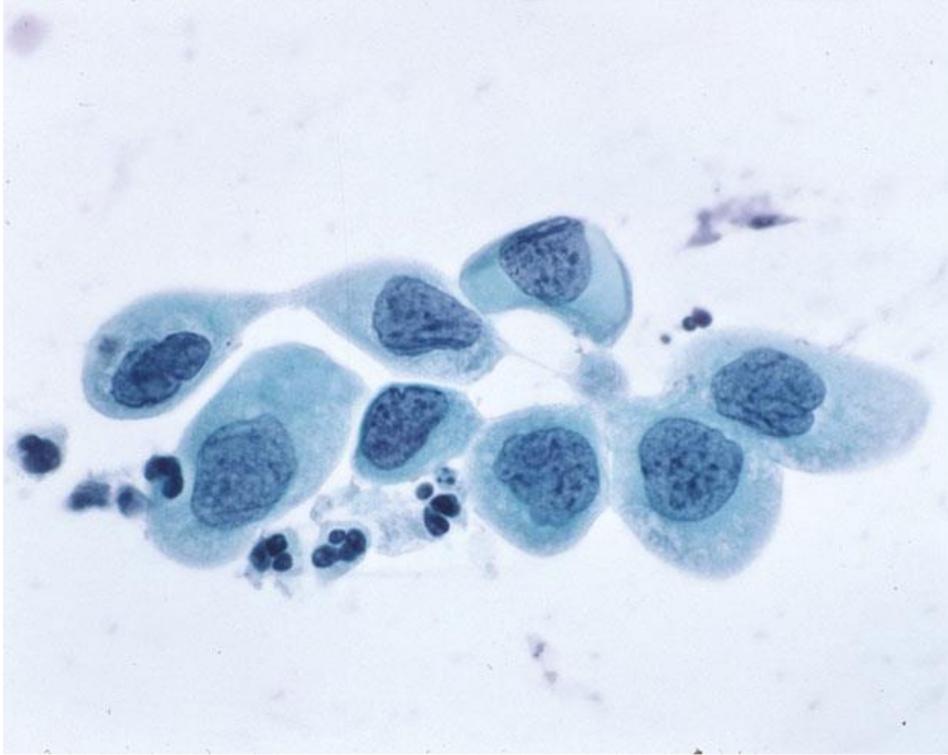


Figure 29: HSIL (milieu liquide, ThinPrep). Les modifications nucléaires sont HSIL ; cependant, le rapport nucléaire/cytoplasmique (N/C) est bas pour HSIL[27]

VII. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude :

Etude prospective portant sur des FCV de dépistage chez 443 femmes marocaines étalée sur une période de 3 ans (2018- 2020).

B. Méthodes

1. Méthode cytologique: Le frottis cervico-vaginal :

1.1. Matériels :



Figure 30 : Matériel du prélèvement montrant un spéculum, un milieu de conservation et une cytobrosse.

1.2. Traitement des prélèvements réalisés :

Tous nos prélèvements étaient en milieu liquide ; ils ont été recueillis par une Cervex brush puis l'échantillon rincé dans un flacon contenant une solution tampon puis les lames préparées par une technique semi automatisée (Figures 31 et 32).



Figure 31: Centrifugation des prélèvements et préparation des lames

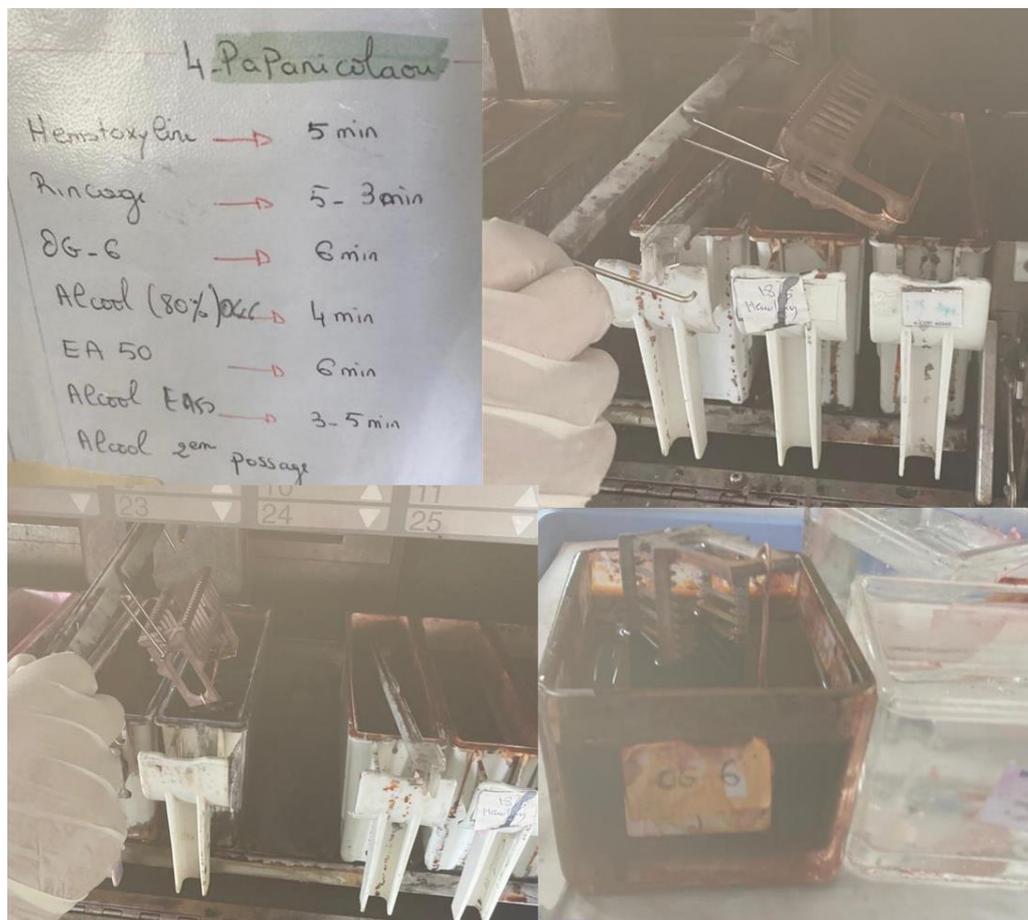


Figure 32 : Coloration des lames

2. Typage HPV:

Un typage HPV a été ensuite réalisé chez 170 femmes.

La détection et le génotypage de l'HPV a été réalisé par la technique :
Génotypage par reverse dot-blot.

La lecture a été réalisée grâce au Software hybrispot 12 PCR auto, qui est une plateforme semi-automatique DNA flow, entièrement guidé par l'écran qui fournit des instructions précises pendant le processus d'analyse.

C. LES RESULTATS DE L'ETUDE

1. Description générale :

a- Répartition des femmes selon l'âge :

L'âge variait entre 23 ans et 59 ans avec une moyenne de 41.12 (écart type de 6.6).

Les femmes entre 30 et 50 ans représentent 83.4 % de l'ensemble des femmes.

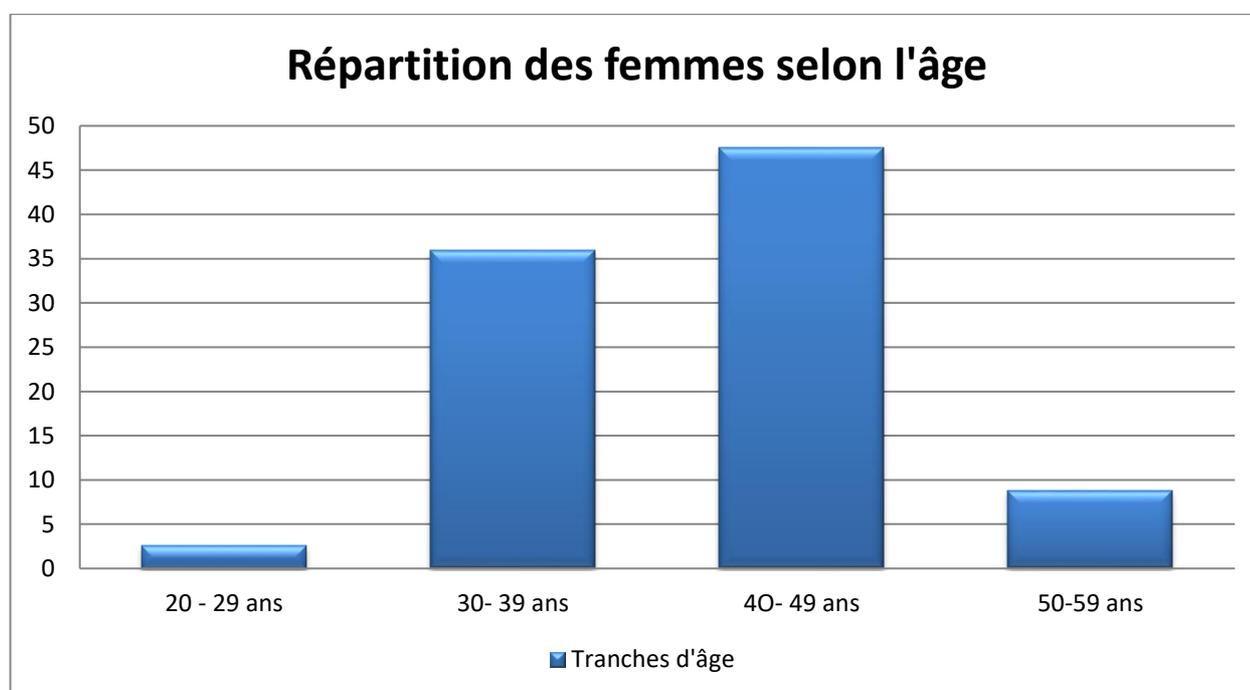


Figure 33 : Répartition des femmes selon l'âge

2. Données de l'examen gynécologique :

Les données de l'examen gynécologique sont représentées sur la figure ci-après :

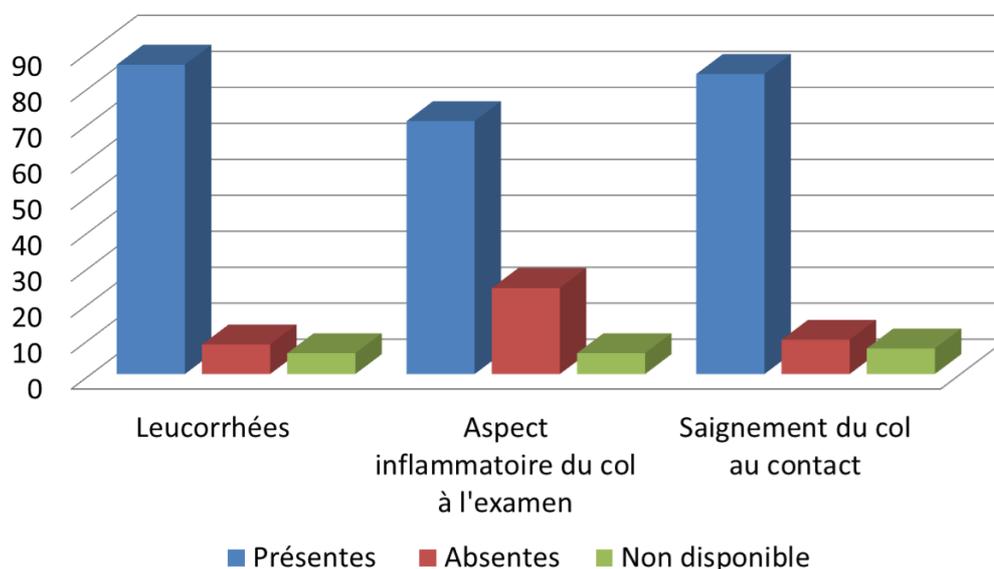


Figure 34 : Données de l'examen clinique

3. Résultats des frottis cervico-vaginaux :

a. Répartition des résultats de Frottis selon la classification BETHESDA :

Les frottis classés négatifs pour une lésion intra épithéliale étaient les plus représentés (68,8%).

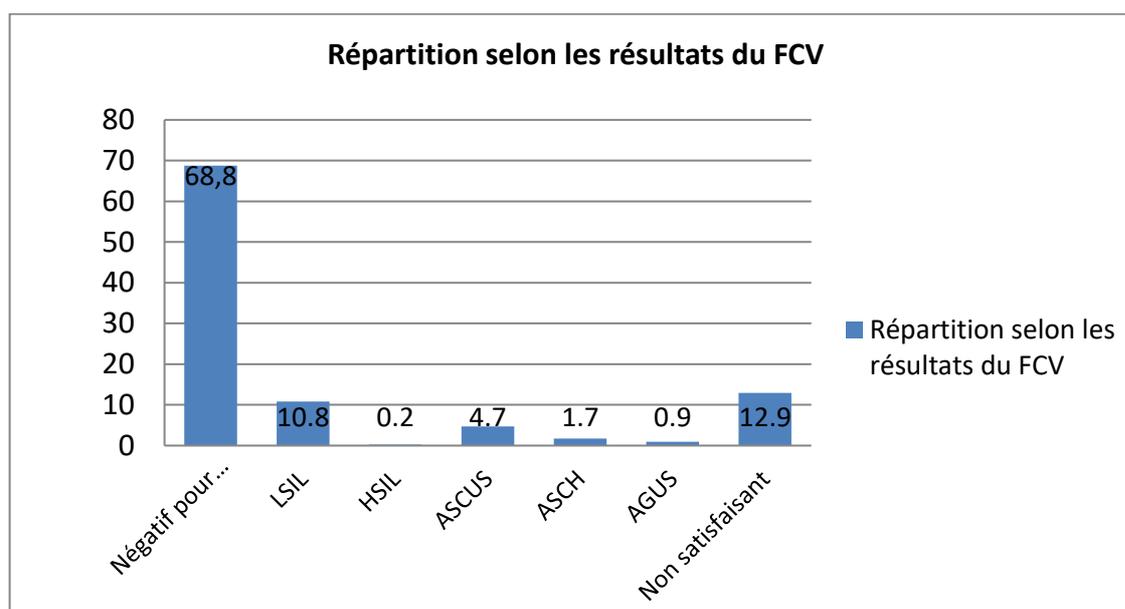


Figure 35: Répartition des cas selon le système Bethesda

b. Autres données de l'examen cytologique :

Les autres données de l'examen cytologique sont représentées sur la figure ci-après.

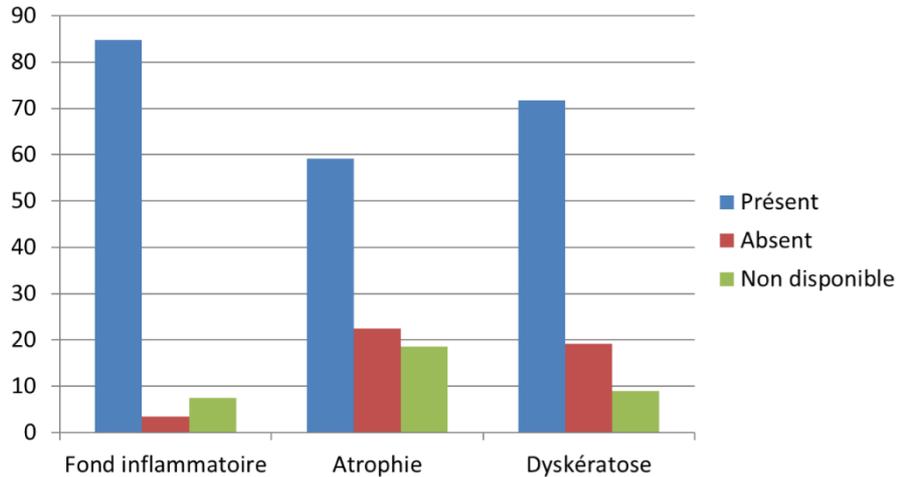


Figure 36 : Données de l'examen cytologique

4. Corrélations des résultats du frottis cervico-vaginal et les différents paramètres étudiés:

4.1. Paramètres associés :

a. L'âge:

L'âge est un facteur associé à un FCV positif pour une lésion intra-épithéliale ($p < 0,05$)

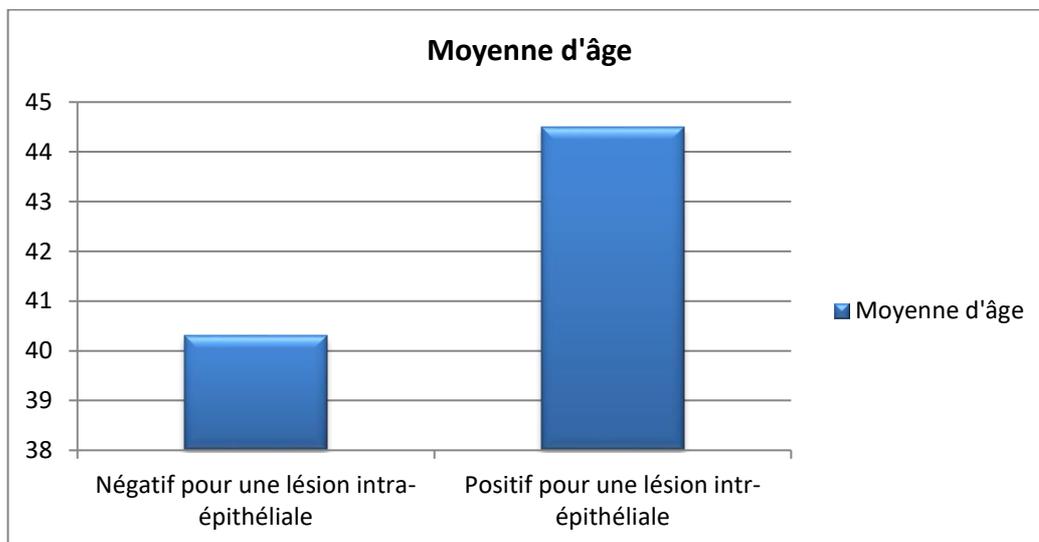


Figure 37 : Association de l'âge avec la présence de LIE

b. Ménopause :

La ménopause est un facteur associé à un FCV positif pour une lésion intra-épithéliale ($p < 0,05$)

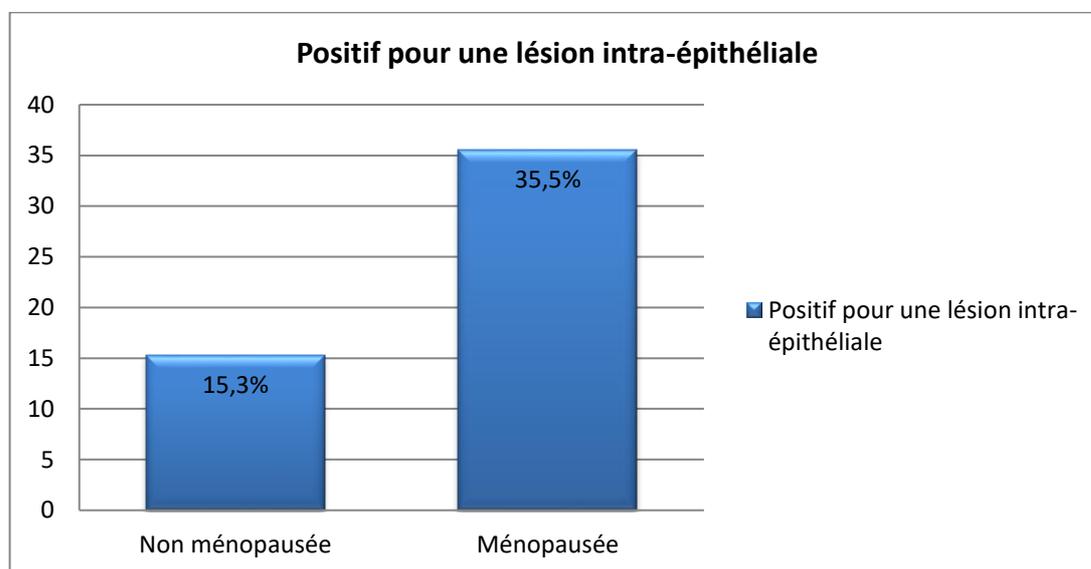


Figure 38 : Association de la ménopause avec la présence de LIE

c. La dyskératose :

La dyskératose est un facteur associé à un FCV positif pour une lésion intra-épithéliale ($p < 0,05$).

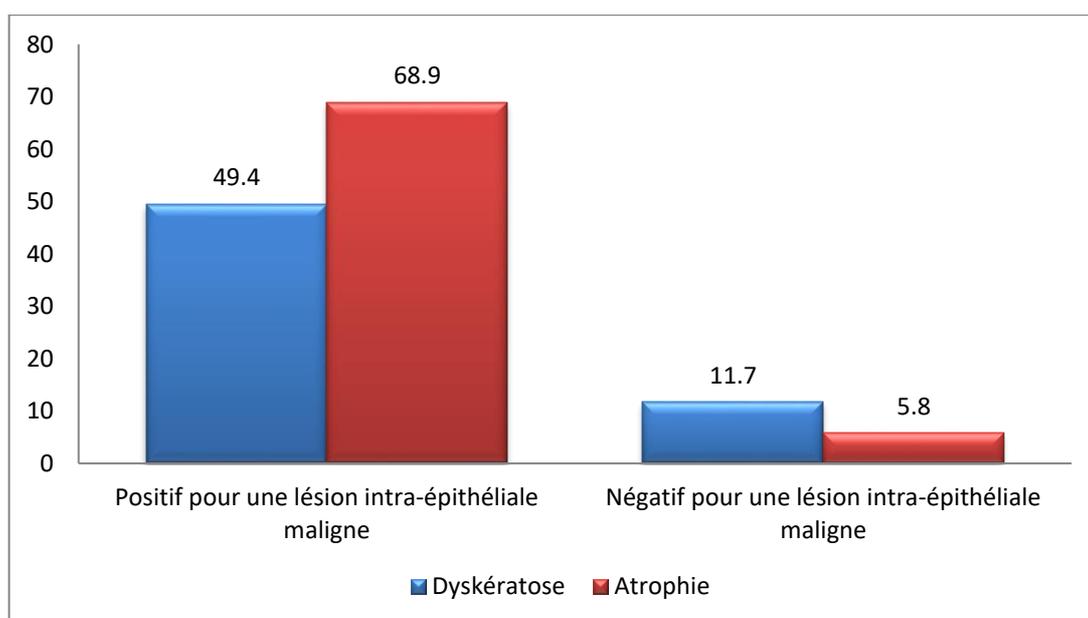


Figure 39 : Association de la dyskératose et de l'atrophie avec la présence de LIE

4.2. Paramètres non associés :

a. Sur le plan clinique :

Cliniquement, il n'y a pas d'association entre un FCV positif pour une lésion intra-épithéliale maligne et l'aspect inflammatoire du col macroscopiquement, ni la présence de leucorrhées, ni au saignement du col au contact. ($p > 0.05$)

b. Sur le plan cytologique :

Sur le plan cytologique, il n'y a pas d'association entre un FCV positif pour une lésion intra-épithéliale maligne et le fond inflammatoire, ni la présence de stigmates d'infection par HPV. ($p > 0.05$)

2. Résultats du typage HPV :

Le typage a été réalisé chez 170 femmes, dont 7 étaient positives :

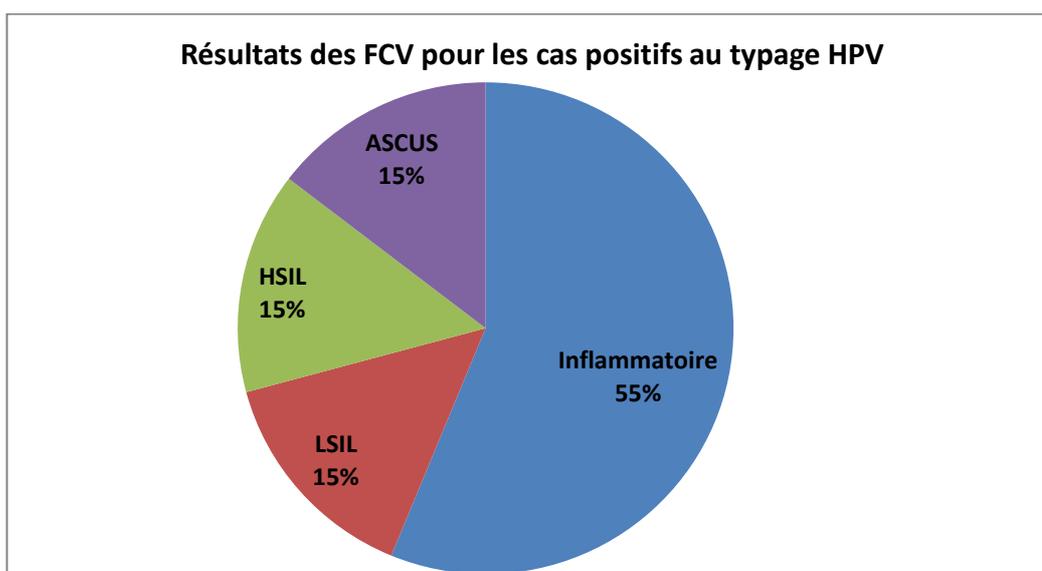


Figure 40 : Résultats des FCV pour les cas positifs au typage HPV

Le tableau ci-après résume les caractéristiques des 7 cas positifs :

Tableau 7 : caractéristiques des FCV positifs au typage HPV

Résultat du FCV	Inflammatoire	ASCUS	LSIL	HSIL/ASCH
Nombre de cas	4	1	1	1
Type d'HPV	26	31	18	18

VIII. DISCUSSION :

Le cancer du col utérin est le 4ème cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Sa prévention dépend essentiellement de la détection précoce des lésions précancéreuses. Dans notre étude, les frottis négatifs pour lésion maligne étaient les lésions les plus retrouvées (291 cas ; 68 %) ce qui est comparable aux données d'une étude indienne [28] où ces lésions représentaient 88% des cas; les frottis présentant une anomalie des cellules épithéliales représentait 18.4% par rapport à 5.9% dans la même étude et les cas non satisfaisant pour diagnostic représentait 8% par rapport à 5.9%.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature, Notamment en Mexique, où Hernandez-Rosas et al [29] ont réalisé une étude qui a intéressé 1187 femmes dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus pour étudier la prévalence et la corrélation des génotypes de l'HPV avec les facteurs de risque dans les frottis. La moyenne d'âge était de 44,42 +/- 8,13 ans. 272 des femmes étaient porteuses de l'infection à HPV (soit un taux d'infection totale de 27,2%). La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de moins de 40 ans et l'infection par HPV était fréquente chez des femmes avec une cytologie normale (tableau 7).

Tableau 8 : Résultat du testing HPV dans l'étude de Hernandez-Rosas et al.

Variables	Negative HPV n = 728	HR-HPV n = 199	LR-HPV n = 73	Overall n = 1000
Cytological abnormalities ^a				
None	704 (70.4)	191 (19.1)	71 (7.0)	966 (96.6)
ASC-US	12 (1.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	16 (1.6)
LSIL	8 (0.8)	2 (0.2)	0 (0.0)	10 (1.0)
HSIL	2 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.5)
AIS	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.3)

Nos résultats confirment ce qui a été déjà décrit dans la littérature, à savoir qu'effectivement les lésions précancéreuses apparaissent beaucoup plus chez les femmes âgées de 35 à 40 ans d'où l'intérêt de faire un suivi cytologique.

Des études [30] ont montré que la sensibilité de la cytologie variait entre 30% et 87% et la spécificité variait entre 86 à 100%. Des méta-analyses [31] ont montré que le test HPV est plus sensible que la cytologie mais moins spécifique que celle-ci ; ce qui montre l'intérêt de coupler la cytologie au testing HPV ; qui peut être utile dans les différents cas de dépistage et de suivi de traitement. Dans notre étude, 4.2% des cas testés HPV ont été positifs, dont 43% (3 cas) était cytologiquement positifs pour des lésions épithéliales malignes.

En effet, la technique de mise en évidence du virus HPV a beaucoup évolué, et actuellement, plusieurs technologies et plates-formes ont été accréditées pour le testing HPV utilisé dans nombre de pays comme méthode de dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes âgées de plus de 30 ans. Néanmoins, le test peut être influencé par un certain nombre de variables entraînant des faux négatifs, comme le milieu liquide utilisé, les conditions de transport, les traitements et les contraceptifs locaux peuvent interférer également. Plusieurs techniques sont utilisées, chacune est validée sur un milieu particulier, toutes détectent les sous types oncogènes 16 et 18 séparément. Le test HPV est sensible mais reste peu spécifique. Plusieurs revues systématiques avec méta-analyses ont rapporté la grande sensibilité presque de 100 % du test HPV en comparaison avec la cytologie qui est plus spécifique pour la détection des lésions de haut grade (Tableau 8) [32]. Plusieurs technologies sont disponibles actuellement pour le typage du Virus avec bonne reproductibilité. Un co-testing, associant examen cytologique et typage serait l'idéal, augmentant ainsi la spécificité et la sensibilité. [4]

1. FCV et dépistage du cancer du col utérin :

✦ Frottis conventionnel et en phase liquide : comparaison

Malgré l'efficacité prouvée du frottis conventionnel dans la réduction de l'incidence du cancer du col qui a été considéré à l'époque comme le pilier du dépistage mais cette technique est limitée par le taux des faux négatifs qui est environ 14% à 33%.

Etroitement liée à la préparation des lames et aux limitations de l'échantillonnage la grande majorité de cellules prélevées est jetée avec le dispositif de prélèvement, seule une petite quantité qui est étalée sur lame ce qui limite les chances de tomber sur des cellules malignes sur le frottis conventionnel.

Le recours au frottis en milieu liquide a permis de diminuer le nombre des résultats non satisfaisants et le temps nécessaire pour obtenir les échantillons. [33]

Le frottis en milieu liquide présente l'avantage de permettre sa réutilisation dans le test HPV en cas de frottis négatif et une forte probabilité clinique du cancer et d'éviter de reconvoquer les patientes pour faire le test.

Tableau 9 : Avantages et inconvénients de la cytologie milieu liquide (CML) par rapport à la cytologie conventionnelle [34]

	Avantages	Inconvénients
Cytologie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test simple, peu coûteux et familier pour les intervenants; ▪ Spécificité élevée à $\geq 95\%$ (peu de faux positifs). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilité moyenne au seuil LSIL/CIN 1 évaluée à environ 50 %, d'où la nécessité de répéter le test fréquemment (la sensibilité augmente avec la gravité des lésions); ▪ Processus complexe, comprenant plusieurs étapes et nécessitant une infrastructure élaborée de laboratoire.
Cytologie en milieu liquide (CML)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du temps de lecture des lames; ▪ Pourrait réduire le nombre de spécimens insatisfaisants pour l'analyse; ▪ Sensibilité possiblement accrue pour la détection des anomalies glandulaires, (mais contestée pour les anomalies épithéliales); ▪ Spécificité équivalente à la cytologie conventionnelle; ▪ Peut être plus facilement associée à des systèmes automatisés de lecture de lames, pour le contrôle de la qualité ou pour le dépistage (diminution encore plus significative du temps de lecture); ▪ Permet de faire des tests supplémentaires sur le liquide résiduel (test de détection du VPH ou de d'autres ITS, telles que Chlamydia, Herpes simplex, marqueurs moléculaires...). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plus dispendieux; ▪ Étapes supplémentaires pour la préparation des lames; ▪ Nécessite un réaménagement du laboratoire et la formation du personnel.

✦ Efficacité du FCV:

En 1986, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a effectué une analyse complète des données provenant de plusieurs des plus grands programmes de dépistage dans le monde ; l'analyse a montré que les programmes de dépistage bien organisés, basés sur la cytologie, étaient efficaces pour réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin [35].

Dans les pays nordiques, après l'introduction d'un dépistage à l'échelle nationale dans les années 1960, les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus ont chuté de 84 à 11 pour cent, respectivement, ce qui correspond au pays ayant l'intervalle de dépistage le plus court et la tranche d'âge la plus large (Islande) et au pays dont la population n'est couverte que par 5 pour cent d'un programme de dépistage organisé (Norvège). [36] En outre, les tendances par âge indiquent que la tranche d'âge cible d'un programme de dépistage est un déterminant plus important de la réduction du risque que la fréquence du dépistage dans cette tranche d'âge.

Cette constatation est conforme aux estimations du Groupe de travail du CIRC sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, selon lesquelles, pour des intervalles entre les dépistages allant jusqu'à cinq ans, l'effet protecteur du dépistage organisé dépasse 80 % dans toute la tranche d'âge ciblée (Groupe de travail du CIRC sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, 1986a, 1986b).

✦ Contrôle qualité

Le contrôle de qualité est un élément essentiel à prendre en considération pour la cytologie cervico-utérine, il inclut :

- La qualité du prélèvement
- Le caractère représentatif ou non
- La qualité étalements

- Le % ASCUS
- Les Concordance avec l'histologie
- La qualité du liquide fixateur pour test HPV
- Le contrôle interne et externe (inter laboratoire)

2. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin :

Le test HPV est une excellente alternative à la cytologie pour le dépistage du cancer du col de l'utérus [37]. La Food and Drug Administration américaine a approuvé cinq des nombreux tests disponibles pour les services de laboratoire de routine :

- Hybrid Capture 2 détecte 13 types oncogènes de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68).
- Cervista HPV HR détecte 14 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).
- Cervista HPV 16/18 détecte uniquement les HPV 16 et 18.
- Aptima (test d'amplification médiée par la transcription) détecte l'ARN de 14 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).
- Le Cobas 4800 (test en temps réel basé sur la réaction en chaîne par polymérase [PCR]) détecte 14 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).

Dans les méta-analyses d'études transversales, la sensibilité du test ADN Hybrid Capture 2 (HC2), le test le plus couramment utilisé, était de 90 % pour détecter les CIN2+ et de 95 % pour détecter les CIN3+, avec plus d'hétérogénéité dans les études des pays à revenu faible et moyen.

Par rapport à la cytologie, la sensibilité du HC2 est supérieure de 23 à 46% en moyenne, et la spécificité est inférieure de 3 à 8%.

Un autre avantage du test HPV est la possibilité de relier le dépistage au traitement sans colposcopie ni prélèvement histologique préalable, en particulier lorsque des tests HPV simplifiés ou au point de service seront mis au point.

Un essai de dépistage randomisé visant à évaluer la sécurité a étudié l'acceptabilité et l'efficacité du dépistage des femmes et du traitement de celles dont le test est positif sans colposcopie ni prélèvement histologique [38].

Au total, 6 555 femmes âgées de 35 à 65 ans, n'ayant jamais subi de dépistage, ont été testées pour les types de HPV à haut risque à l'aide du HC2 (Qiagen, Gaithersburg, MD, États-Unis) et de l'IVA, réalisés par des infirmières dans des établissements de soins primaires.

Cette étude a révélé que le volet dépistage et traitement de l'HPV était associé à une réduction de 3,7 fois de la détection cumulative de CIN2 ou plus à 36 mois ; l'IVA était associée à une réduction de 1,5 fois.

Pour 100 femmes dépistées, la stratégie de dépistage et de traitement de l'HPV a permis d'éviter 4,1 cas de CIN2 ou plus, par rapport aux stratégies d'IVA et de traitement, qui ont permis d'éviter 1,8 cas.

Un autre avantage du test HPV est que les échantillons peuvent être obtenus par auto-collecte, avec une préservation presque totale de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dépistage.

L'auto prélèvement, qui peut être effectué à domicile, est accepté par les femmes et pourrait augmenter de manière significative la participation au dépistage, notamment chez les femmes qui hésitent à se soumettre à un examen gynécologique ou qui vivent dans des régions éloignées.

Une autre étude marquante était un essai randomisé en grappe dans des villages et des centres où 131 746 femmes âgées de 30 à 59 ans ont été recrutées et réparties de manière aléatoire dans l'un des quatre groupes suivants : test HPV,

test cytologique, IVA ou soins standard, qui ne comportait aucun dépistage organisé ou opportuniste [39].

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus de stade 2 ou plus et le taux de décès par cancer du col de l'utérus étaient significativement plus élevés dans les groupes de dépistage cytologique, d'IVA et de contrôle que dans le groupe de dépistage de l'HPV.

En outre, le taux d'incidence standardisé sur l'âge du cancer invasif chez les femmes ayant obtenu des résultats négatifs au test cytologique ou à l'IVA était plus de quatre fois supérieure à celui des femmes séronégatives pour l'HPV.

La valeur prédictive négative élevée du test HPV (près de 100 %) permet d'allonger l'intervalle de dépistage, avec des économies conséquentes qui peuvent compenser le coût éventuellement plus élevé du test par rapport à la cytologie.

Le dépistage par le test HPV n'est pas recommandé avant l'âge de 30 ans, car l'infection par le HPV est courante dans ce groupe de femmes et la plupart des infections sont probablement transitoires et ont une faible probabilité de se transformer en cancer.

Une étude récente incluant plus de 300 000 femmes aux États-Unis a conclu que le test HPV sans cytologie pourrait être suffisamment sensible pour le dépistage primaire. [40]

✦ Sensibilité et spécificité

L'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des tests HPV n'est pas simple, car ces mesures dépendent de la connaissance des résultats d'un Test de référence qui devrait refléter la vérité.

Aux fins de l'évaluation de la pratique clinique, il est également plus utile de considérer les performances du test par rapport aux propriétés souhaitées du test, plutôt que par rapport à une forme de norme de laboratoire. [41]

Dans le contexte du dépistage, l'objectif souhaité du test est de réduire le risque de cancer du col de l'utérus. Deux conditions principales doivent être remplies :

1. Les femmes séronégatives devraient avoir un faible risque de développer un cancer du col de l'utérus. La durée de ce faible risque détermine la fréquence des tests et le rapport coût-efficacité général d'un programme de dépistage.

2. Les femmes positives devraient avoir un risque élevé de développer un cancer du col de l'utérus ; il doit y avoir une option de traitement et de surveillance qui réduit leur risque de cancer du col.

Ces critères de base sont plus compliqués qu'il n'y paraît à première vue.

Alors qu'un grand nombre d'études montrent clairement que les femmes HPV négatif ont un risque très faible de présenter une CIN de haut grade ou un cancer au moment où elles sont testées. Il existe beaucoup moins de données concernant la durée de ce faible risque.

3. Cytologie et co-testing HPV :

Les récentes mises à jour des directives de dépistage du cancer du col de l'utérus comprennent l'ajout du test HPV à la cytologie cervicale. Plusieurs études ont comparé la sensibilité du FCV et le test HPV :

Tableau 10: Résultats des études à répartition aléatoire comparant la sensibilité du test HPV à la cytologie [34]

Publication	Pays	Âge	n	Tests	Résultat principal
Ronco, 2006 (69)	Italie	35-60	45 307	CML+ test VPH vs. CC	Sensibilité relative, CML+ test VPH vs CC : 1.47
Bulkmans, 2007 (99)	Pays-Bas	29-56	18 403	CC + test VPH vs. CC	Taux de détection relatif de CIN3+, CC+ test VPH vs. CC : 1.70, à l'entrée Taux de détection relatif de CIN3+, CC+ test VPH vs. CC : 0.45, 5 ans plus tard
Mayrand, 2007 (70)	Canada	30-69	10 154	CC vs. test VPH	Sensibilité test VPH : 94.6 % Sensibilité CC : 55.4 %
Naucler, 2007 (100)	Suède	32-38	12 527	CC+ test VPH vs. CC	Taux de détection relatif de CIN2+, CC et test VPH vs. CC : 1.51, à l'entrée Taux de détection relatif de CIN3+, CC et test VPH vs. CC : 0.58, 4 ans plus tard
Kotaniemi-Talonen, 2008 (101)	Finlande	25-65	61 149	CC vs. test VPH suivi d'un tri par CC	Taux de détection relatif de CIN3+, test VPH vs. CC : 1.10
Ronco, 2008 (102)	Italie	25-34	6 788	CC. vs. test VPH	Sensibilité relative test VPH vs. CC : 3.50
		35-60	17 747	CC. vs. test VPH	Sensibilité relative test VPH vs. CC : 1.92

CML : cytologie en milieu liquide

CC : cytologie conventionnelle

Lorsque chacun des tests est considéré seul, la meilleure sensibilité du test HPV comparativement à la cytologie (conventionnelle ou liquide) fait maintenant l'objet d'un consensus assez large. Dans leur méta-analyse comparant le test Pap au test HPV en dépistage primaire, Arbyn et al. ont conclu que le test HPV était de 23 % plus sensible en moyenne que le test Pap et de 6 % moins spécifique. Une revue systématique limitée aux études observationnelles menées en Europe et en Amérique du Nord concluait elle aussi à une meilleure sensibilité du test HPV (96 % vs. 53 %). Toutefois, cette même étude rapportait une baisse de spécificité de 6 % si le test HPV était utilisé comme seul test.

L'impact de la spécificité moindre ne peut être négligé. Il peut en résulter une augmentation importante d'examens diagnostiques, entraînant anxiété, coûts, et utilisation non appropriée de ressources humaines et matérielles. Pour cette raison, une stratégie de dépistage basée uniquement sur le test HPV, préconisant une référence en colposcopie au premier test HPV, n'est pas envisagée.

Par ailleurs, en combinant les deux tests, la valeur prédictive négative (VPN) approcherait 100 %, ce qui permettrait d'augmenter les intervalles entre les tests en toute sécurité. En effet, un test HPV négatif, seul ou associé à une cytologie négative, confère une excellente protection pour au moins 6 ans. Cet avantage doit être mis en balance avec le fait que cette stratégie est associée à une augmentation importante (près du double) du nombre de procédures diagnostiques nécessaires (par épisode de dépistage).

Lorsque comparée à une stratégie basée sur le test HPV seul, la stratégie combinant les deux tests est plus dispendieuse et offre peu d'avantages. Il n'y a qu'aux États-Unis pour l'instant où l'utilisation des deux tests conjointement est recommandée.

À cause du grand nombre d'infections transitoires chez les jeunes femmes, une stratégie de dépistage par le test HPV devrait être réservée aux femmes de 30 ans et plus. C'est dans cette condition que la FDA américaine a approuvé en 2003 l'usage du test HPV à haut risque en combinaison avec la cytologie (ou "co-test") pour le dépistage du col de l'utérus, en particulier chez les femmes âgées de 30 ans et plus [42].

En raison de la prévalence élevée de l'infection par l'HPV à haut risque chez les femmes de moins de 30 ans, l'identification de l'HPV chez les femmes de moins de 30 ans fait courir à ce groupe le risque d'un surtraitement inutile.

Par conséquent, le test HPV n'est pas approuvé pour ce groupe d'âge.

Les directives actuelles recommandent que les femmes âgées de 21 à 29 ans soient testées par la cytologie cervicale seule, et le dépistage devrait être effectué tous les 3 ans. Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, il est préférable d'effectuer un co-testing avec cytologie et un test HPV à haut risque tous les 5 ans.

Au cours des dernières années, les chercheurs ont étudié l'utilité du test HPV en tant que modalité de dépistage primaire. Une vaste étude américaine sur le dépistage primaire de l'HPV, connue sous le nom d'essai Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics, a démontré que le test HPV avait une efficacité équivalente ou supérieure pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus par rapport à la cytologie seule. [43]

En conséquence, en 2014, la FDA a modifié l'étiquetage du test HPV Roche Cobas pour y inclure l'indication supplémentaire du dépistage primaire du cancer du col de l'utérus (dépistage primaire de l'HPV) chez les femmes à partir de 25 ans [44].

Dans cet essai, les échantillons positifs ont été soumis à un génotypage de l'HPV. Si un échantillon était positif pour l'HPV 16 ou 18, une colposcopie était réalisée. Si un spécimen était négatif pour l'HPV 16 et 18, un test cytologique était effectué par réflexe ; les résultats anormaux ont ensuite été soumis à une colposcopie. Si les résultats de la cytologie étaient normaux, un nouveau co-testing était effectué dans un an.

Le tableau ci-après résume les inconvénients et les avantages du test HPV par rapport à la cytologie en dépistage primaire :

Tableau 11: Comparaison entre le dépistage primaire par cytologie et le dépistage primaire par le test de détection de l'HPV :

	Avantages	Inconvénients ou limites
Dépistage cytologique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test simple à administrer et familier pour les cliniciens et les femmes; ▪ Spécificité élevée $\geq 95\%$; ▪ Permet de faire le test de détection du VPH pour le tri des ASC-US sur le résidu liquide dans le cas de la CML. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La sensibilité modérée d'un test doit être compensée par la répétition sur une base relativement fréquente ▪ Performance très variable selon les laboratoires ▪ Nécessite une 2^e visite pour le test de détection du VPH (tri des ASC-US) si recours à la cytologie conventionnelle
Dépistage par test de détection du VPH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilité très élevée, ▪ Test plus standardisé et automatisé que la cytologie et donc applicable au dépistage de masse; ▪ Auto-prélèvement possible. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spécificité plus faible ▪ Non indiqué chez les femmes de moins de 30 ans (infections transitoires) ▪ Méconnaissance du test VPH ▪ Conduite optimale encore à déterminer pour le suivi des cas positifs ▪ Stratégie à évaluer dans un contexte populationnel (population cible, intervalle entre les tests)

4. Efficacité des tests

La revue systématique de Murphy et ses collaborateurs [2012] a recensé deux études randomisées qui ont évalué l'incidence du cancer du col et de la mortalité par cancer, mais la méta-analyse de ces paramètres n'a pas pu être réalisée compte tenu du faible nombre d'études disponibles [Murphy et al., 2012].

En Inde, le test HPV a été associé à une réduction significative des cas de cancer invasif et des décès par cancer du col en comparaison avec les femmes qui n'avaient passé aucun test de dépistage (tableau 12). La cytologie n'a pas montré d'avantages comparativement au groupe de femmes sans dépistage. Le test HPV présente donc un avantage sur la cytologie selon cette étude, puisqu'il permet de réduire les risques de cancer et de décès liés au cancer du col utérin. Il est à noter que les femmes qui ont fait l'objet de l'étude n'avaient jamais passé de test de

dépistage et qu'un seul test HPV a permis de diminuer l'incidence du cancer et de la mortalité. La cytologie, réalisée une seule fois chez les femmes du groupe sélectionné, a aussi permis de diminuer l'incidence, mais de manière non significative. [39]

Tableau 12 : Risque de cancer du col, de cancer du col avancé et de décès selon la méthode de dépistage [Sankaranarayanan et al., 2009]

Variables	RdR [IC 95 %]*	
	Test VPH	Cytologie
Incidence des cancers du col	1,05 [0,77 – 1,43]	1,34 [0,99 – 1,82]
Incidence des cancers du col avancé (stade FIGO II-IV)	0,47 [0,32 – 0,69]	0,75 [0,51 – 1,10]
Taux de décès (par cancer du col)	0,52 [0,33 – 0,83]	0,89 [0,62 – 1,27]

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique; RdR : ratio de risque; *Les RdR ont été ajustés pour l'âge et ils ont été calculés par rapport au groupe témoin (sans dépistage) où RdR = 1,00. Les résultats en gras sont statistiquement significatifs.

Dans l'étude New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) Screening, Ronco et ses collaborateurs [45], ont par ailleurs conclu que le dépistage avec le test HPV offrait une meilleure protection contre le cancer invasif du col. Les auteurs ont présenté le nombre de cancers invasifs détectés à chaque cycle de dépistage, qui ont été significativement inférieurs au deuxième dépistage et au cumulatif si les femmes avaient passé le test HPV (tableau 13). Dans les cas de cancer détectés au deuxième cycle de dépistage, certaines femmes avaient eu une cytologie négative au premier dépistage, alors qu'aucune femme dont le résultat du test HPV était négatif au premier test n'a eu de cancer détecté au deuxième cycle de dépistage.

Tableau 13: Nombre de cancers invasifs détectés à chaque cycle de dépistage (25–60 ans) dans l'étude New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) Screening

	Test VPH	Cytologie	Valeur de p
1 ^{er} cycle de dépistage	7	9	0,62
2 ^e cycle de dépistage	0	9	0,004
Cumulatif des 2 cycles	7	18	0,028

La publication de Ronco et ses collaborateurs [2014], qui fait état du suivi des quatre études européennes, appuie aussi cette observation que le test HPV fournit une protection significative contre le cancer au-delà de 30 mois suivant le dépistage. Dans cette étude, la détection des cas de carcinome cervical invasif a été similaire avec les deux méthodes durant les 30 premiers mois (ratio des taux de détection dans 4 études regroupées : 0,79 [IC 95 % 0,46 - 1,36]) mais elle a été significativement inférieure pour le test HPV au-delà de cette période de 30 mois (ratio des taux de détection : 0,45 [IC 95 % 0,25 - 0,81]). Le ratio global des taux de détection obtenu a été de 0,60 [IC 95 % 0,40 - 0,89]. Il était plus bas chez les femmes dont le test HPV était négatif au début de l'étude avec un ratio global de taux de détection à 0,30 [IC 95 % 0,15 - 0,60] [Ronco et al., 2014].

Une étude américaine en 2016, a étudié l'incidence du CIN3 selon le statut HPV et cytologique (tableau 14). Le CIN3 + était plus fréquent avec un test HPV positif que négatifs (5,7 % vs 0,02 %, $p < 0,001$). Les patientes avec une cytologie anormale avaient des taux élevés de CIN3+ ($\geq 4,6$ %). Parmi les patients HPV négatives, seules ceux avec une cytologie ASC-H, HSIL et carcinome avaient un taux de CIN3+ $> 0,6$ %. Seuls deux patientes HPV négatives avec autre résultat cytologique avaient CIN3+. [46]

Tableau 14 : Incidence de CIN3+ par cytologie et résultats HPV

	CIN3+/HPV positive		CIN3+/HPV negative	
	Incidence	% (95 % CI)	Incidence	% (95 % CI)
	294/5121	5.7 (5.1, 6.4)	16/94,428	0.02 (0.01, 0.03)
Cytology status*				
Negative	22/2721	0.8 (0.5, 1.2)	2/90,713	0 (0, 0.009)
ASCUS	46/924	5.0 (3.7, 6.6)	1/3150	0.03 (0, 0.2)
ASC-H	35/144	24.3 (17.7, 32.3)	4/87	4.6 (1.5, 12.0)
AGC	14/57	24.6 (14.5, 38.0)	0/268	0 (0, 1.8)
LSIL	34/734	4.6 (3.3, 6.5)	1/147	0.6 (0, 4.3)
HSIL	94/201	46.8 (39.8, 53.9)	5/17	29.4 (11.4, 56.0)
Cancer	8/8	100 (60, 100)	3/3	100 (31, 100)

Les caractéristiques des tests apparaissent dans le tableau 15. La sensibilité du co-testing (99,4 %) était supérieure à celui de l'HPV primaire seul (94,1 %) et la cytologie primaire seule (90,7 %). Le test HPV primaire était légèrement plus spécifique (98,1 %) que les autres stratégies (97,6 %) et avaient la plus grande valeur prédictive positive (12,1 % contre 9,6 % pour cytologie primaire et 10,3 % pour le co-testing). Toutes les stratégies avaient des valeurs prédictives négatives supérieures à 99,9 %.

Tableau 15 : Caractéristiques des trois stratégies de dépistage pour détecter les CIN3+

	Primary cytology ^{*,†}	Co-testing ^{*,†}	Primary HPV ^{*,†}
Sensitivity (%; 95 % CI)	90.7 (86.4, 93.8) 244/269	99.3 (97.1, 99.9) [§] 267/269	94.1 (90.3, 96.5) 253/269
Specificity (%; 95 % CI)	97.6 (97.5, 97.7) 96,559/98,905	97.6 (97.5, 97.7) 96,559/98,905	98.1 (98.1, 98.2) 97,068/98,905
PPV (%; 95 % CI) [‡]	9.6 (8.4, 10.8) [¶] 285/2965	10.3 (9.1, 11.5) [¶] 308/2988	12.1 (10.7, 13.6) [¶] 294/2422
NPV (%; 95 % CI) [‡]	99.97 (99.96, 99.98) 96,559/96,584	100 (99.99, 100) [§] 96,559/96,561	99.98 (99.97, 99.99) 97,111/97,127

On suppose que les tests effectués après une année sont parfaits dans le sens où tous les tests positifs sont de vrais cas CIN3+, et tous les tests négatifs sont de vrais négatifs.

† Numérateurs et dénominateurs arrondis aux nombres entiers les plus proches.

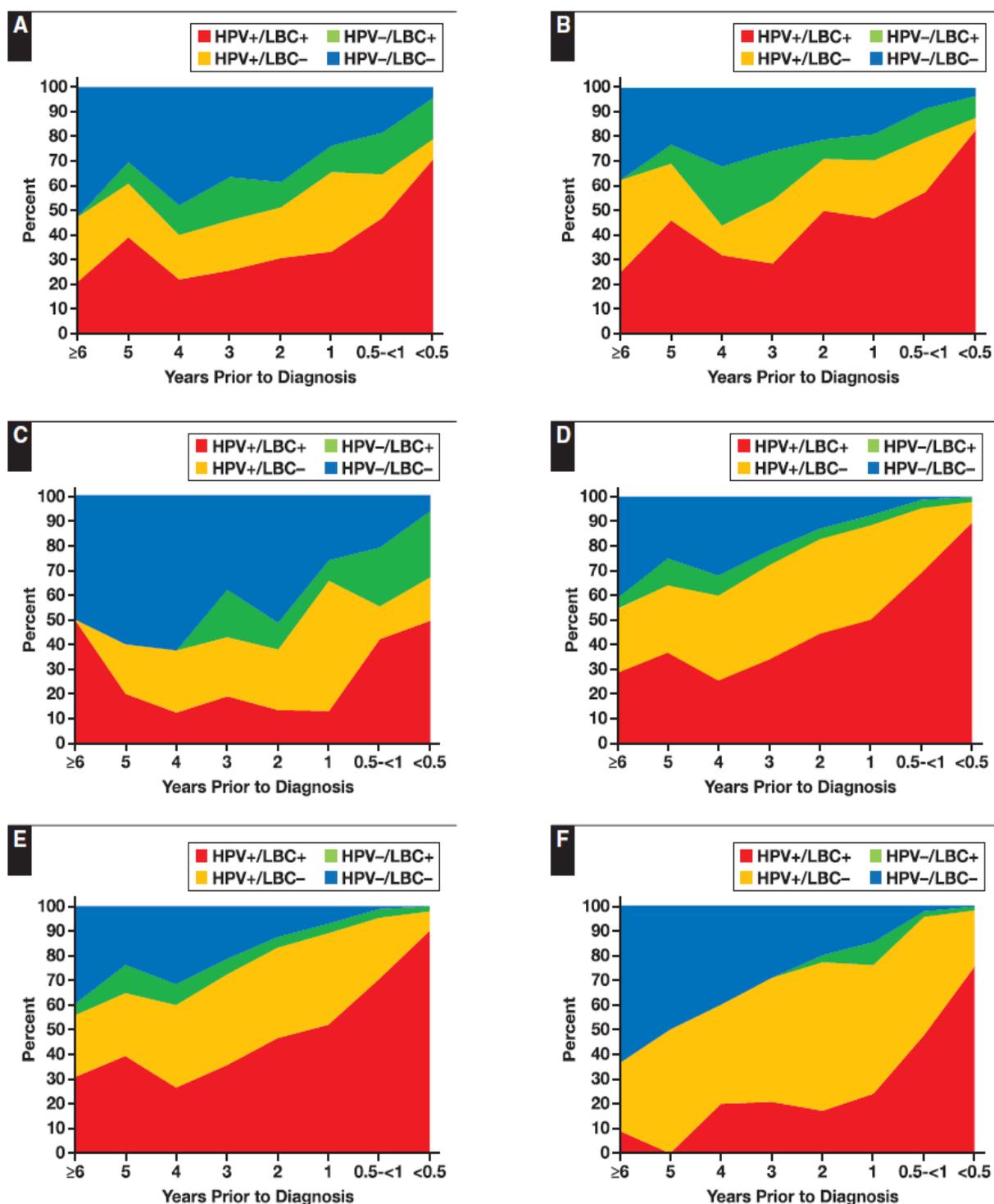
‡ Comprend des données imputées pour les patientes dont les résultats de coloscopie sont manquants.

§ p < 0,001 vs Cytologie primaire et HPV primaire, autres comparaisons non significatives.

|| p < 0,001 vs cytologie primaire et co-testing, autres comparaisons non significatives

¶ p < 0,001 pour toutes les comparaisons

Une autre étude récente américaine a été réalisée pour évaluer la performance relative du co-testing dans le dépistage du cancer du col. Les pourcentages des résultats pour le couple HPV et cytologie par intervalle de temps pour le dépistage des lésions précancéreuses et les cancers globalement, et par principaux types histologiques, sont présentés dans la Figure 41. Les femmes ayant reçu un diagnostic de lésions précancéreuses ou de cancer ont été plus susceptibles d'avoir un test HPV positif qu'une cytologie positive à n'importe quel intervalle de temps avant le diagnostic. Le co-testing pour les lésions précancéreuses ou cancéreuses n'était que très légèrement plus positif que le test HPV seul à n'importe quel intervalle de temps avant le diagnostic.



Figures 41 : Résultats du dépistage par co-testing pour différentes périodes avant le diagnostic histopathologique. A : Tous les cancers du col de l'utérus. B : Carcinome épidermoïde. C, Adénocarcinome ou carcinome adénoquameux. D : Néoplasie cervicale intra épithéliale de grade 3 (CIN 3)/adénocarcinome in situ (AIS). E : CIN 3. F : AIS. (HPV, virus du papillome humain ; LBC, cytologie en milieu liquide (Papanicolaou) ; +, positif ; - , négatif.)

IX. PERSPECTIVES :

La lecture automatisée a été conçue pour augmenter la sensibilité de la cytologie en détectant des petites cellules anormales de type malpighien ou glandulaire qui sont difficiles à diagnostiquer en lecture conventionnelle. Cela devrait aussi augmenter la spécificité en sélectionnant seulement des anomalies reproductibles. L'automatisation de la lecture augmente en outre la productivité en excluant les lames normales et en sélectionnant les images anormales sur la lame que le pathologiste doit revoir. Les quelques études prospectives ont montré que la lecture automatisée pouvait obtenir d'aussi bons résultats que la lecture conventionnelle. La nouvelle génération de machines pour une lecture automatisée est associée à la cytologie en milieu liquide et est en cours d'évaluation. Une répartition homogène des cellules en couche mince sur un fond propre permettra certainement d'améliorer l'analyse de ces cellules par l'ordinateur. Le groupe de travail du CIRC en 2004 a considéré que l'automatisation de l'analyse cytologique pouvait participer à la réduction de l'incidence du cancer invasif du col utérin et de la mortalité liée à cette maladie [47].

Des études ont montré que la lecture automatisée, quelle que soit le type de la technologie, fait augmenter la proportion d'anomalies détectées d'environ 30 % dans tous les groupes d'âge (intervalle de 19 à 41 %) [48], ce qui permettrait d'augmenter le rendement du FCV.

DATEXIM
An Digital Cytology Company

ABOUT US [SOLUTIONS] NEWS RESOURCES [PARTNERS]

CYTOPROCESSOR®

CYTOPROCESSOR®

SOLUTION FOR PATHOLOGISTS WHO HELP GYNECOLOGISTS

THE FIRST AI-POWERED "CE CERTIFIED"
CERVICAL CANCER DIGITAL SCREENING SYSTEM

Inspired by the need for reliable and rapid screening,
we designed CytoProcessor® with the expertise of leading pathologists and cytotechnologists.

WITH CYTOPROCESSOR® AND ITS ARTIFICIAL INTELLIGENCE, WE BRING THE LABORATORY
WORKFLOW TO A NEW WORLD OF DIGITAL PATHOLOGY

Figure 42 : Cytoprocessor (application d'intelligence artificielle pour la lecture automatisée de lames) [49]

X. CONCLUSION :

L'infection au Papillomavirus humain (HPV), est la plus fréquente des maladies sexuellement transmissibles. Tandis que la plupart des infections à HPV sont asymptomatiques et transitoires, une infection génitale persistante par des génotypes oncogènes peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col utérin a un caractère progressif, débutant par des lésions intraépithéliales pouvant progresser vers un cancer in situ puis vers un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée suite à la persistance de l'HPV. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses évoluent en cancer invasif ce qui fait du cancer du col une maladie relativement curable et facile à prévenir à condition qu'il soit détecté suffisamment tôt et traité correctement.

Le CCU est le 2ème cancer féminin au Maroc après le cancer du sein, alors qu'il est en 12ème position en France. Ceci est en grande partie lié aux différences du niveau de conscience de la maladie et de l'importance de son dépistage.

Ce niveau de conscience est à renforcer davantage au Maroc avec implication de l'ensemble des professionnels de santé et sensibilisation et information de la population cible sur le CCU et ses FDR, sur les moyens de dépistage disponibles et sur la prévention.

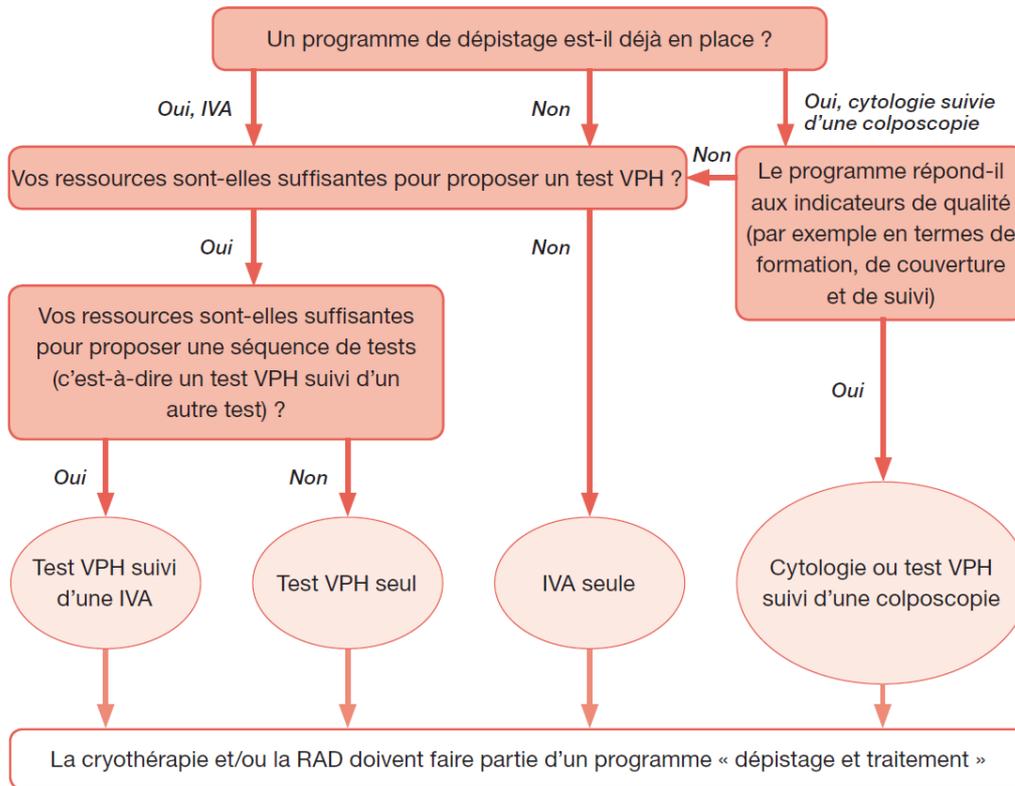
Le cancer du col utérin est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses qui peuvent être dépistées par un FCV suivi d'une biopsie cervicale en cas d'anomalies.

Le FCV est simple, non invasif, économique et facile à réaliser pour la détection des lésions précancéreuses ce qui fait de lui est le 1er moyen de dépistage pour faire face à ce problème de santé publique.

Un co-testing cytologique et test HPV peut être proposé tous les 5 ans au lieu d'une cytologie seule tous les 3 ans.

Annexes

Annexe 1 : Lignes directives de l'OMS pour la PEC des lésions du col utérin



Remarque : chaque bulle rose pâle fait référence à une stratégie de l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) ou de l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).

Lignes directives de l'OMS pour la PEC des lésions du col utérin 2014

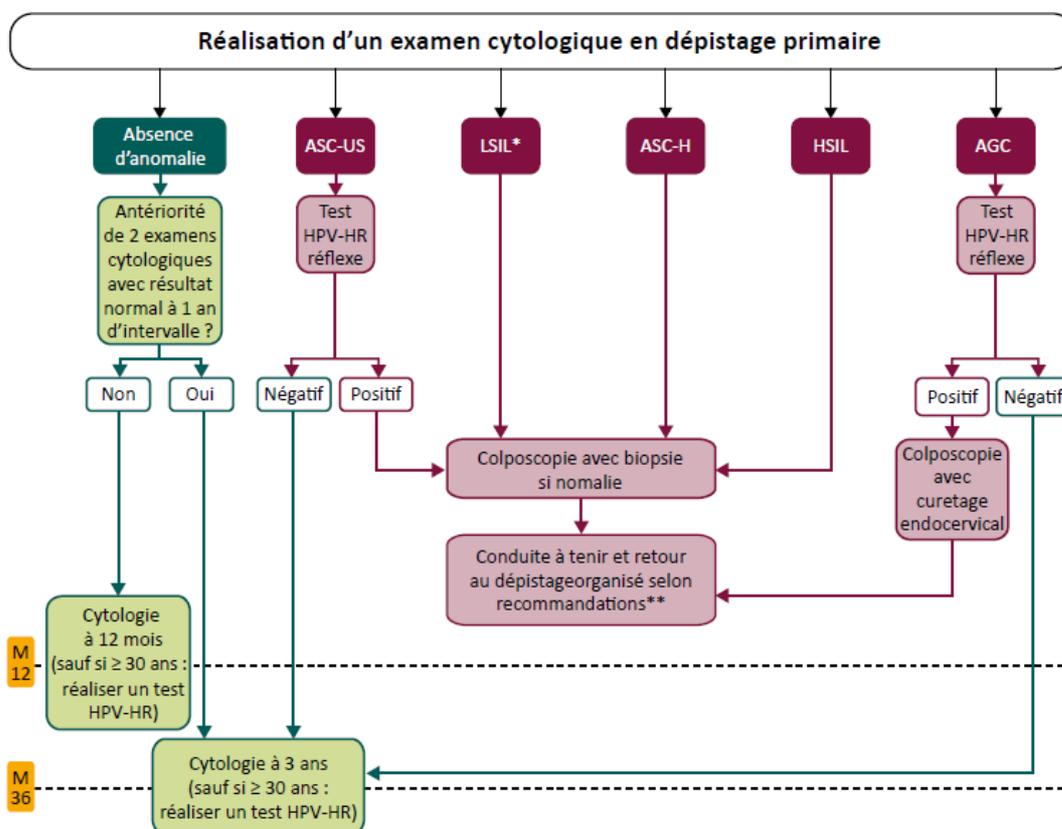
Annexe 2 : Recommandations américaines pour le testing HPV

Population	Recommandations de dépistage
Groupe d'âge	
<21 ans	Pas de dépistage
21 -29	Cytologie seule tous les 3 ans
30 -65	Co-testing cytologique et HPV tous les 5 ans (préfééré) ou cytologie seule tous les ans (accepté)
> 65	Dépistage discontinu si résultats précédents négatifs et pas d'ATCDs d'HSIL, d'adénocarcinome in situ ou de cancer
ATCD d'hystérectomie	Dépistage discontinu si la patiente a eu colpo-hysterectomie et pas d'ATCDs d'HSIL, d'adénocarcinome in situ ou de cancer

Ces directives de dépistage ont été publiés par l'American Cancer Society, l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, l'American Society for Clinical Pathology Multisociety Guidelines Group¹⁶ et le Collège américain des obstétriciens et gynécologues. [50]

Annexe 3 : Algorithmes de dépistage HAS 2020

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).

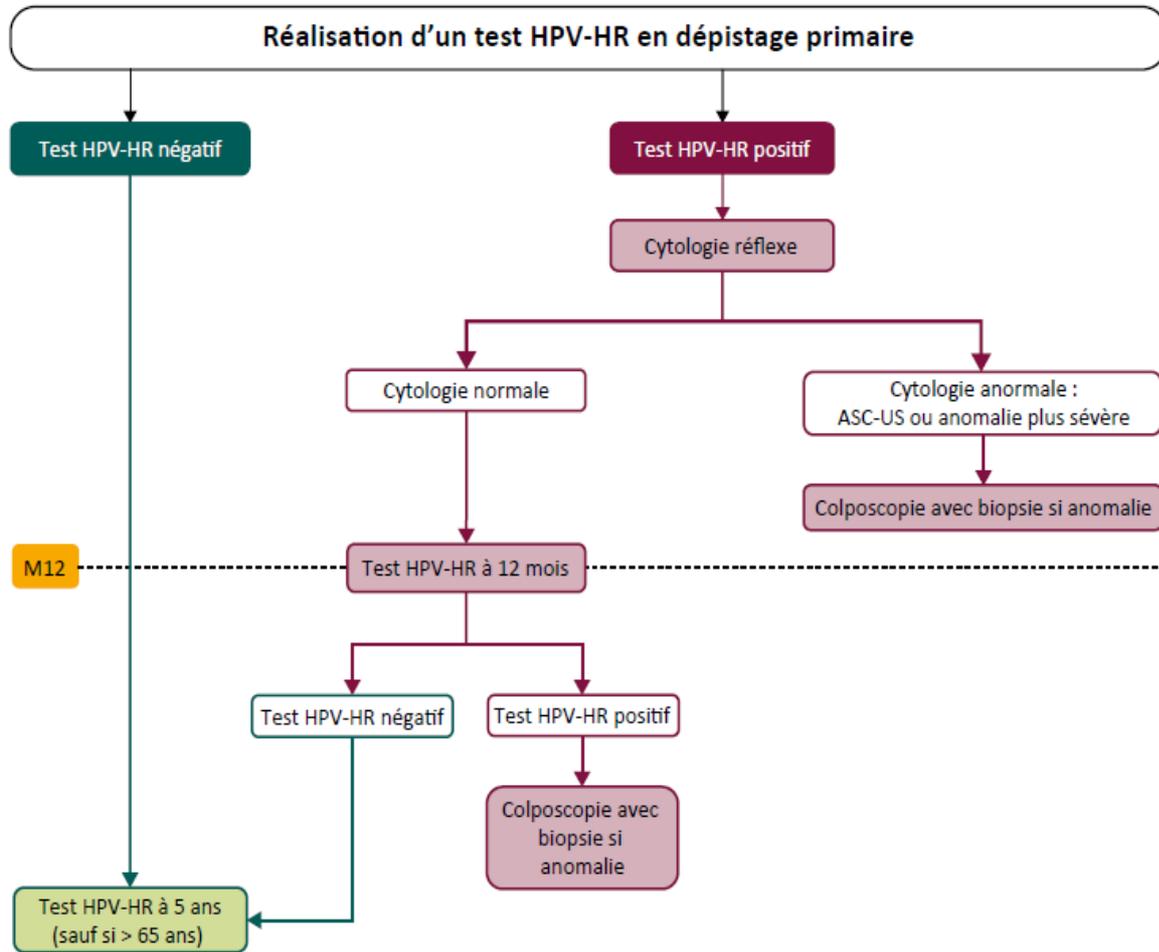
Autre situation rencontrée moins fréquemment: l'adénocarcinome in situ (AIS)

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

* En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immunomarquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois avec un contrôle à 24 mois. Dès la 2^e anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

** Se référer aux recommandations de l'Institut national du cancer: « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale », Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale>

FEMMES DE 30 À 65 ANS



Annexe 4 : Principales caractéristiques des tests HPV approuvés par la FDA [51]

Table 1 Comparison of the 5 FDA-approved testing platforms.

Test	Hybrid Capture II	Cervista	cobas	Aptima	BD Onclarity
Manufacturer	Qiagen	Hologic	Roche	Gen Probe (Hologic)	Becton Dickinson
Year FDA approved for reflex HPV testing and HPV/Papanicolaou co-testing	2001	2009	2011	2011	2018
Year approved for primary screening	N/A	N/A	2014 (ThinPrep only)	N/A	2018 (SurePath only)
Method	DNA (non-PCR based) Signal amplification: full genome probe	DNA (non-PCR based) Signal amplification: L1, E6, and E7 genes	DNA (PCR based); Target amplification: L1 gene target	mRNA (PCR based); Target amplification: E6/E7 gene target	DNA (PCR based); Target amplification: E6/E7 gene target
Genotypes detected	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68 with genotyping of 16 and 18	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68; genotyping as separate test (16, 18/45)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; simultaneous, discrete identification of 16, 18, and 45
Clinical trial	ASC-US/LSIL Triage Study (ALTS), 2006 CAP	Cervista HPV HR	ATHENA ¹²	CLEAR trial	Onclearity trial (baseline phase) ¹³
Clinical validation	Extensive	Limited	Limited	Limited	Limited
Sensitivity for CIN2/3	63.6%-100% ^{2,14-24}	92.8%-100% ²⁵	71.1%-99% ^{2,15-21,26}	55.3%-100% ^{2,14,17-20,22-24,26-30}	85.7%-100% ^{18,31-33}
Specificity for CIN2/3	6.2%-98.4% ^{2,14-24}	-	24%-86.2% ^{2,15-21,26}	28.8%-99.2% ^{2,14,17-20,22-24,26-30}	17%-98.8% ^{18,31-34}
Built-in internal control	No	Yes (HIST2H2BE)	Yes (β-globin)	Yes, an internal control transcript (HPV16 E6/7 transcript) is added to each reaction at the target capture step	Yes (β-globin)

Abbreviations: N/A, not applicable; PCR, polymerase chain reaction.

Bibliographie

- [1]. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. ACS journals. 2021;71(3):209–49.
- [2]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Chapitre 1 : contexte général .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
- [3]. Arbyn M. Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc 15–16 Septembre 2013.
- [4]. Fondation Lalla Salma. Programme National de Détection Précoce des Cancers du Sein et du Col de l'utérus. 2017. Disponible sur https://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce_action".
- [5]. H. EL ATTAR, H. EL FATEMI, Cancer du col utérin: qu'en est-il du dépistage du cancer du col utérin en 2021 au Maroc ? <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin>
- [6]. Sandrine Beaudin et al, Histologie normale du col de l'utérus, 2016
- [7]. WHO, Female Genital Tumors, Fifth Edition 2020
- [8]. MUNOZ N., BOSCH FX. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. Eng. J. Med. 2003, 348, 518–27.
- [9]. A. C. Rodriguez, M. Schiffman, R. Herrero et al., "Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections," Journal of the National Cancer Institute, vol. 100, no. 7, pp. 513–517, 2008
- [10]. Koceila Meznad. Interaction entre l'oncoprotéine E6 d'HPV16 et le métabolisme des ARN messagers. Santé. Université Bourgogne Franche Comté, 2018. Français.

- [11]. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 1;2:16086.
- [12]. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*. 2006 Sep 1;11:2286–302. doi: 10.2741/1971. PMID: 16720315; PMCID: PMC1472295.
- [13]. WHO, Female Genital Organs, Fourth edition 2014
- [14]. F. Denis et al. /Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 430–440
- [15]. Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr–Jun;772:36–50. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.006.
- [16]. Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, Morgun A. Ménage à trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends Microbiol*. 2014 Jun;22(6):345–53.
- [17]. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):138–68. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.013.
- [18]. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:21–33.
- [19]. Vande Pol SB, Klingelhutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):115–37
- [20]. Vahedpoor Z et al. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and Pap smear in cervical cancer screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):e345–8.
- [21]. Alliance pour la prévention du cancer cervical Prévention du cancer cervical AIDE-MEMOIRE, Juillet 2004

- [22]. B.El Khanoussi ; Formation en cytologie cervico utérine ; 2021
- [23]. Laurence Olliera, Valérie Giordanengoa Méthodes de détection et d'identification des HPV REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – SEPTEMBRE/OCTOBRE 2008 – N°405 // 51
- [24]. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
- [25]. Détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin. HAS.2021
- [26]. R Nayar, DC Wilbur. The Bethesda system for reporting cervical cytology; third edition.
- [27]. Bamanikar SA, Baravkar D, Chandanwale S, Dharwadkar A, Paranjape S. Study of cervical cytology and its correlation with clinical and histopathological findings. *Clin Cancer Investig J* 2016;5:403–8
- [28]. Hernández–Rosas F, Orozco–Hernández E, Maza–Sánchez L, Salgado–García PC, Navarro–Vidal E, León–Bautista MP. Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Jan;246(1):48–56.
- [29]. Kavita Nanda, Douglas C. McCrory, Evan R. Myers, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow–up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*.2000.
- [30]. Reem A. Mustafa et al ; Systematic reviews and meta–analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 132 (2016) 259–265

- [31]. INESSS. Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus du papillome humain (test HPV) ou la cytologie gynécologique (test pap). 2017.
- [32]. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(Suppl 1):S2-S11.
- [33]. Institut national de santé publique du Québec 2009
- [34]. Hakama M. 1986. "Cervical Cancer: Risk Groups for Screening." IARC Scientific Publications 76 213-19
- [35]. Laara E, Day N E, Hakama M. 1987. "Trends in Mortality from Cervical Cancer in the Nordic Countries: Association with Organised Screening Programs." *The Lancet* 1 (8544): 1247-49 [172]. Gakidou E, Nordhagen
- [36]. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C J, Poljak M., and others. 2012. "Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer." *Vaccine* 30 (Suppl. 5): F88-99
- [37]. Denny L, Kuhn L, Hu C C, Tsai W Y, Wright Jr T C. 2010. "Human Papillomavirus-Based Cervical Cancer Prevention: Long-Term Results of a Randomized Screening Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 102 (20): 1557-67
- [38]. Sankaranarayanan R, Nene B M, Shastri S S, Jayant K, Muwonge R., and others. 2009. "HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India." *New England Journal of Medicine* 360 (14)
- [39]. Katki H A, Kinney W K, Fetterman B, Lorey T, Poitras N E., and others. 2011. "Cervical Cancer Risk for Women Undergoing Concurrent Testing for Human Papillomavirus and Cervical Cytology: A Population-Based Study in Routine Clinical Practice." *The Lancet Oncology* 12 (7): 663-72.

- [40]. Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, Vinck I, Puddu M, Ramaekers D. Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus (HPV) Testing. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.
- [41]. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice bulletin no. 168: Cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol* 2016;128:e111–e130
- [42]. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189–197
- [43]. [44]U.S. Food and Drug Administration. Cobas® HPV Test – P100020/S008. Silver Spring (MD): FDA; 2014.
- [44]. [45] Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Naldoni C, Segnan N, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J; NTCC study group. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S230–2.
- [45]. Xian Wen Jin, et al, Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years, *J Gen Intern Med* 31(11):1338–44, 2016
- [46]. Centre international de recherche sur le cancer (mai 2004) Le CIRC confirme que le dépistage du cancer du col chez les femmes entre 25 et 65 ans réduit la mortalité liée à ce cancer. Communiqué de Presse n° 151

- [47]. Rask L and al. IMPACT OF TECHNOLOGY ON CYTOLOGY OUTCOME IN CERVICAL CANCER SCREENING Int J Cancer. 2013 Oct 9.
<https://datexim.ai/cytoprocessor/>, consulté le 01/09/2022
- [48]. Mark Schiffman, and Diane Solomon, Cervical-Cancer Screening with Human Papillomavirus and Cytologic Cotesting N Engl J Med 2013;369:2324-31.
- [49]. Katrina L.Salazar et al, A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus, 2019