

Lésions HPV induites du col utérin, enjeux actuels, colposcopie et contribution de l'IA à la prédiction du risque et à la détection

HPV-induced cervical lesions: current challenges, colposcopy, and the contribution of AI to risk prediction and detection



Dr Joseph Monsonego

Institut du Col, Paris.

Le processus de dépistage précoce du cancer du col utérin comporte l'évaluation du risque, la détection des précancers et leur reconnaissance par la colposcopie, le diagnostic et leur traitement. Ce déploiement a fait la preuve de son efficacité, mais il demeure entaché d'écueils qui peuvent affecter son efficacité. Parce qu'elle permet de reconnaître les lésions et ainsi participer au diagnostic, la colposcopie après dépistage anormal est la clé de voûte dans ce processus.

On recense chaque année en France près de 30 000 précancers et 3 000 cas de cancers du col de l'utérus ; 1 100 femmes en meurent encore, malgré les politiques de dépistage et de vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) mises en place.

Si celles-ci doivent absolument être encouragées, poursuivies et renforcées, il se révèle que le dépistage et les méthodes diagnostiques présentent une complexité particulière en raison d'une spécificité médiocre pour l'un et de leur subjectivité et manque de reproductibilité pour les autres.

Le cancer du col de l'utérus reste l'une des principales causes d'incidence et de morbidité du cancer chez les femmes à l'échelle mondiale [1-4]. Malgré les avancées en matière de dépistage et de techniques diagnostiques, de nombreux cas échappent encore à une détection précoce et à une prise en charge appropriée [5-7].

Les recommandations actuelles pour le dépistage et le diagnostic des précancers et des cancers du col de l'utérus incluent plusieurs procédures, notamment le test HPV, le triage cytologique, la colposcopie, la biopsie dirigée et, selon les cas, le curetage endocervical et la conisation [8]. Néanmoins, malgré le succès historique de la cytologie, de la colposcopie et de l'histologie dans le dépistage et le diagnostic, ces méthodes présentent certaines limites [6, 9, 10]. L'évaluation visuelle par l'humain entraîne une variabilité inter- et intraobservateur significative, ce qui réduit la sensibilité et la spécificité des résultats [11-14]. Par exemple, environ 14 % des cancers invasifs du col de l'utérus surviennent après une prise en charge colposcopique inappropriée, et 9 % après un retard de soins de plus de 3 mois à la suite d'un dépistage colposcopique anormal [6]. De plus, la sensibilité de la colposcopie pour détecter les néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN-HG) est estimée entre 50 et 70 %, tandis que sa spécificité est inférieure à 50 % [14-16].

La fiabilité des biopsies à la pince soulève également des préoccupations, notamment en ce qui concerne l'identification et la localisation des lésions sévères, en particulier lorsque la jonction squamocylindrique (JSC) n'est pas accessible [9, 16]. L'analyse histologique souffre de la même variabilité et d'un manque de reproductibilité, notamment lorsqu'il s'agit de distinguer la métaplasie des CIN1-2 [17, 18]. La concordance entre l'impression colposcopique et les résultats histologiques reste sous-optimale, avec une estimation inférieure à 65 % [9, 19, 20].

La prise en charge clinique des lésions cervicales repose largement sur l'impression colposcopique, qui est influencée par les caractéristiques des lésions,

notamment leur volume et la visibilité de la JSC [16]. Les divergences dans l'évaluation peuvent conduire à une sous-estimation des CIN-HG en présence de lésions étendues ou à une surestimation lorsque la jonction endocervicale n'est pas visible, ce qui peut entraîner un surtraitement potentiellement nuisible, notamment une conisation excessive avec ses effets délétères [16, 21].

Le passage au dépistage fondé sur l'HPV, accompagné d'un triage cytologique, a généré une augmentation des consultations de colposcopie et, par conséquent, une hausse de la détection des CIN-HG estimée à 25 % [22-24]. Cependant, cette approche a également conduit à une augmentation du nombre de colposcopies normales, estimée à environ 50 % comparativement à la période du dépistage cytologique, et à un risque accru de surdiagnostic et de surtraitement, en raison de la spécificité réduite du dépistage fondé sur l'HPV [22-24]. Cette tendance nécessite une évaluation critique des pratiques actuelles et une exploration d'alternatives plus fiables.

La performance de la colposcopie est directement liée au volume des lésions, au niveau de la JSC dans l'endocol, à l'expertise du praticien et au nombre de cas anormaux explorés par semaine, ce qui exige une compétence élevée, rare dans la pratique clinique courante [14]. Les programmes de formation ont tenté de combler ces lacunes, mais des disparités subsistent, en particulier dans les zones rurales des pays à haut revenu et dans les milieux à faibles ressources, où la pénurie de praticiens qualifiés est la plus marquée [25-28]. Ces disparités en matière de compétences et de ressources génèrent des inégalités dans les soins et des coûts de santé considérables.

Face à ces défis, il est urgent de développer des outils plus fiables, reproductibles et objectifs pour améliorer la sensibilité et la spécificité de la colposcopie.

Les modèles de prédiction fondés sur l'intelligence artificielle (IA) apparaissent comme une solution prometteuse, offrant la possibilité de transformer le dépistage et la prise en charge du cancer du col de l'utérus en une procédure plus précise, moins subjective et accessible dans divers contextes de soins de santé [29-33].

Un nouvel outil prometteur piloté par l'intelligence artificielle

Un nouveau modèle fondé sur l'IA devrait contribuer à lutter contre ces biais [34]. Nous rapportons le développement et la validation interne d'un modèle d'apprentissage profond conçu pour prédire les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus à partir des données d'histoire clinique et des images de colposcopie. Par ailleurs, nous présentons une série complète d'évaluations, incluant le potentiel d'impact clinique. Prometteur et fiable, il permet d'optimiser la prédiction, l'évaluation et la reconnaissance instantanée des cols de l'utérus normaux et des précancers du col utérin HPV induits.

Le modèle peut être exploité sous 3 formes : des données historiques (dépistages actuels et antérieurs, histologies antérieures), une imagerie colposcopique, et un combo, associant les 2. Cette IA énonce une prédiction fiable dans chaque catégorie, en moins de 30 secondes.

Dans chacune des catégories, la prédiction des CIN2+ est largement supérieure à l'évaluation de l'expert, avec une prédiction optimale de 64 % pour les données historiques, 92 % pour l'imagerie colposcopique et à 94,5 % pour le combo. La prédiction diminue pour les cas où la lésion n'est pas visible dans l'endocol (TZ3), ce qui représente 7 % de l'ensemble des cas analysés, mais elle demeure largement supérieure à l'évaluation du praticien.

1. Sung H et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. Arbyn M et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Global Health* 2020;8(2):e191-203.
3. Lin S et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Cancer* 2021;127(21):4030-9.
4. He WQ, Li C. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends. *Gynecol Oncol* 2021;163(3):583-92.
5. Shiraz A et al. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology* 2020;31(4):258-70.
6. Chao CR et al. Gaps in the screening process for women diagnosed with cervical cancer in four diverse US health care settings. *Cancer Med* 2023;12(3):3705-17.
7. Wang J et al. Long-term follow-up of cervical cancer incidence after normal cytological findings. *Int J Cancer* 2024;154(3):448-53.
8. HAS. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique 2019.
9. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(2):349-53.
10. Pretorius RG et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):430-4.

 Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

Si un seuil de décision de 10 % est appliqué à la probabilité prédite par ce modèle pour recommander une conisation, jusqu'à 35 % des conisations pourraient être évitées sans manquer aucun cas de CIN2+ réel. L'outil a été entraîné puis testé et évalué à partir d'une base de données homogène de 30 000 patientes avec données historiques (dépistage cytologique et/ou HPV), données histologiques de biopsies ou de conisations et données de l'imagerie, disponibles pour chaque consultation depuis plus de 20 ans. L'analyse de performance du modèle a pris en compte une sous-population de 6 400 patientes ayant eu une conisation ou une biopsie conoïde avec ou sans curetage d'endocol et dont le diagnostic final fiable peut être considéré comme un *gold standard* peu contestable pour les CIN2+ (lésions de haut grade à risque d'évoluer vers un cancer).

La base de données exploitée est optimale :

- homogénéité des données : chaque cas est formaté à l'identique pour chaque patiente ;
- taille de l'échantillon : le nombre de cas est conséquent, 30 000 consultations de colposcopie ;
- les mesures de performances ont été calculées dans une sous-population de 6 400 conisations ou biopsies conoïdes, avec un diagnostic final qui peut être considéré comme *gold standard* fiable ;
- la prédiction de l'expert est optimale, car fondée sur les connaissances d'un praticien expérimenté. Si le modèle fait actuellement mieux que l'expert avec une différence de +10 points pour la prédiction des précancers (CIN2+), on peut anticiper qu'entre les mains d'un praticien moins expérimenté, cette différence serait plus importante.

Face à des méthodes complexes, variables et parfois peu reproductibles, l'outil, en devenant accessible à tous offre en temps réel le potentiel de rationaliser et de transformer les pratiques médicales dans ce domaine pour :

- participer à l'évaluation fiable du risque des précancers et cancers du col utérin
- optimiser la détection des précancers ;
- assister le praticien dans le diagnostic et la prise de décision ;
- apporter au médecin un gain de temps au bénéfice de la durée de consultation consacrée à chaque patiente ;
- gérer les incertitudes et les erreurs d'évaluation ;
- réduire le nombre de conisations inutiles ;
- faciliter le parcours de soins et réduire les inquiétudes des patientes ;
- contribuer à des économies de santé.

En perspective d'une validation externe, multicentrique et prospective, ces résultats très encourageants laissent à penser que cette solution digitale serait d'une grande utilité et permettrait de participer efficacement à la prévention du cancer du col utérin, d'optimiser la pratique des acteurs de la santé impliqués dans le dépistage précoce, la colposcopie, le suivi et la prise en charge des lésions HPV et des précancers du col utérin.

En l'état actuel, l'IA n'a pas vocation à se substituer aux outils diagnostiques traditionnels, elle s'imposera cependant comme méthode d'assistance au diagnostic et d'aide à la décision, en particulier dans les nombreuses situations incertaines ou douteuses. Pour les praticiens non rompus à la colposcopie, elle aurait vocation à les accompagner comme un outil de triage et d'assurance de qualité. Dans tous les cas, le praticien aura toujours sous son contrôle le pilotage de son patient.

J. Monsonogo déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cette tribune.

Références bibliographiques (suite de la page 14)

11. Ferris DG et al. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):704-10.
12. Soutter WP. Advances in the imaging and detection of cervical intra-epithelial neoplasia. *Future Oncol* 2009;5(3):371-8.
13. Massad LS et al. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13(3):137-44.
14. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy: a review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:182-6.
15. Sideri M et al. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an online quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *Biomed Res Int* 2015;2015:614035.
16. Underwood M et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(11):1293-301.
17. Stoler HM et al. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA* 2001;285(11):1500-5.
18. Castle PE et al. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127(5):805-15.
19. Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(6):588-91.
20. Zuchna C et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):321.e1-6.
21. Cárdenas-Turanzas M et al. See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions. *Lancet Oncol* 2005;6(1):43-50.
22. Rebolj M et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ* 2019;364:l240.
23. Smith MA et al. National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study. *BMJ* 2022;30:376:e068582.
24. Partanen VM et al. Divergent effects of switching from cytology to HPV-based screening in the Nordic countries. *Eur J Publ Health* 2024;34(2):354-60.
25. Wang J et al. Human papillomavirus-based cervical screening and long-term cervical cancer risk: a randomised health-care policy trial in Sweden. *Lancet* 2024;9(11):e886-e895.
26. Phoolcharoen N et al. Hands-on training courses for cervical cancer screening, diagnosis, and treatment procedures in low- and middle-income countries. *JCO Glob Oncol* 2022;8:e2100214.
27. Phoolcharoen N et al. American society of clinical oncology (asco) cervical cancer prevention program: a hands-on training course in Nepal. *JCO Glob Oncol* 2021;7(7):204-9.
28. Grema BA et al. Diagnosing premalignant lesions of uterine cervix in a resource constraint setting: a narrative review. *West Afr J Med* 2019;36(1):48-53.
29. Rossman AH et al. Digital health strategies for cervical cancer control in low- and middle-income countries: systematic review of current implementations and gaps in research. *J Med Internet Res* 2021;23(5):e23350.
30. Hou X et al. Artificial intelligence in cervical cancer screening and diagnosis. *Front Oncol* 2022;12:851367.
31. Kim S et al. Role of artificial intelligence interpretation of colposcopic images in cervical cancer screening. *Healthc (Basel)* 2022;10(3):468.
32. Nazir N et al. Early diagnosis of cervical cancer using AI: a review, in: Singh Y et al. *Proceedings of international conference on recent innovations in computing, Singapur: Springer nature*, 2023:105-16.
33. Swanson AA, Pantanowitz L. The evolution of cervical cancer screening. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(1):10-5.
34. Madathil S et al. A multimodal deep learning model for cervical pre-cancers and cancers prediction: development and internal validation study. *Comput Biol Med* 2025;186:109710.