

Intégrer un test HPV dans le dépistage du cancer du col ?

● **Question clinique** Quelle est la plus-value de la détection de l'ADN de l'Human Papillomavirus (HPV) dans les programmes de dépistage organisé pour la prévention du cancer du col utérin ?

Analyse

M. Baay,
V. Verhoeven

Référence

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.

Contexte

En Belgique, le cancer du col utérin se situe à la huitième place des cancers nouvellement détectés. Un peu plus de cent femmes en meurent chaque année. Le dépistage systématique, par frottis, en a manifestement fait descendre l'incidence. La sensibilité de l'examen cytologique pour les lésions de haut grade est cependant faible, mais compensée par un dépistage régulier. La détection de l'ADN de l'HPV pour ses sérotypes à haut risque est plus sensible que la cytologie, au prix d'une spécificité plus faible¹. Nous ne savons pas si cette détection de l'HPV améliorerait l'efficacité du dépistage systématique.

Population étudiée

- 17 155 femmes âgées de 29 à 56 ans (moyenne de 41 ans), habitant une région semi-urbaine d'Amsterdam
- invitées par le programme de dépistage hollandais tous les 5 ans
- critères d'exclusion : anamnèse de lésions de haut grade, cytologie anormale dans les 2 années précédentes, hystérectomie.

Protocole d'étude

- étude prospective, randomisée, contrôlée
- frottis classique et test HPV initial et après 5 ans
- randomisation soit dans un groupe avec processus suivant les résultats de la cytologie et du test HPV (groupe intervention, n=8575), soit dans un groupe avec processus uniquement en fonction des résultats cytologiques (n=8580) (voir tableau)

Mesure des résultats

- critère primaire : lésions de haut grade cytologique (CIN3+)
- analyse en **intention de traiter**.

Résultats

- suivi moyen de 7,2 (6,5-8,5) ans
- lésions de haut grade : même nombre dans les deux groupes ; p = 0,89
- au départ : lésions de haut grade plus fréquentes si dépistage HPV : + 70% (IC à 95% de 15 à 151; p = 0,007)
- après 5 ans : lésions de haut grade moins fréquentes si dépistage HPV : - 55% (IC à 95% de -28 à -72 ; p = 0,001)
- risque cumulé à 5 ans de lésion à haut grade de 0,1% pour les femmes avec un test HPV négatif et une cytologie normale versus 0,8% en cas de cytologie normale sans test HPV
- carcinome invasif à 5 ans : 2 en cas de test HPV pour 6 en absence de test.

Conclusion des auteurs

L'implantation du test de détection de l'HPV lors du dépistage du cancer du col permet une détection plus rapide des lésions de haut grade. Cette détection plus précoce permettrait d'allonger les intervalles entre les dépistages.

Financement : Zorgonderzoek Nederland (ZON) qui n'a joué aucun rôle aux différents stades de l'étude.

Conflits d'intérêt : deux auteurs ont collaboré, à titres divers, avec des firmes pharmaceutiques.

Tableau : Stratégie de suivi en fonction des résultats des examens pratiqués, soit cytologie seule soit cytologie + test ADN HPV (test HPV)

* pour la cytologie comme pour le test HPV

| Résultats initiaux | | Délai pour le test de contrôle* | | | Colposcopie si |
|--------------------------------------|-----------|---------------------------------|-------|------|---|
| Cytologie | Test HPV | 6 m. | 18 m. | 5 j. | |
| Normale | non testé | | | + | |
| | testé + | + | + | | test de contrôle ≥ CIN2 HPV + à 18 mois |
| | testé - | | | + | |
| Dysplasie légère CIN 1 (ASCUS; LSIL) | non testé | + | + | | test de contrôle ≥ CIN I |
| | testé + | + | + | | test de contrôle ≥ CIN I et HPV + test de contrôle ≥ CIN2 / HPV + à 18 mois |
| | testé - | + | + | | |
| Dysplasie modérée CIN 2 ou 3 (HSIL) | non testé | | | | immédiate |
| | testé + | | | | immédiate |
| | testé - | | | | immédiate |

1. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.

2. Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999;52:498-503.

3. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Fovaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.

4. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude est fort détaillé, ce qui contribue à sa clarté. Elle se base sur le programme de dépistage actuellement organisé aux Pays-Bas, avec ajout d'un test HPV dans un groupe intervention. L'intervalle de cinq ans entre les dépistages proposé dans ce programme ne correspond pas au délai de 3 ans recommandé en Belgique. Cette différence peut poser un problème pour l'extrapolabilité des résultats. La détection de l'HPV est réalisée à l'aide d'un test mondialement utilisé². Dans le groupe contrôle, le résultat du test HPV n'était pas connu du médecin et ne pouvait donc pas influencer ses décisions. Ces résultats ne sont que préliminaires ; ils concernent 17 155 femmes sur un total de 44 938 enrôlées. La puissance de cette publication d'étude est insuffisante.

Interprétation des résultats

Le critère primaire est la présence d'une lésion histologique CIN3+. Le délai généralement nécessaire pour le développement de telles lésions dépasse la durée de suivi de cette étude. L'observation, après la deuxième séquence de dépistage (après 5 ans), d'une fréquence à peu près pareille de lésions CIN3+ dans les deux groupes, sans différence significative pour le nombre de carcinomes invasifs peut être liée au manque de puissance. Cette étude montre cependant un intérêt pour l'association d'un test HPV à un examen cytologique : en cas de cytologie normale mais de test HPV + les lésions de haut grade sont plus précocement identifiées qu'en cas d'examen cytologique seul. Davantage de colposcopies sont également réalisées. En cas de cytologie normale et de test HPV négatif, le risque de survenue d'une lésion de haut grade est tellement faible que les auteurs proposent un allongement du délai pour un nouveau dépistage (déjà de 5 ans aux Pays-Bas).

Autres études

Outre l'étude POBASCAM analysée ici, plusieurs autres grandes (> 100 000 participantes), études randomisées sont en cours au Canada, en Angleterre, en Finlande, en Italie et en Suède. L'analyse des résultats de toutes ces études permettra probablement de mieux situer l'intérêt du dépistage de l'HPV lors du dépistage du cancer du col de l'utérus. Dans les recommandations élaborées en Belgique³, un dépistage HPV n'est recommandé qu'en seconde ligne, en cas d'ASCUS à l'examen cytologique, afin de déterminer le délai pour un frottis de contrôle. Les auteurs

promettent une mise à jour imminente de leur RBP. Des données récentes de la littérature⁴ indiquent que, en cas d'ASCUS et de test HPV négatif, il n'est nécessaire d'anticiper la réalisation d'un autre frottis avec un délai d'un an. En cas de test HPV positif, une colposcopie est indiquée avec biopsie, examens à réaliser dans les trois mois⁵.

Pour la pratique

Cette étude invite à introduire une détection de l'HPV lors du dépistage initial du cancer du col utérin chez les femmes âgées de plus de 30 ans. Aux Etats-Unis, depuis 2003, un consensus propose d'associer frottis cytologique et dépistage HPV tous les 3 ans chez les femmes âgées d'au moins 30 ans. Pourquoi ce seuil d'âge ? Les jeunes femmes présentent souvent une infection à HPV, avec ou sans lésions de bas grade, mais ces infections disparaissent spontanément³. Transposer cette proposition dans un programme de dépistage recommandé à partir de l'âge de 25 ans, comme c'est le cas en Belgique, ne va pas de soi. Parmi les femmes âgées de plus de 30 ans infectées par le HPV, plusieurs ne développeront jamais de lésion du col. L'annonce à une patiente d'un test HPV positif peut avoir un impact psychologique important⁶. La détermination de la place exacte du test HPV dans le dépistage mérite donc d'autres évaluations.

Au-delà de l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de ce test, des études en économie de la santé ont montré que l'introduction de la détection de l'HPV n'était rentable qu'à la condition d'atteindre un seuil de couverture suffisamment élevé^{7,8}. Sans enregistrement central des résultats des examens cytologiques et sans l'instauration d'un processus de (re)convocations performant, il ne semble pas utile de faire un dépistage systématique de l'HPV. Au point de vue santé publique, obtenir un dépistage des 40% des femmes n'y participant actuellement pas semble plus intéressant que de rajouter un test dans le groupe des femmes qui se soumettent (souvent trop fréquemment) à ce dépistage. La récente décision prise par les pouvoirs belges de limiter le remboursement des frottis de dépistage à un tous les trois ans est une bonne mesure dans ce sens mais pas suffisante.

La connaissance du rôle de l'HPV comme facteur de risque du cancer du col utérin est bien établie, également en Belgique⁹. Il est donc très important, lors de la réalisation d'un frottis de col, de communiquer adéquatement, de délivrer des messages éducatifs concernant l'HPV, virus transmis sexuellement et lié à l'apparition possible d'un cancer.

Conclusion de Minerva

Cette étude, réalisée chez des femmes âgées de plus de 30 ans, conclut que l'introduction d'une détection de l'Human Papillomavirus (HPV) lors du dépistage systématique du cancer du col utérin permet, en cas de cytologie normale et de test HPV négatif, d'allonger le délai pour le contrôle suivant (5 ans aux Pays-Bas). Il s'agit cependant de résultats préliminaires. En Belgique, l'intervalle entre les dépistages est fixé à 3 ans et un test HPV n'est actuellement recommandé qu'en cas de lésions histologiques ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance). Ces recommandations restent valides en l'absence d'études apportant des preuves de l'intérêt d'un dépistage systématique de l'HPV.

5. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
6. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82:169-74.

7. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.
8. Crott R. Analyse coût/bénéfice de la détection de l'HPV dans le dépistage du cancer du col. *MinervaF* 2004;3(5):75-7.
9. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health* 2004;1:145-9.