

Dépistage du cancer du col : recherche du HPV plus efficace que la cytologie conventionnelle ?

Analyse : V. Verhoeven, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen; M. Baay, Vakgroep Oncologie en Bloedziekten, Universiteit Antwerpen

Référence : Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.

Question clinique

Versus cytologie conventionnelle quelle est l'efficacité de la recherche du HPV dans le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col chez des femmes participant à un programme organisé de dépistage de ce cancer ?

Contexte

La détection de l'ADN du papillomavirus humain (HPV) est plus sensible¹ mais moins spécifique² que la cytologie dans le dépistage de lésions précoces de cancer du col de l'utérus. L'implantation d'une recherche du HPV dans un programme de dépistage du cancer du col permet un dépistage plus précoce de lésions précancéreuses^{3,4} mais il n'est pas prouvé que ce dépistage plus précoce diminue le nombre de cancers du col invasifs.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 94 370 femmes âgées de 25 à 60 ans (âge médian de 41 ans) invitées régulièrement à participer à un dépistage trisannuel systématique du cancer du col en Italie ; la moitié d'entre elles avaient été dépistées dans les 4 années précédentes
- recrutement via 2 cohortes entre mars 2002 et décembre 2004
- critères d'exclusion : grossesse, hystérectomie, traitement pour néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) dans les 5 années précédentes.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, multicentrique (9 centres)
- premier épisode de dépistage avec cytologie conventionnelle ou test HPV
 - ~ groupe cytologie classique (n=47 001) : cohorte 1 et 2 : cytologie classique et traitement selon le protocole de référence spécifique au centre
 - ~ groupe HPV (n=47 369) :
 - cohorte 1 : frottis en couche mince + test HPV
 - pour les femmes âgées de 35 à 60 ans : référence pour colposcopie si ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) ou lésion plus sévère et/ou test HPV +
 - pour les femmes âgées de 25 à 34 ans : référence pour colposcopie en cas d'ASCUS ou lésion plus sévère ; en cas de test HPV + et de cytologie normale : nouveau test HPV et cytologie après 1 an avec référence pour colposcopie en cas de test HPV à nouveau + ou en cas d'ASCUS
 - cohorte 2 : test HPV uniquement ; toute femme avec test HPV + référée pour colposcopie
- deuxième épisode de dépistage : cytologie classique pour toutes les femmes.

Mesure des résultats

- critère primaire : nombre de femmes présentant des lésions pré invasives (CIN 2 et 3) et invasives durant les 2 épisodes de dépistage
- sommation des 2 cohortes en cas d'absence d'hétérogénéité significative
- analyse en intention de dépister.

Résultats

- 2 épisodes de dépistage pour 72% des femmes du groupe HPV et 73% des femmes du groupe cytologie classique
- cancers invasifs : 18 dans le groupe cytologie classique versus 7 dans le groupe HPV (p=0,028) ; 9 versus 7 durant le 1^{er} épisode (p=0,62) ; 9 versus 0 durant le second épisode (p=0,004)
- CIN 2 et 3 : dépistage (sommé, relatif) dans le groupe HPV versus classique pour les femmes de 35 à 60 ans de 2,03 (IC à 95% de 1,60 à 2,57) durant le 1^{er} épisode et de 0,51 (IC à 95% de 0,28 à 0,93) durant le second
- CIN 2 : dépistage (sommé, relatif) dans le groupe HPV versus classique pour les femmes de 25 à 34 ans de 4,09 (IC à 95% de 2,24 à 7,48) durant le 1^{er} épisode et de 0,64 (IC à 95% de 0,23 à 1,27) durant le second
- CIN 3 : dépistage (sommé, relatif) dans le groupe HPV versus classique pour les femmes de 25 à 34 ans de 0,93 (IC à 95% de 0,52 à 1,64) durant le 1^{er} épisode et de 1,34 (IC à 95% de 0,46 à 3,84) durant le second pour la cohorte 1 et de 3,91 (IC à 95% de 2,02 à 7,57) durant le 1^{er} épisode et de 0,20 (IC à 95% de 0,04 à 0,93) durant le second pour la cohorte 2.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un dépistage du HPV est plus efficace qu'un dépistage par cytologie classique en termes de prévention d'un cancer du col invasif grâce à la découverte plus précoce de lésions de haut grade et à l'allongement de la période « à bas risque ». Chez les femmes jeunes, le dépistage HPV entraîne cependant un sur diagnostic de lésions CIN 2 pouvant régresser.

Financement de l'étude : Union Européenne, Ministère de la Santé Publique et différentes administrations régionales de santé en Italie.

Conflits d'intérêt des auteurs : plusieurs auteurs sont conseillers occasionnels de firmes fabriquant des tests ou des vaccins HPV.

Considérations sur la méthodologie

Cette recherche présente un protocole fort complexe. La population étudiée est randomisée dans 2 cohortes différentes, entre intervention et contrôle. Le calcul de la taille d'échantillon n'est pas mentionné. Le taux de **sorties d'étude** est faible dans les 2 groupes. Après évaluation de l'**hétérogénéité** statistique, les résultats des 2 cohortes sont sommés. Le fait de reproduire le programme de dépistage en vigueur dans les centres participants permet d'extrapoler les résultats de cette étude à la pratique réelle mais comporte aussi certains désavantages. Les centres ont des protocoles différents pour le traitement en cas de cytologie +. Dans le groupe dépistage classique le prélèvement cytologique est en effet classique tandis que dans le groupe dépistage HPV le dépistage cytologique est fait en couche mince (LBC pour liquid-based cytology), cette technique LBC permettant une détection concomitante du HPV. Ceci constitue une différence supplémentaire, source de variation⁵ entre les 2 groupes.

Mise en perspective des résultats

Une recherche du HPV peut être implantée de différentes manières dans les programmes de dépistage actuels : comme test de tri en cas d'anomalies cytologiques ou comme test de dépistage primaire en remplacement de ou en ajout à la cytologie. Cette étude est la première qui montre que l'implantation d'un test HPV dans le programme de dépistage existant dans un pays industrialisé avec faible prévalence de cancer du col, est plus efficace que la cytologie classique dans la prévention du cancer du col. Le nombre total de cancers du col observés est significativement moindre dans le groupe HPV que dans le groupe cytologie classique. En outre, lors du second épisode de dépistage, aucun cas de cancer du col n'est observé dans le groupe HPV versus 9 dans le groupe cytologie classique. Ceci montre qu'un dépistage HPV permet d'allonger l'intervalle de dépistage sans risque, ce qui confirme de précédentes études^{3,4}. Les auteurs attribuent ces résultats au fait que durant le premier épisode de dépistage, significativement plus de lésions CIN 2 et CIN 3 sont détectées dans le groupe HPV. Dans la sous-population des femmes de plus de 35 ans, les résultats sont semblables pour la détection de CIN 2 et de CIN 3 pour les 2 cohortes, ce qui indiquerait que le test HPV pourrait être utilisé seul dans cette tranche d'âge comme test de dépistage. Cette sensibilité supérieure du test HPV a un prix : presque 3000 colposcopies supplémentaires sont réalisées dans le groupe HPV. Dans la sous-population de 25 à 34 ans, 4 fois plus de lésions CIN 2 sont détectées avec le test HPV lors du 1er épisode de dépistage, sans réduction significative lors du 2ème épisode. Plusieurs lésions CIN 2 sont mises en évidence et traitées qui auraient spontanément régressé. Dans l'étude, une référence pour colposcopie est plus rapide dans le groupe dépistage par rapport à nos recommandations (attitude expectative en cas d'ASCUS ou LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion, lésion de bas grade). Adapter nos recommandations en fonction de cette étude augmenterait le nombre de colposcopies.

D'autres études ont montré une plus grande sensibilité du dépistage HPV versus cytologie pour la mise en évidence de lésions de haut grade¹ ; la spécificité en est simultanément moins grande, des lésions transitoires étant plus rapidement détectées², ce qui entraîne des colposcopies et traitements inutiles, potentiellement péjoratifs pour de futures grossesses⁶. Différentes solutions sont proposées. Une étude a montré qu'une détection du HPV ne devrait pas être réalisée chez des femmes de moins de 30 ans, cette infection étant transitoire⁷, évitant ainsi des col-

poscopies inutiles. La cytologie pourrait servir de tri en cas de test HPV positif^{1,2}. La stratégie optimale à adopter en cas de test HPV positif sans lésion cytologique observée fait l'objet de débats. Une attitude expectative avec contrôle après 1 an semble plausible^{2,8}. De nombreuses tentatives d'améliorer la sensibilité des tests HPV existent, pour mieux différencier infections transitoires et persistantes. Le type de HPV trouvé peut aider à la décision clinique (un type 16 est, par exemple, plus persistant que beaucoup d'autres). Des marqueurs d'infection persistante à HPV font l'objet de recherches⁹.

Il faut s'attendre à ce que la cytologie perde de son importance dans les cohortes de femmes vaccinées contre le HPV. Moins de lésions cellulaires auront une pertinence clinique si elles sont moins souvent associées à un HPV. Dans de telles circonstances, un test HPV primaire apporterait une solution¹. Ce test gagnerait donc en importance à l'avenir, mais à l'heure actuelle, les protocoles de dépistage optimaux restent à fixer.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre qu'une recherche du HPV permet un dépistage plus précoce du cancer du col qu'une cytologie classique. Le bénéfice est cependant faible en chiffres absolus et ce gain est acquis au prix d'un triplement du nombre de colposcopies.

Pour la pratique

Actuellement, un test HPV n'est recommandé (et remboursé) que comme test de tri en cas de frottis anormal (ASCUS) et pour le suivi dans le cadre d'un traitement¹⁰. Cette étude-ci montre qu'un test HPV comme dépistage apporte une détection plus précoce du cancer du col mais au prix d'une augmentation importante du nombre de colposcopies. Un taux de participation bas (environ 40%) est le problème majeur de notre programme actuel de dépistage. L'améliorer est le principal défi pour rendre ce dépistage plus efficient.

Références

1. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(suppl 10):K29-4.
2. Agorastos T, Sotiriadis A, Chatzigeorgiou K. Can HPV testing replace the pap smear? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:51-6.
3. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92:1800-2.
4. Baay M, Verhoeven V. Intégrer un test HPV dans le dépistage du cancer du col ? *MinervaF* 2008;7(7):108-9.
5. Smeets F. Dépistage du cancer du col : étalement fin, test HPV ou PAP ? *MinervaF* 2004;3(5):73-5.
6. Crott R. Analyse coût/bénéfice de la détection de l'HPV dans le dépistage du cancer du col. *MinervaF* 2004;3(5):75-7.
7. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
8. Naucal P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
9. Cravitt PE, Coutlée F, Iftner T, et al. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008;26(suppl 10):K42-52.
10. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.