



L'auto-prélèvement a-t-il de l'avenir dans le dépistage du cancer du col en France ?

Philippe HALFON et Claire CAMUS

Contexte et enjeux

En France, le dépistage individuel instauré depuis les années 60-70 a contribué à une diminution d'incidence et de mortalité des cancers invasifs du col utérin. A l'échelle mondiale, il a été estimé que le taux standardisé d'incidence a été réduit de près de 55% en plus de 30 ans. Le dépistage du cancer du col en France repose sur le Frottis Cervico-Utérin (FCU) tous les 3 ans entre 25 et 65 ans après deux FCU normaux consécutifs réalisés à un an d'intervalle. En cas d'anomalie du FCU, la réalisation d'une colposcopie +/- biopsie constitue l'examen de référence. Le cancer du col de l'utérus est toutefois responsable chaque année de plus de 1000 décès et se situe au 11ème rang des cancers féminins en termes d'incidence (2%) en France en 2012^[1]. D'après les estimations de la HAS, un dépistage régulier de la population cible devrait permettre de réduire l'incidence de plus de 90 %. Cependant, le dépistage par FCU souffre de limites importantes en raison d'un taux de couverture de 57 % seulement stagnant depuis plusieurs années et d'une sensibilité limitée. En effet, près de 30% des cancers diagnostiqués en France le seraient après un FCU normal dans les 3 ans précédant le diagnostic ^[2-4].

L'infection persistante par un Papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR) est reconnue comme le principal facteur de risque de cancer utérin. Cependant, le test HPV n'est indiqué par la HAS qu'en seconde intention en cas de frottis indéterminé ASCUS. En effet, si un test HPV négatif possède une valeur prédictive négative proche de 100% et permet ainsi d'éviter une colposcopie inutile, sa valeur prédictive positive est insuffisante à ce jour. La mise en place de campagne de vaccination anti-HPV 16 et 18, les HPV HR les plus oncogènes, en France depuis 2006 a permis la mise en place d'une prévention primaire du cancer du col en complément du dépistage par FCU. Toutefois la vaccination ne dispense en aucun cas du dépistage et la couverture vaccinale estimée à moins de 40% reste extrêmement faible ^[5].

Plusieurs études ont évalué l'utilisation du test HPV en dépistage combiné avec le FCU ou dépistage primaire sur des populations de femmes tout âge confondu ou de plus de 30 ans. Il a d'une part été démontré qu'en cas d'absence de distinction des HPV de génotypes 16 et/ou 18, le dépistage HPV-HR combiné au FCU, recommandé aux Etats-Unis depuis 2012 pour les femmes de plus de 30 ans, aurait des conséquences délétères en comparaison au FCU seul. D'autre part, il a été suggéré qu'un test HPV en dépistage primaire effectué tous les 5 ans serait d'une efficacité remarquablement supérieure à celle d'un FCU pratiqué tous les 3 ans en cas de résultat négatif ^[6]. Sur cette base, notre équipe a récemment proposé un algorithme décisionnel intégrant ces découvertes récentes. Toutefois, en aucun cas, la décision de réaliser un traitement ne pourra être basée sur la simple découverte d'un HPV-HR quand bien même il s'agirait d'un type 16 ou 18. Seul le résultat de la colposcopie et d'une éventuelle biopsie cervicale mettant en évidence une CIN1 persistante (>18 mois) ou d'une CIN2+ conduira ou non à indiquer la réalisation d'un geste thérapeutique ^[5].

L'introduction d'un autotest HPV-HR peut-il réduire l'incidence du Cancer du Col en augmentant la couverture du dépistage ?

L'augmentation de la couverture du dépistage du cancer du col peut être obtenue en mobilisant en parallèle plusieurs axes : l'organisation d'un dépistage national organisé, la modification des recommandations en faveur du test HPV en première intention de dépistage et enfin par l'introduction de l'autotest HPV. La mise en place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, en opposition au mode actuel de dépistage spontané et individuel, permettrait de palier les inégalités de dépistage et limitations liées aux patientes (réticence, négligence, méconnaissance, défaut d'information, difficulté financière d'accès aux soins/dépistage) et aux praticiens (manque de temps, de proposition, d'information, dépassements d'honoraires, prise en charge orientée sur une pathologie importante au détriment de la prévention) [7]. Dans le cas des femmes de plus de 30 ans, en accord avec notre proposition d'algorithme décisionnel, le test de recherche des HPV-HR plus sensible que le frottis pourrait être proposé en dépistage primaire. En effet, à titre d'exemple la FDA a homologué le 25 avril 2014 un test HPV (HPV Cobas, Roche Diagnostic®) pour le dépistage de première ligne chez les femmes de plus de 25 ans, aux Etats-Unis.

En pratique courante le test HPV est effectué sur le liquide résiduel d'un FCU en phase liquide ou peut-être effectué en plus d'un frottis « conventionnel » sur un prélèvement réalisé avec une cytobrosse et déchargé dans un milieu de transport. Dans les 2 cas, le praticien effectue le prélèvement endocervical primaire.

Compte tenu des limitations précédemment évoquées, la pratique de l'autotest HPV se positionne donc naturellement dans le cadre de l'amélioration de la couverture du dépistage en ciblant les femmes ne participant pas au dépistage par FCU. En effet la fiabilité des performances de l'auto-prélèvement vaginal (autotest) pour la détection des HPV en comparaison à la référence, le prélèvement du praticien est valide [8,9]. En France, depuis plus de 10 ans l'association ARCADES a organisé dans les Bouches-du-Rhône, 6 campagnes successives de dépistage utilisant à chaque fois de nouveaux moyens pour tenter de réduire les freins à la participation [10-12]. Les populations de femmes ciblées ont permis d'évaluer l'impact de différents facteurs : sélection au sein de quartiers à fort taux de précarité, patientes n'ayant pas réalisé un frottis cervical depuis plus de 2 ans, niveau socio-économiques moyen ou bénéficiaires de la CMU. Globalement il a pu être démontré que le taux de participation au dépistage s'accroît avec les relances par courrier (7.2% en cas de seconde au FCU), qu'il est significativement ($p < 0.001$) supérieur pour l'autotest pratiqué à domicile en comparaison au FCU effectué chez un praticien dans 26.4% des cas. D'autre part une différence significative a également été trouvée entre les groupes de niveau socio-économique différent. La qualité des auto-prélèvements vaginaux a été évaluée comme étant satisfaisante tout âge confondu et non altérée par l'envoi postal au laboratoire [10]. En termes de suivi des patientes positives 66% ont été suivi à 12 mois lors de la 6ème campagne avec un taux de détection des lésions \geq CIN2 de 0,84%. Dans les autres pays, principalement européens, il a été confirmé que la proposition d'autotests HPV gratuits améliore non seulement le taux de participation et la perception favorable de l'auto-prélèvement dans des populations peu ou non participative au dépistage classique [13-15].

L'autotest HPV en pratique ?

En pratique, la patiente recueille elle-même ses sécrétions vaginales sont par auto-prélèvement effectué à l'aide d'un écouvillon spécifique qui sera introduit dans le milieu de transport dédié à la réalisation d'un test HPV-HR. L'ensemble sera ensuite placé dans l'enveloppe de réponse T fournie pour un envoi postal au laboratoire d'analyses médicales qui effectuera le test HPV. D'autres modes

d'auto-prélèvement et système de transport sont à l'étude tels que : une méthode à base de lavage vaginal, tampon sec, buvard...

CONCLUSION

Parmi les différentes alternatives citées pour accroître la couverture du dépistage aux patientes exclues du mode de dépistage individuel et à risque de développer des lésions cervicales utérines cancéreuses, l'utilisation de l'autotest pour la recherche de HPV-HR chez les femmes de plus de 30 ans doit être favorisée. L'autotest HPV permettrait, par ailleurs, d'obtenir une meilleure observance du suivi grâce à une meilleure acceptabilité. D'autre part il contribuerait à réduire les coûts pour l'organisme de santé à plusieurs niveaux : problématique de 2nd prélèvement ne pouvant être à ce jour effectué que dans le cadre d'une consultation, problématique des coûts de prise en charge thérapeutique de patientes atteintes de lésions de haut grade. A propos de ce dernier point, une étude finlandaise récente suggère une compensation des coûts pour la mise en place de programme de dépistage et l'envoi d'autotests par ceux engendrés pour la prise en charge de la population initialement non dépistée présentant une forte prévalence de CIN2+ [16]. Enfin, l'envoi organisé d'autotests permettrait également d'homogénéiser les milieux de transport utilisés

De par ses performances techniques et cliniques comparables au prélèvement de référence, cette stratégie s'intégrerait parfaitement au sein d'une réforme globale du dépistage du cancer du col de l'utérus en France : dépistage national organisé et réforme des recommandations de pratiques cliniques en faveur de l'utilisation du test HPV en première intention de dépistage chez les patientes de plus de 30 ans.

Bibliographie

1. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014.
2. Duport N. Institut National de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. INVS. Actualisation 2008
3. Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique. Etat des lieux et recommandation pour le dépistage du cancer du col utérin en France. Synthèse et recommandation. Juillet 2010.
4. Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. [Cytological 15 history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006]. Gynecol Obstet Fertil. 2007;35:764-71.
5. Carcopino X, Camus C, Halfon P. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. Presse Med. 2015 Jul-Aug;44(7-8):716-26
6. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2013.
7. Graniou D. Le point de vue des femmes sur la mise en place d'un dépistage national organisé du cancer du col de l'utérus. Etude qualitative auprès de femmes de Haute-Normandie. Human health and pathology. 2013. <dumas-00836052>.
8. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. Cmaj. 2000;163:513-8.
9. Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed--biologic concordance and women's preferences. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:365-73.
10. Piana L, Léandri FX, Le retraite L, et al. L'auto-prélèvement vaginal à domicile pour la recherche de Papilloma virus à haut risque. Campagne expérimentale du département des bouches du Rhône. Bull.Cancer 2011;98 :723-31.
11. Tamalet C, Richet H, Carcopino X, Henry M, Leretraite L, Heid P, Leandri FX, Sancho-Garnier H, Piana L. Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of VPH 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. J Med Virol. 2010 Aug;82(8):1431-7.
12. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P et al. VPH self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening non-attenders from lower socioeconomic groups in France. Int.J.Cancer 2013;133:2681-87.

13. Duke P, Godwin M, Ratnam S, Dawson L, Fontaine D, Lear A, Traverso-Yeppez M, Graham W, Ravalía M, Mugford G, Pike A, Fortier J, Peach M. Effect of vaginal self-sampling on cervical cancer screening rates: a community-based study in Newfoundland. *BMC Womens Health*. 2015 Jun 10;15:47.
14. Sultana F, Mullins R, English DR, Simpson JA, Drennan KT, Heley S, Wrede CD, Brotherton JM, Saville M, Gertig DM. Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer*. 2015 Nov 4;15:849.
15. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(16):2375-85. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.006. Epub 2015 Aug 18.
16. Virtanen A, Anttila A, Nieminen P. The costs of offering HPV-testing on self-taken samples to non-attendees of cervical screening in Finland. *BMC Womens Health*. 2015 Nov 5;15:99. doi: 10.1186/s12905-015-0261-7.