

Place de l'HPV dans le dépistage du cancer du col

Jean Levêque

Service de Gynécologie – CHU Anne de Bretagne

Dpt d'Oncologie Chirurgicale – CRLCC Eugène Marquis

RENNES

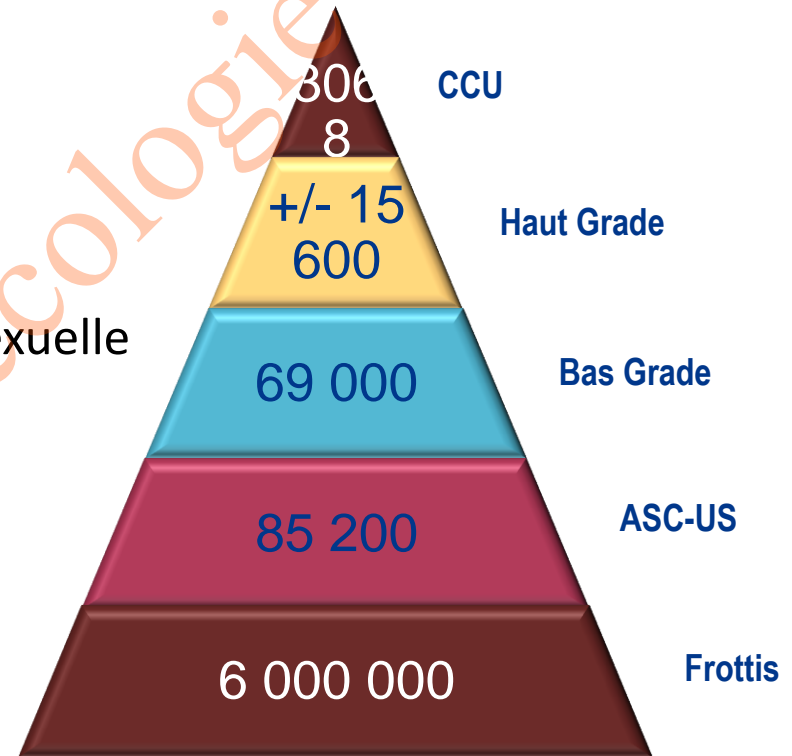
Un dépistage efficace repose

Repose sur la QUALITE du processus :

- Intrinsèque :
 - outil(s)
 - suivi et intervention post-dépistage
 - contrôle des effets indésirables
- Extrinsèque : sa mise en application

Aujourd'hui en France : HAS

- Toutes les femmes :
 - asymptomatiques
 - ayant ou ayant eu une activité sexuelle
 - âgées de 25 à 65 ans
- 2 frottis à 1 an d'intervalle
- Puis (FCU normal) : 1 FCU / 3 ans



Changer de paradigme : 3 étapes ¹

- Le nouveau test est plus sensible que l'ancien
- Les lésions découvertes après le nouveau test :
 - doivent être traitées (= ne guérissent pas seules)
 - ne récidivent pas (= le traitement est efficace)
- Le nouveau test est coût-efficace

Pourquoi changer d'outil ?

1. Nous sommes au maximum de l'efficacité du dépistage cytologique (?)
 - en terme d'efficacité de la cytologie en tant que telle
 - en terme d'implémentation de la cytologie en population
2. Mais sans surcoût : alors
 - le prix du test doit être acceptable
 - l'intervalle de dépistage doit augmenter
 - le nombre de référées en colposcopie doit être contrôlé

Le frottis est - sensible... mais + spécifique

% ¹	Se (CIN2+)	Sp (<CIN1)	VPP (CIN2+)
Virologie	96.1 à tout âge	90.7 ↑ / âge	15.5 <35 ans : 17.8 > 35 ans : 12.8
Cytologie	53 18→77 ↑ / âge	96.3 ↑ / âge	20.3 <35 ans : 23.2 > 35 ans : 17.5

5 essais européens : Tx de détection relatif CIN2+ : 1.58 (1.36-1.83)²

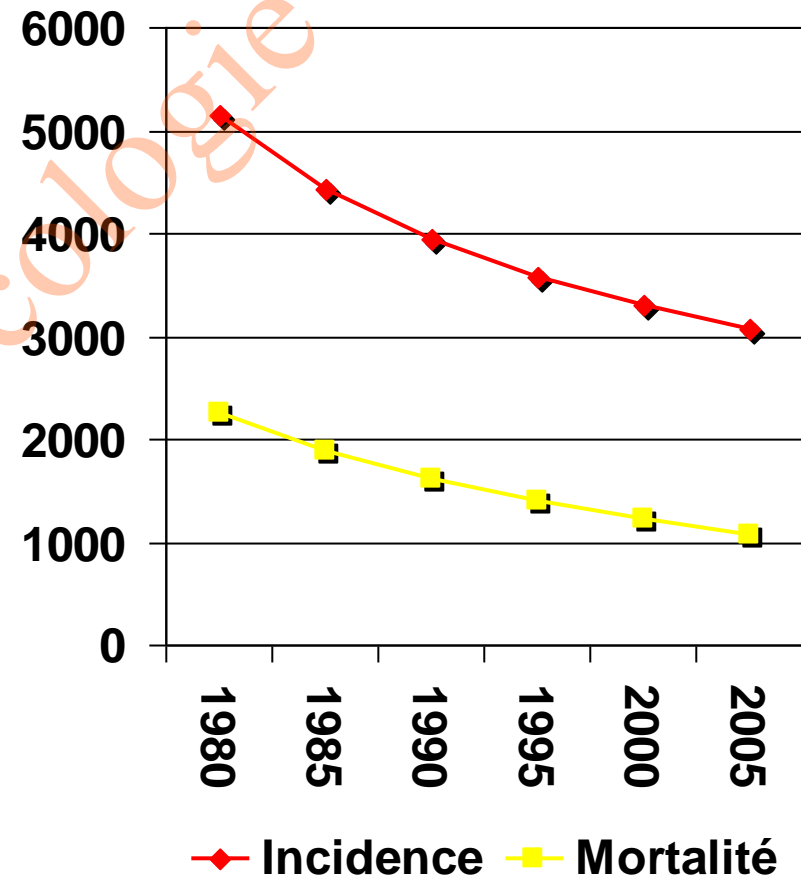
Avons-nous atteint un plateau ?

- **2,907 nouveaux cas estimés**

- #10 chez la Femme
- 6.7/100,000
- pics d'incidence :
 - cancer invasif = 41 ans
 - CIN2+ = 35 ans

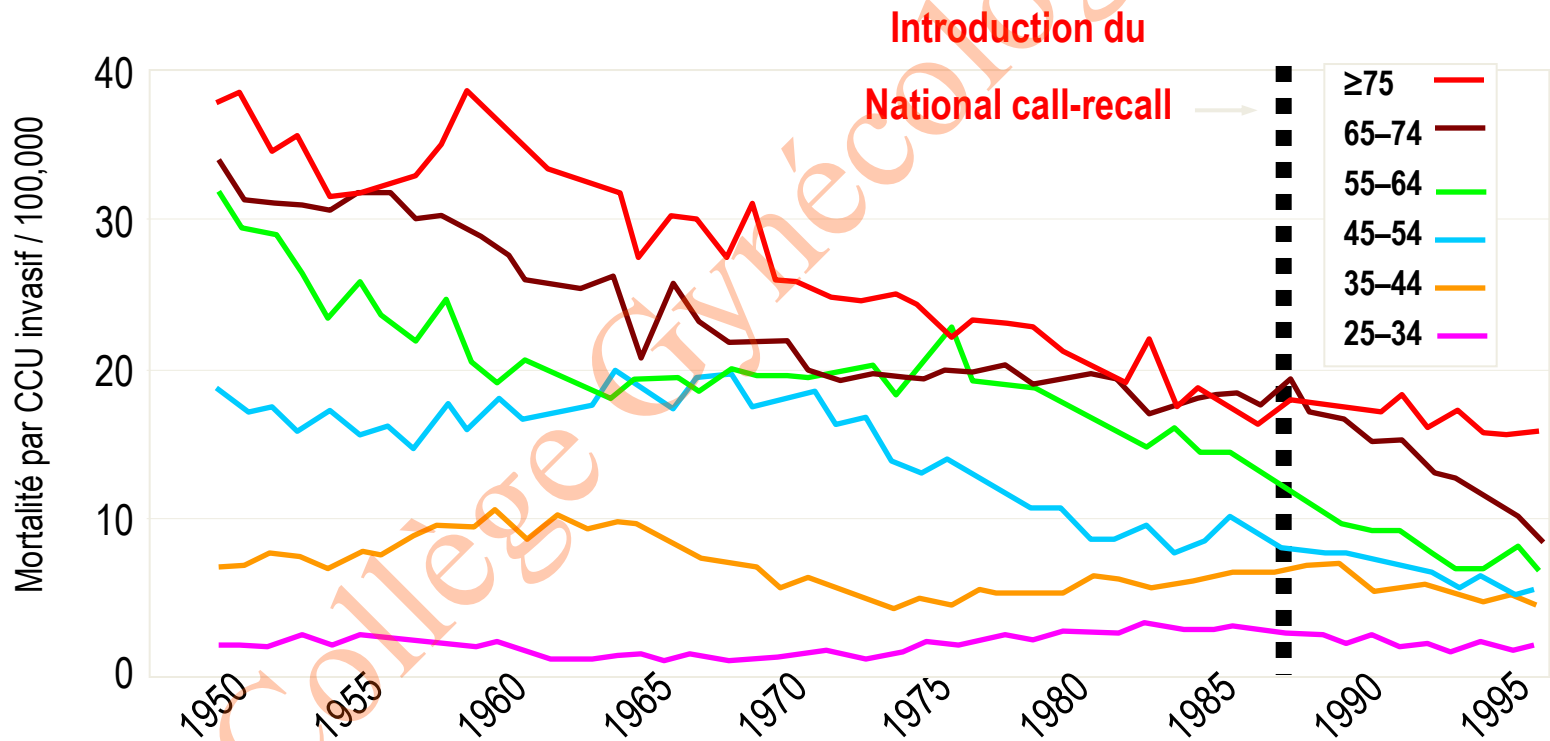
- **991 décès estimés**

- #15 (#3 chez la F. jeune)
- 1.7/100,000
- pic de mortalité = 50 ans



Plateau d'efficacité + Moindre Sensibilité =

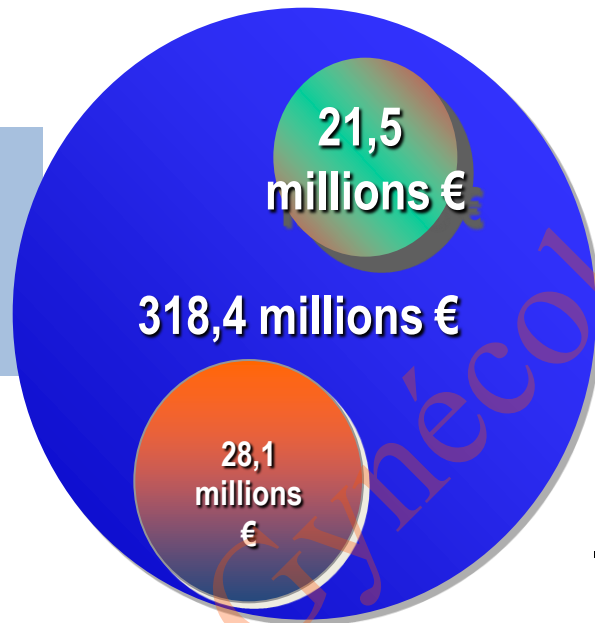
Mortalité par CCU selon l'âge : dépistage organisé UK



Le coût du dépistage

Dépistage

- Visites
- Tests
- **84% de Frottis normaux**



Exploration des frottis anormaux

- Visites
- Tests
- Suivi

Traitement des lésions cervicales (hors cancers invasifs)

- Visites
- Diagnostics – Tests
- Trt – Suivi

- Test virologique : 50€

- Frottis : 15€

- → OPTIMISER +++




Les alternatives à la cytologie

1. Le dépistage combiné viro-cytologique ¹ :
 - pas de bénéfice (Pooled Ratio : 1.06 [95%CI : 0.87-1.60]) ²
 - coûts prohibitifs
2. Le dépistage viral : évalué par des RCTs

Essais de dépistage : références

- Bulkmand NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. 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.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 672-82.
- Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;44: 565-71.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 1589-97.
- Ronco G. Follow up of the NTCC randomised controlled trial. 25th International Papillomavirus Conference. Malmö, Sweden. 2009.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 492-501.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7: 547-55.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 765-74.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 1579-88.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360: 1385-94.

Les 3 essais majeurs

CIN3	Tour 1	Tour 2	Tours 1+2
	POBASCAM (30 – 57 ans, intervalle : 5 ans)		
Interv n = 8431	60	22	82
Cont n = 8456	27	44	81
	SWEDSCREEN (32 – 38 ans, intervalle : 3 ans)		
Inter n = 6257	72	16	88
Cont = 6270	55	30	85
	ARTISTIC (20-64 ans, intervalle : 26-54 mois)		
Caché n= 6124	80	18	98
Révéleé n = 18386	233	29	262 (x3)

Le dépistage virologique

1. Diagnostic de CIN2+ plus précoce
2. Pas de surdiagnostic des lésions CIN2+ régressives
3. Mêmes résultats globaux que 2 cytologies
4. Espacer les vagues de dépistage à plus de 5 ans

Les questions posées par le dépistage virologique

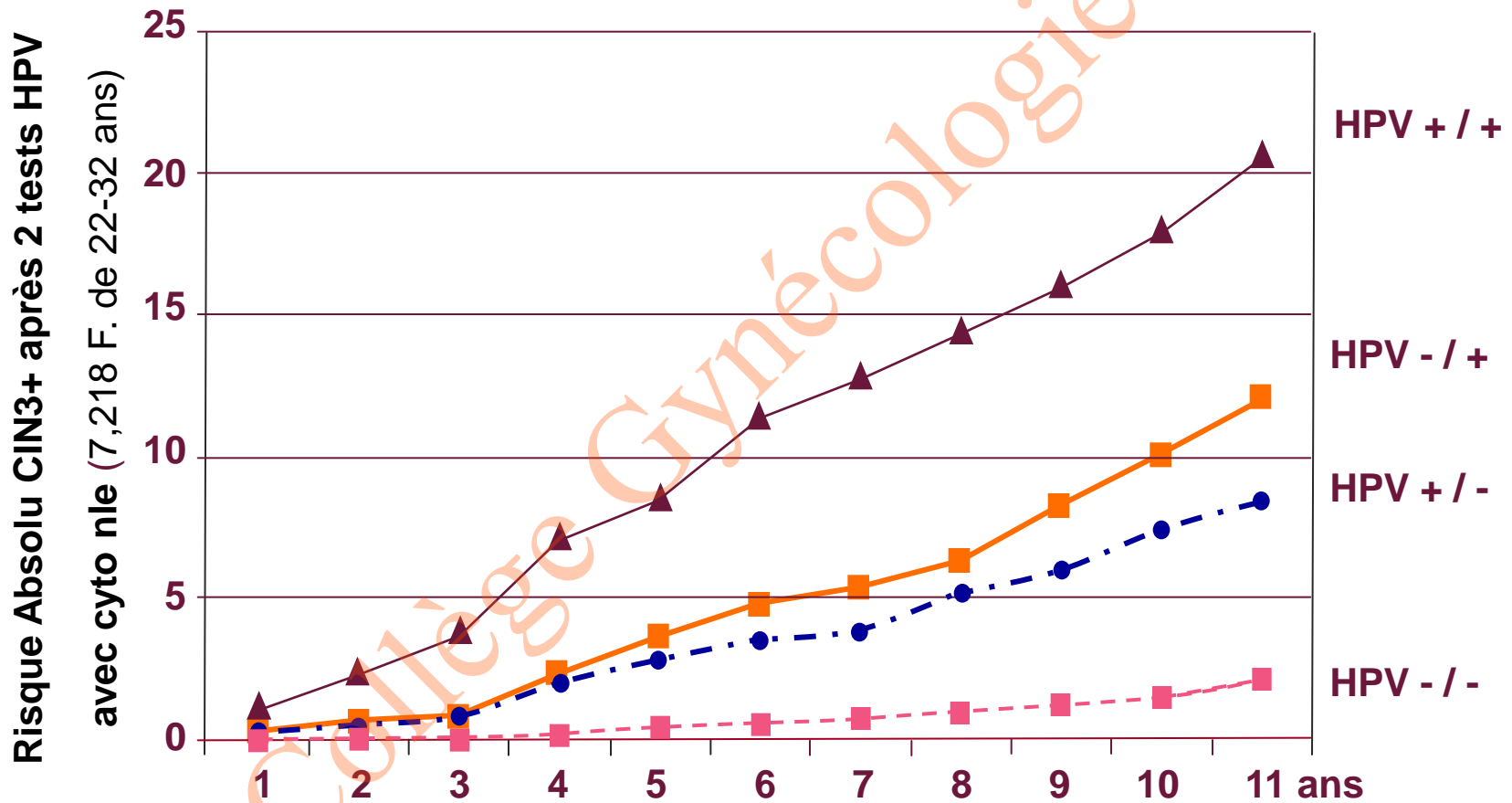
1. Impact sur le cancer invasif et sa mortalité
2. Spécificité du test → quel triage
3. Problèmes techniques
4. Espacement des tests
5. Quand commencer

1. Impact sur le cancer invasif

- Inde : 131,746 patientes de 30 – 59 ans
- Randomisation : contrôle – intervention(s) sur 8 ans
- Validité en pays développé ???

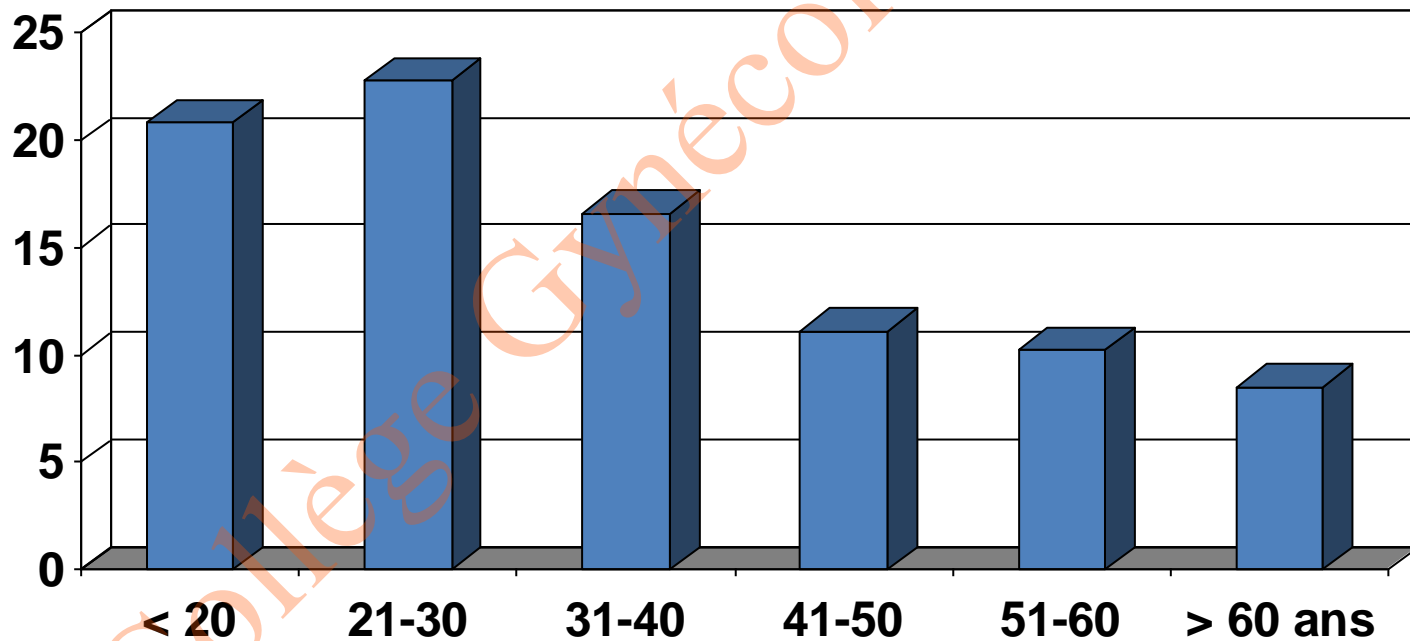
CCU Invasifs	Décès / 100,000	HR [95%CI]
Contrôles	25.8	1.00
Test HPV	12.7	0.52* [0.33-0.83]
Cytologie	21.5	0.89 [0.62-1.27]
Ac Acétique	20.9	0.86 [0.60-1.25]

2. Un test HPV+ = patiente à risque



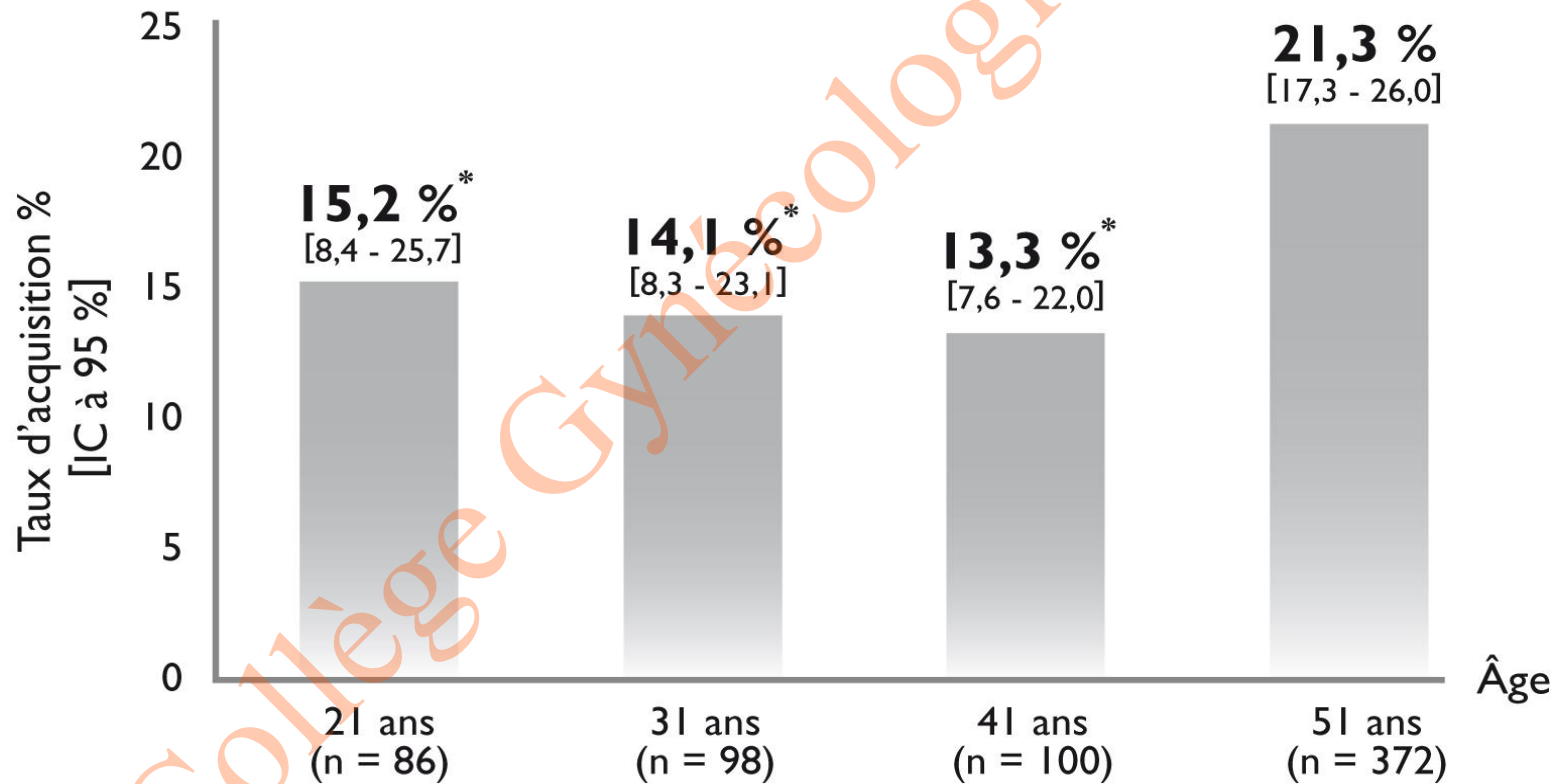
L'infection hr-HPV décroît à 35 ans

**Prévalence infection HPV HR selon âge
(10,359 F. de 15 à 72 ans Reims)**



Mais l'hr-HPV : toute la vie...

% de nouvelles infections par HPV en 3 ans ¹



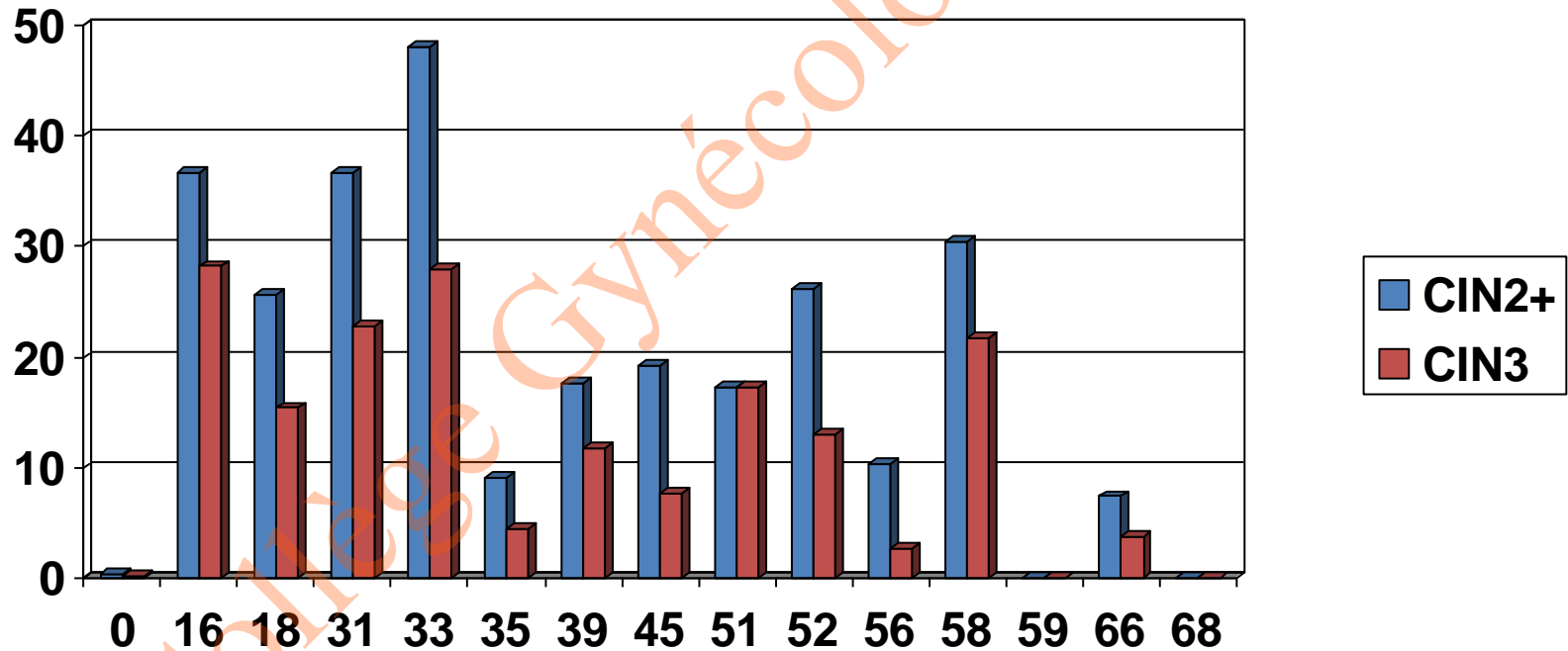
n = population à l'inclusion - * p = NS versus 51 ans

Prévalence hr-HPV chez F. à FCV normal : 13% [1.7 – 27.0%]¹

- Test HPV : peu spécifique surtout avant 35 ans
- ➔ il faut TRIER les HPV+ :
 - génotypage
 - charge virale
 - triage
 - distinguer infections persistantes / transitoires (p16 – mRNA E6 & E7)

HPV 16 & 18 : très haut risque → Génompage... non disponible

12 567 F. de 32 à 38 ans suivies 4 ans ¹



Améliorer la VPP du test HPV : SEUIL du test +

NTCC ¹	Sensibilité Relative	VPP Relative
Cytologie	1	1
HC2 1 pg/ml	1.43 [1.00-2.04]	0.58 [0.33-0.98]
HC2 2 pg/ml	1,41 [0.98-2.01]	0,75 [0.45-1.27]

HART ²	Sensibilité	Spécificité	VPP
Cytologie	76.6 [65.1-85.1]	95.8 [95.4-96.2]	15.8 [12.7-19.4]
HC2 1 pg/ml	97.1 [91.2-99.1]	93.3 [92.7-93.9]	12.8 [10.4-15.7]
HC2 2 pg/ml	96.0 [89.7-98.5]	94.4 [93.9-95.0]	15.0 [12.2-18.3]

Améliorer la spécificité du test HPV : TRIAGE

	Se Relative (95%IC)	VPP Relative (95%IC)	Nombre de tests pour 1 CIN3
Cytologie (Référence)	1,00	1,00	169,1
Test HPV	1,30 1,09-1,54	0,44 0,30-0,64	130,4
Cytologie & test HPV	1,35 1,15-1,60	0,42 0,28-0,61	250,3
Test HPV+ & cyto- 2^{ème} test HPV à 1 an	1,30 1,09-1,54	0,87 0,60-1,26	146,2 +12.2% de référées

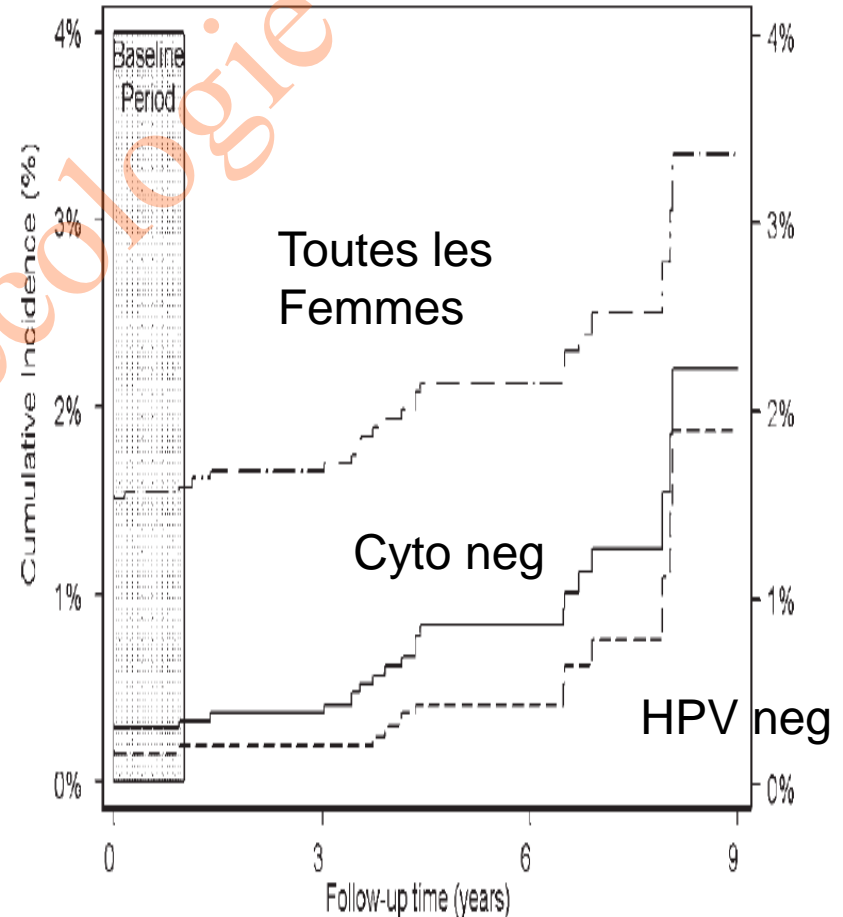
3. Les problèmes techniques ¹

- Quels tests seront accrédités ? (FDA : Hybrid Capture)
- A la GRANDE échelle du dépistage de masse :
 - baisse de spécificité :
 - cross réactivité entre 2 types d'HPV
 - faux + des tests HC2 (→ 17%)
 - faux - des tests (matériel absent) : contrôle qualité indispensable

4. Espacement des tests : 6 ans

- LE point fort du test HPV
- Hammersmith Study ¹ :
 - 2982 F.
 - de plus de 35 ans
 - suivies 6.4 ans
 - random LBC/ HC2

CIN2+ RA%	1 an	5 ans	9 ans
HPV-	0.19	0.42	1.88
Cyto -	0.33	0.83	2.20

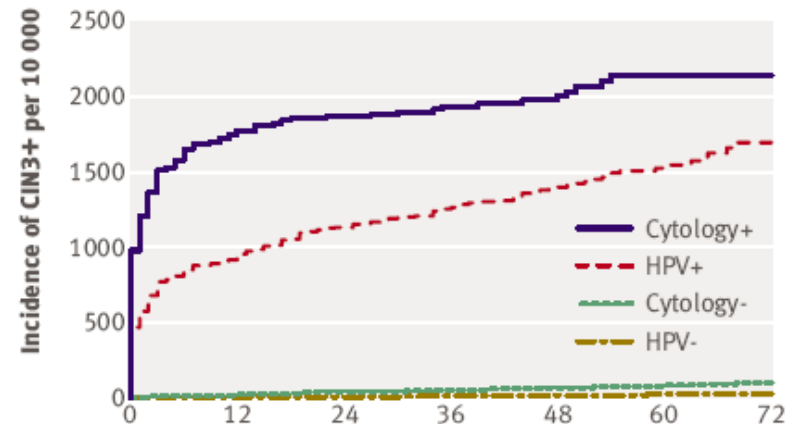


4. Espacement des tests : 6 ans

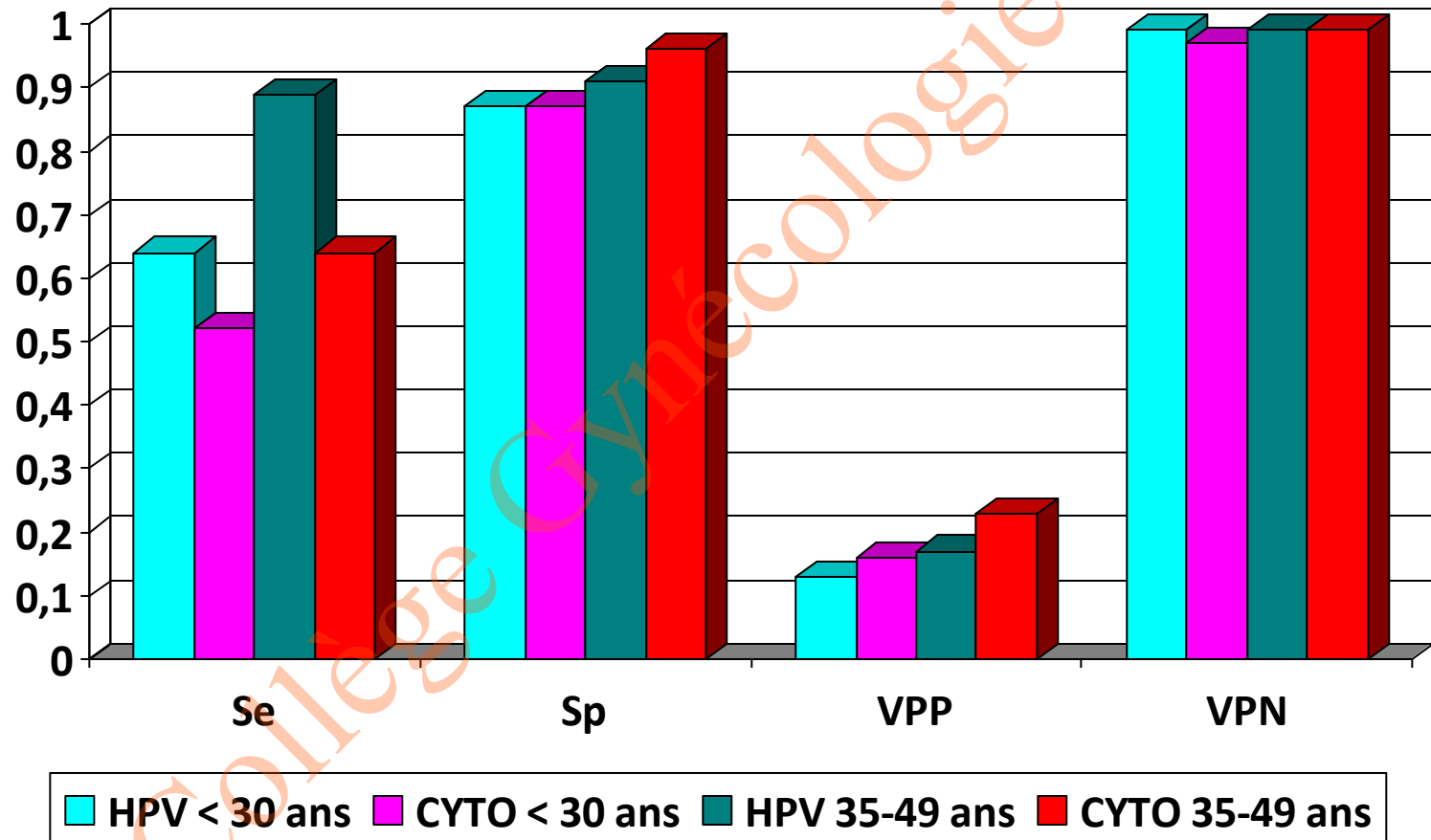
Tx incidence cumulée CIN3+	
HPV- 6 ans	0.27 [0.12-0.45]
Cyto – 6 ans	0.97 [0.53-1.34]
HPV- 3 ans	0.12 [0.03-0.24]
Cyto – 3 ans	0.51 [0.23-0.77]

- 7 études européennes
- 6 pays
- 24,295 Femmes
- en majorité > 30 ans

- Donc : espacer à 6 ans
- Validé dans des ETUDES
- Vraie vie ?



5. Quand débiter : 7 études européennes



5. Quand débiter

- La toute jeune femme :
 - forte prévalence des infections HPV
 - pas de cancer invasif avant 20 ans
 - fréquence des lésions cervicales (CIN2+)
 - clairance +++ →
 - guérison spontanée > 50% des cas
 - progression annuelle vers CIN3 < 1% avant 25 ans
 - vaccination : HPV 16 & 18
- Le risque : sur-traitement
 - PAS DE TEST HPV AVANT 30 ans

En conclusion

**Plus sensible
(Femmes jeunes +++)**



ORGANISER

**Moins spécifique
→ Trier**

**Coûteux
→ Espacer**