

VACCINATION, DÉPISTAGE, AUTO-PRÉLÈVEMENT...

POUR EN FINIR AVEC LE CANCER DU COL, IL Y A ENCORE DU TRAVAIL

Pauline de Wurstemberger, d'après une interview du Pr Marc Arbyn (Sciensano; UGent)

Marc Arbyn, docteur en Médecine, chef de l'Unité Épidémiologie du Centre du Cancer (Sciensano), et professeur à l'Université de Gand, est actif dans le domaine de la prévention et du traitement des cancers dus au HPV. Après 10 ans de travail en Afrique pour Médecins Sans Frontières, Marc Arbyn est rentré en Europe pour se consacrer à la recherche. Ses terrains de prédilection: les revues systématiques, études Cochrane et méta-analyses dans le domaine de la vaccination HPV et du dépistage; le diagnostic et le traitement du cancer du col de l'utérus. Il s'intéresse également à l'évolution et l'analyse spatiale de l'incidence et de la mortalité liée au cancer.

Marc Arbyn répond à nos questions sur le chemin qu'il reste à parcourir en Belgique pour améliorer la lutte contre le cancer du col de l'utérus et le virus à son origine, le *human papillomavirus* (HPV). Amélioration de la vaccination, changement de technique de dépistage et mise en place de l'auto-échantillonnage sont autant de pistes évoquées par le chercheur.



Marc Arbyn

Vers la disparition du cancer du col de l'utérus en Belgique et dans le monde?

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé un appel à l'élimination du cancer du col de l'utérus. Pour descendre au niveau critique de moins de 4 cas/100.000 femmes par an, trois objectifs sont énoncés: au moins 90%

de couverture vaccinale des filles avant l'âge de 15 ans, 70% de couverture de dépistage avec un test de haute précision et 90% de prise en charge des femmes dépistées positives (atteintes de lésions précancéreuses) ou d'un cancer.

Figure 1:

Cas ou décès/100.000 femmes-années.

Arbyn M, Weiderpass E, et al. The Lancet Global Health 2020;8(2):e191-e203.

En Belgique il y a encore du travail. Au Nord comme au Sud, rien que pour la couverture de dépistage, on est loin de l'objectif des 70% conseillés par l'OMS.

En Europe, les pays de l'Est sont ceux qui montrent l'incidence et la mortalité les plus élevées. À l'échelle mondiale, les pays les plus touchés sont les pays d'Afrique sub-saharienne, d'Amérique centrale, des Caraïbes, de l'Asie du Sud-Est ainsi que plusieurs archipels en Océanie (1). De l'autre côté, les taux les plus bas d'incidence et de mortalité sont observés dans la région méditerranéenne, l'Afrique du Nord et l'Asie de l'ouest, car il y a moins d'HPV là-bas. Au vu de la prévalence du virus en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande, il est certain que sans dépistage, les taux d'incidence et de mortalité seraient bien plus élevés.

Où se situe la Belgique sur l'échelle européenne?

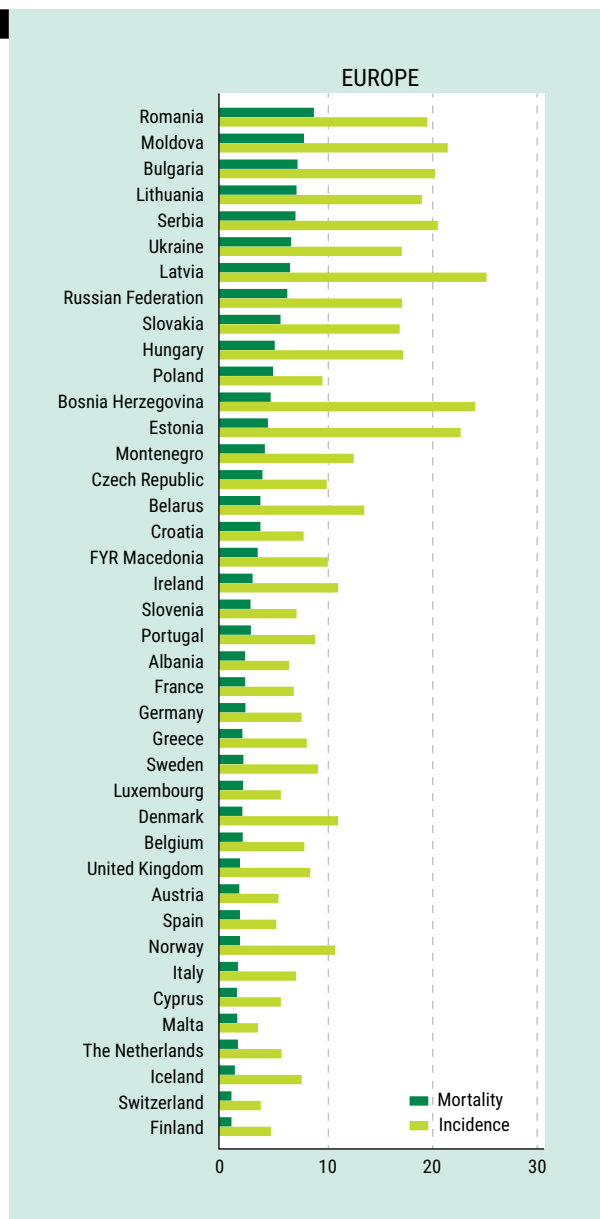
Si on regarde comment se positionne notre pays par rapport aux autres pays européens, on observe que la Belgique se situe entre le Danemark et l'Angleterre, dans le dernier tiers en termes d'incidence et de mortalité (Figure 1).

Un exemple à suivre?

L'Australie! Elle a introduit la vaccination très tôt, a atteint une excellente couverture vaccinale et son programme de dépistage fonctionne très bien et est accompagné d'un bon contrôle qualité. Elle est également pionnière car elle a eu les moyens d'ajouter les jeunes garçons dans son programme de vaccination. Autres bons élèves? Plus proches de nous, Les Pays-Bas et certains pays nordiques.

Quelles pistes sont à exploiter selon vous pour faire avancer la lutte contre ce cancer?

Quand on se penche sur l'évolution des chiffres en Europe lors des dernières décennies, on peut noter deux points. Une chute dramatique de l'incidence est apparue dans les pays comme La Finlande ou le Danemark, qui ont introduit un dépistage efficace dans les années 1970. Cependant, au début des années 2000, cette baisse s'arrête et les chiffres ré-augmentent doucement dans la plupart des pays avec un bon dépistage. Cela est très certainement dû à l'exposition au HPV qui est plus importante, au taux de participation au programme de dépistage qui diminue et au dépistage cytologique qui a atteint un plateau de réduction. On peut donc identifier trois grands axes: améliorer les programmes de vaccination, remplacer le dépistage cytologique par le test HPV et introduire l'auto-prélèvement.

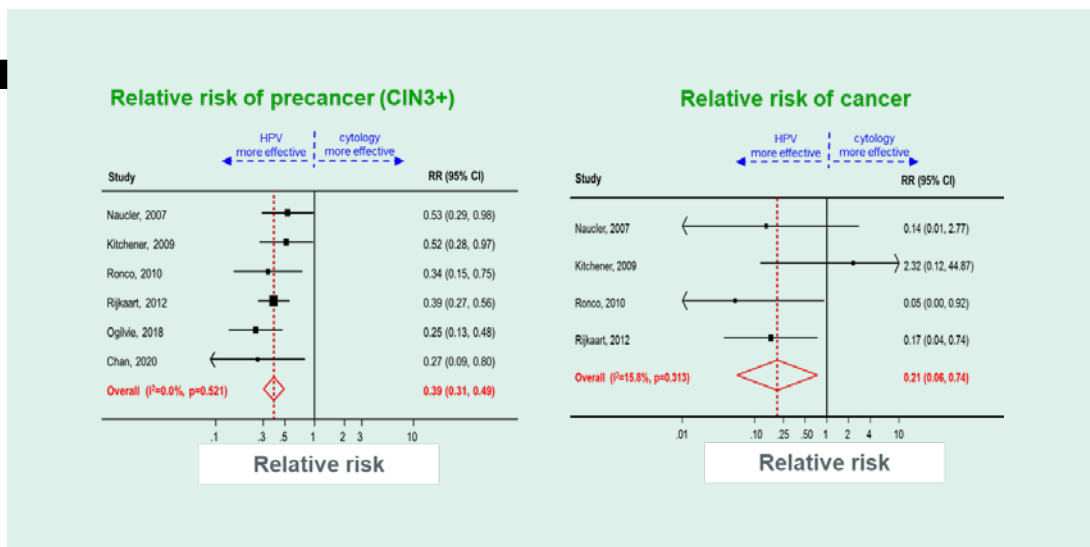


Reprenons point par point, améliorer la vaccination, comment?

La Flandre a atteint une très bonne couverture vaccinale, avec plus de 85% des filles et garçons vaccinés durant la première année d'enseignement secondaire. La Wallonie et Bruxelles, quant à elles, sont encore loin des 90% de couverture vaccinale avant l'âge de 15 ans proposés par l'OMS. Une piste à envisager? Augmenter l'impact des campagnes de vaccination scolaire, car c'est là que ça se passe. On pourrait par exemple penser à la mise en place d'une deuxième campagne de vaccination scolaire, plus tard, pour permettre pendant quelques années par exemple aux jeunes aux alentours de 16 ans qui auraient manqué la première campagne de vaccination à l'âge de 13-14 ans de se faire vacciner. Il faudrait également continuer à contrer le discours anti-vaccination.

Figure 2:

Résumé des grands essais randomisés qui comparent le dépistage virologique au dépistage cytologique.



Pourquoi changer de type de dépistage?

En janvier 2015, le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) publiait un rapport qui se penche sur la technique de dépistage du cancer du col (2). Le rapport recommande le remplacement du frottis cytologique (Pap-test) par le test HPV, plus efficace, qui détecte l'ADN du virus. Sept ans plus tard, le frottis reste pourtant toujours la norme en vigueur en Belgique. L'OMS également suggère l'utilisation d'un test HPV valide. C'est notre équipe qui a mis en place le système de validation des tests qui est mondialement utilisé aujourd'hui.

Test HPV ou frottis cytologique: quelle est la différence?

Le Pap-test est un frottis cytologique pratiqué actuellement par un médecin généraliste ou un gynécologue. L'échantillon est envoyé au laboratoire de cytologie. Le cytologue doit analyser la lame de cellules au microscope à la recherche de cellules altérées. Le test HPV quant à lui est un test moléculaire.

Pourquoi le test HPV serait-il plus efficace?

Le résultat du frottis cytologique repose sur l'œil humain, sur les compétences et l'effort fourni par le cytologue. Sur une lame contenant des centaines de milliers de cellules, il faut débusquer parfois les quelques cellules anormales. Un diagnostic qui dépend des sens humains ne peut pas être parfait. Le test HPV est automatisé. C'est la machine qui donne une réponse. Plus standardisé et plus fiable.

Dans notre méta-analyse publiée en 2012 et actualisée en 2021 on a pu démontrer l'efficacité du test HPV (Figure 2) (3). L'étude résume les grands essais randomisés qui comparent le dépistage virologique au dépistage cytologique. On a calculé le risque relatif de développer un pré-cancer (graphique à gauche) ou un cancer

(graphique à droite) parmi les femmes qui avaient un test HPV négatif par rapport à celles qui avaient une cytologie négative. Un risque relatif de 1 serait obtenu si les deux tests avaient la même performance. Cependant, toutes les études obtiennent de façon systématique un risque relatif en dessous de 1, ce qui démontre l'efficacité du dépistage avec un test HPV. En résumé, le test HPV négatif se traduit par un risque de développer un pré-cancer ou cancer du col significativement plus bas que lors d'un Pap-test négatif.

D'autres avantages au test HPV?

Oui, le test HPV peut être effectué sur les auto-échantillons. Les femmes peuvent donc envoyer les échantillons prélevés chez elles. Un autre avantage est l'intervalle entre les dépistages. Pour la cytologie, le test devait être réitéré tous les 3 à 5 ans, pour le test HPV c'est 5 ans ou plus.

Qu'est-ce que l'auto-prélèvement et comment améliore-t-il le dépistage?

Le test HPV peut être réalisé sur un échantillon vaginal prélevé par la femme elle-même. On peut même effectuer le test HPV sur un échantillon d'urine. L'offre de kits d'auto-prélèvement est déjà proposée dans certains pays d'Europe (Danemark, Finlande, France, Hollande et Suède). La performance des tests HPV sur un auto-prélèvement a été démontrée dans l'une de nos études (VALHUDES): on observe très peu de différence en termes de sensibilité et spécificité entre un échantillon auto-prélevé et celui récolté par un médecin (Figure 3). En effet, la sensibilité relative du test HPV par test PCR sur un échantillon auto-prélevé par rapport à celui prélevé par un médecin est de 0,99, avec un intervalle de confiance qui contient 1. En théorie, un examen cytologique est envisageable sur un auto-prélèvement, mais sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes.

Figure 3:

Le test de dépistage du HPV sur des échantillons auto-prélevés à l'aide d'une PCR validée présente une précision similaire à celle des échantillons prélevés par un clinicien: sensibilité et spécificité très près d'unité.

Arbyn M, Smith SB, et al. BMJ 2018;363:k4823.

Assay	Outcome	No of studies	Ratio (95% CI)	
			Sensitivity	Specificity
PCR	CIN2+	17	0.99 (0.97 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*
	CIN3+	8	0.99 (0.96 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*

Une méta-analyse menée en 2018 a pu démontrer que lors de l'envoi d'un courrier de rappel de dépistage, ceux accompagnés d'un kit d'auto-prélèvement présentaient un meilleur taux de participation (5). Une petite étude récente menée en Belgique a montré que lorsque le kit d'auto-prélèvement est offert par un médecin généraliste lors d'une consultation, le taux de participation augmente encore (6). Voilà des pistes encourageantes pour améliorer la couverture du dépistage.

N'y a-t-il qu'un test HPV?

Non, il en existe quelques centaines, mais seulement 11 tests ont été validés par notre système de validation (4).

Certains pays sont-ils déjà passés au dépistage HPV?

En 2015, lorsque le rapport KCE est sorti, la Belgique faisait partie des pays pionniers à proposer le dépistage par test HPV en Europe. Aujourd'hui, beaucoup de pays européens ont déjà introduit le test HPV comme technique unique de dépistage ou en «co-testing», en parallèle du frottis cytologique. Si on analyse de plus près l'Europe et le Royaume-Uni, quinze pays ont déjà effectué le passage au test HPV, quatre au co-testing, huit considèrent des plans d'introduction du test HPV (dont la Belgique) et six continuent de faire le dépistage cytologique. Aujourd'hui, la Belgique a du retard à rattraper!

Que faut-il pour que le changement se mette en place?

Les discussions doivent reprendre! Elles avaient débuté il y a quelques années mais se sont arrêtées à cause du contexte politique puis sanitaire (Covid-19). Les acteurs doivent se remettre autour de la table pour discuter de l'implémentation.

Quel rôle peut jouer le médecin généraliste?

Parler des campagnes de vaccination scolaire pour les jeunes filles et garçons et rappeler l'importance du dépistage aux femmes entre 25 et 64 ans. Et, qui sait, peut-être distribuer un kit d'auto-prélèvement à celles-ci un jour?

Notre équipe, en collaboration avec l'Université de Gand, tous les départements de Médecine Générale des Universités flamandes, le centre de dépistage des cancers (CVKO) et le Registre du Cancer, est en train de mettre sur pied une étude pour reproduire l'essai bruxellois du Dr Cornet (distribution de kit d'auto-échantillonnage lors de consultation) à plus grande échelle. On a déjà obtenu un financement de Kom-Op-Tegen-Kanker et plusieurs dizaines de médecins généralistes seront impliqués.

Sur quoi portent vos recherches actuellement?

Notre équipe travaille actuellement sur plusieurs axes: étendre les systèmes de validation des tests HPV pour les auto-prélèvements, établir des méthodes pour augmenter la couverture vaccinale et de dépistage, améliorer les systèmes de collecte de données afin de pouvoir évaluer l'impact de la prévention sur l'incidence et la mortalité des cancers liés au HPV, collaborer avec plusieurs institutions internationales pour établir des guidelines basées sur les données scientifiques et adaptées au profil de risque des femmes. On contribue ainsi à l'initiative de l'OMS pour réduire l'incidence du cancer du col jusqu'à le faire passer dans la catégorie des maladies rares. ■

Pour en savoir plus?

Vous pouvez suivre le travail du Centre du Cancer sur Twitter ou sur leur site web (e-cancer.be).

Références

- Arbyn M, Weiderpass E, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8(2):e191-e203.
- Rapport KCE-238: Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening, 2015.
- Arbyn M, Ronco G, et al. Vaccine 2012, updated for IARC Handbook for cervical cancer screening: 2022;vol 18.
- Arbyn M, Simon M, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083-95.
- Arbyn M, Smith SB, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
- Peeters E, Cornet K, et al. Efficacy of strategies to increase participation in cervical cancer screening: GPs offering self-sampling kits for HPV testing versus recommendations to have a pap smear taken - A randomised controlled trial. *Papillomavirus Res*. 2020;9:100194.