



**ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DE LA  
RECHERCHE DES PAPILLOMAVIRUS  
HUMAINS (HPV) DANS LE DÉPISTAGE  
DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET  
CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS**

**Mai 2004**

**Service évaluation technologique  
Service évaluation économique**

Mai 2004

## Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

### **AVANT-PROPOS**

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies et d'évaluation économique.

Alain COULOMB  
Directeur général

---

## **SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES**

---

### **I. INTRODUCTION**

Le cancer du col de l'utérus se situait, en France, en 2000, au huitième rang des cancers de la femme en termes d'incidence et au cinquième rang en termes de mortalité. Le dépistage est individuel, spontané, non organisé sauf dans 5 départements ; il repose sur le frottis cervico-utérin au rythme d'un frottis tous les 2 ou 3 ans, après deux frottis consécutifs normaux à 1 an d'intervalle. Le rôle des papillomavirus humains [*Human Papillomavirus* (HPV)] dans la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses du col est bien établi et des tests diagnostiques de l'infection sont disponibles. Ce test est indiqué et inscrit à la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) pour le suivi des femmes présentant des lésions malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) à la cytologie. C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Anaes pour évaluer l'intérêt du test de détection d'HPV en première intention dans le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col (appelé dans ce rapport dépistage primaire). L'étude n'avait pas pour objet l'évaluation des autres indications du test HPV, la réévaluation du frottis en milieu liquide réalisée en 2002 par l'Anaes, ni l'évaluation de l'impact des modalités du dépistage en France (rythme des frottis, organisation).

### **II. MÉTHODE**

L'évaluation de l'intérêt du test HPV a reposé sur l'étude des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et s'est fondée sur l'analyse critique de la littérature de langue anglaise et française. Celle-ci a été soumise à un groupe de travail constitué de 16 experts proposés par les sociétés savantes concernées. Les conclusions et perspectives proposées ont été soumises à un groupe de lecture constitué de 23 experts. Les deux groupes ont répondu à un questionnaire reprenant les principales conclusions et propositions.

### **III. RÉSULTATS**

#### **III.1. Étude des critères définis par l'OMS pour évaluer l'intérêt d'un dépistage**

III.1.1. Le cancer du col de l'utérus est un problème important de santé publique.

L'incidence du cancer du col a diminué depuis la mise en place du frottis cervico-utérin. Il reste au huitième rang des cancers de la femme en France avec, en 2000, une incidence de 3 400 cas et une mortalité de 1 000 femmes par an.

### III.1.2. L'histoire naturelle de la maladie est connue

L'histoire naturelle du cancer du col est un processus lent. L'association entre l'HPV et le cancer du col est bien établie. Les critères de causalité (force de l'association, stabilité, spécificité, relation temporelle, plausibilité biologique et travaux expérimentaux) ont été appliqués au cas d'HPV et cancer du col. Les HPV type 16 et 18 ont été classés agents carcinogènes par l'OMS et l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), et d'autres types dits à « haut risque » ont été identifiés. L'impact de la charge virale sur le risque d'évolution des lésions cytologiques est probable mais reste en cours d'étude.

### III.1.3. Facteurs de risque permettant de sélectionner la population

L'infection est transmissible par contact sexuel ; la prévalence de l'HPV diminue à partir de 30 ou 35 ans, la plupart des infections étant transitoires en particulier chez la femme jeune ; la persistance de l'infection par un HPV à haut risque est le facteur de risque majeur d'évolution vers un cancer. Le rôle des cofacteurs dans la dynamique de l'infection et dans l'évolution des lésions précancéreuses (parité, contraception orale, tabagisme, co-infection, etc.) fait l'objet de travaux en cours.

### III.1.4. Prise en charge de la maladie

La découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin conduit à une démarche de surveillance ou de diagnostic qui guide les choix thérapeutiques des lésions précancéreuses et des cancers. En 2004, il n'y a pas de traitement de l'infection à HPV. Des vaccins sont en développement.

### III.1.5. Le test de dépistage du génome des HPV est disponible

La recherche d'HPV est réalisée par des techniques de biologie moléculaire, sur un prélèvement réalisé en plus du frottis cervico-utérin conventionnel, ou à partir du liquide résiduel d'un frottis en milieu liquide. Des tests diagnostiques utilisant l'hybridation moléculaire [*Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2)] ou la PCR sont disponibles. Le test HC 2 est commercialisé et simple d'utilisation ; il détecte un ensemble de virus à haut risque. La PCR permet le typage viral ; la commercialisation d'une trousse est prévue en 2004 ; les conditions d'utilisation de la PCR en routine doivent être définies.

Les essais réalisés en situation de dépistage primaire et ayant corrigé le biais de vérification montraient que la sensibilité du test HPV pour la détection des ASC-US et des HSIL variait respectivement de 88 à 98 %, et de 96 à 100 % alors que la sensibilité du frottis variait respectivement de 42 à 78 % et de 60 à 86 %. La spécificité du test HPV variait pour la détection des lésions ASC-US et HSIL de 72 à 96 % et de 16 à 87 % respectivement, la spécificité du frottis variait de 82 à 98 % (seuil ASC-US) et de 89 à 99 % (seuil HSIL). Au total, il semble que la sensibilité du test HPV soit supérieure à celle du frottis mais la spécificité est inférieure.

### III.1.6. Conditions de mise en œuvre d'un programme de dépistage

Aucune étude ne permet en 2004 de justifier la mise en œuvre d'un programme de dépistage par le test HPV seul à la place du frottis. L'utilisation du test HPV associé au frottis cervico-utérin a une valeur prédictive négative élevée, proche de 100 %, qui permettrait peut-être d'élargir l'intervalle entre les tests, mais aucune étude comparative n'a évalué la performance des tests répétés à différents intervalles. L'évaluation de l'efficacité du programme de dépistage du cancer du col devra prendre en compte le rythme et le délai entre les tests, ainsi que le taux de couverture dans le contexte français. L'impact psychologique sur la qualité de vie de la mise en œuvre d'un test de dépistage reposant sur un test qui révèle une infection sexuellement transmissible et potentiellement à risque de cancer n'a pas été évalué.

### III.1.7. Évaluation économique

En 2003, il n'existe pas d'étude médico-économique française. La littérature anglophone ne permet pas de promouvoir un dépistage fondé sur la seule recherche de l'HPV. Elle montre, en revanche, que l'association de la recherche d'HPV avec un frottis peut présenter un rapport coûts *versus* résultats favorable sous certaines conditions de performance du test et de délai de transition entre l'infection à HPV et la lésion. Il n'existe pas d'étude qui permette de définir ces conditions pour la France. Une modélisation économique fournirait ces éléments et permettrait d'estimer le coût global de l'adjonction du test HPV (cotation B180) à un frottis (cotation B55).

### III.1.8. Recommandations existantes

Seule la *Food and Drug Administration* (FDA) (États-Unis) a approuvé l'utilisation du test HPV en association au frottis cervico-utérin dans le dépistage primaire du cancer du col : il est réservé aux femmes de plus de 30 ans et ne doit pas être répété à un intervalle inférieur à 3 ans en cas de résultats négatifs de la cytologie et du test HPV. L'*American Cancer Society* (ACS) et des experts européens (Eurogin) ont proposé le test HPV en association au frottis chez les femmes de plus de 30 ans. Les algorithmes de prise en charge en fonction des résultats des tests reposent sur des avis d'experts. Aucun consensus n'a été établi par les autorités officielles.

Les évaluations réalisées par les agences anglaises comme le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) et canadiennes comme le *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA) concluaient que le rapport coût-résultat du test HPV en situation de dépistage et couplé à la cytologie devait être étudié dans le contexte national.

### III.1.9. Études en cours

Trois essais randomisés sont en cours :

- au Royaume-Uni : cytologie en milieu liquide et test HPV avec randomisation sur l'exploitation du test HPV ; le critère principal est l'incidence des CIN 3 au frottis de dépistage à 3 ans ; une étude de l'impact psychologique ainsi qu'une évaluation économique seront réalisées ;
- au Canada : comparaison de la cytologie conventionnelle et du test HPV avec évaluation des performances des tests, le sujet étant son propre témoin, et évaluation économique ;
- en Italie : comparaison du frottis conventionnel et du frottis en milieu liquide associé à un test HPV et évaluation de la sensibilité et de la spécificité du test HPV par rapport aux frottis.

Différents algorithmes de prise en charge sont suivis selon les résultats des tests. La fin prévue de ces essais est estimée à 2005 à 2007 selon les études.

Des études de cohortes sont en cours en France et à l'étranger. La durée de suivi atteint 6 à 10 ans.

### III.2. Avis des experts du groupe de travail et de lecture

La plupart des experts considèrent que le dépistage par le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié. Dans le futur, le test HPV pourrait peut-être permettre de trier les femmes devant bénéficier de la cytologie.

L'utilisation du test HPV associé au frottis en première intention fait l'objet d'un débat :

- une majorité d'experts estime que l'introduction de ce test pour le dépistage primaire est prématurée (21/39 réponses) ou non justifiée (4/39 réponses) : de nombreuses inconnues persistent en termes d'efficacité (baisse de l'incidence du cancer du col), de modalités de prise en charge des femmes (en particulier en cas de cytologie normale et de test HPV positif), d'impact sur les pratiques et d'impact psychologique ; elle n'est pas prioritaire par rapport à une optimisation du dépistage actuel et doit être évaluée dans un modèle médico-économique adapté au contexte français (épidémiologie de l'HPV par tranche d'âge, et en fonction des lésions cytologiques, pratiques du dépistage et des modalités de prise en charge) ; la comparaison des tests *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 et PCR serait nécessaire ;
- les experts qui soutiennent le test HPV associé au frottis en première intention (13/38) considèrent majoritairement que le test HPV devrait être proposé aux femmes de plus de 30 ans : la sensibilité supérieure du test HPV et la valeur prédictive négative élevée de l'association des 2 tests permettent dès à présent d'améliorer la prise en charge des patientes [diagnostic des lésions précancéreuses plus précoce chez des femmes ayant une cytologie normale, intervalle de 3 ans entre les tests en cas de résultats négatifs (recommandation actuelle pas toujours appliquée)] ; des algorithmes de prise en charge ont été proposés par les experts.

#### **IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Le test de détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. En France, en 2004, la place exacte du test en première intention reste à déterminer :

- le test HPV associé au frottis offre des perspectives prometteuses : le bénéfice médical et économique devra être réévalué après le résultat des essais randomisés et des études de cohortes en cours, et la réalisation d'un modèle coût-efficacité ;
- le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié : c'est une hypothèse à évaluer à plus long terme.

L'opportunité d'utiliser ce nouveau test dans le cadre du dépistage devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du dépistage actuel dans l'optique d'une meilleure couverture. Dans la perspective d'une mise en œuvre future de ce test, des prérequis seront indispensables : confirmation de la population cible, algorithmes de prise en charge, définition des conditions techniques et des modalités du contrôle de qualité, formation des professionnels et information des patientes, évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles.

Le rapport complet

(ISBN :            Prix net : €)

est disponible à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé  
Service communication  
2, avenue du Stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de « l'agent comptable de l'Anaes ».

Ce texte est téléchargeable gratuitement sur le site de l'Anaes : [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) rubrique : « Publications ».



Ce travail a été réalisé par :

le D<sup>r</sup> Caroline LATAPY sous la responsabilité du D<sup>r</sup> Bertrand XERRI, responsable du service évaluation des technologies ;

M<sup>lle</sup> Stéphanie BARRE, M<sup>lle</sup> Fabienne MIDY, économistes, sous la direction de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET, documentaliste, M<sup>me</sup> Laurence FRIGÈRE, assistante documentaliste, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été effectué par M<sup>me</sup> Sabrina MISSOUR.

## **GROUPE DE TRAVAIL**

M<sup>me</sup> Christine BERGERON, anatomopathologiste, CERGY-PONTOISE

M<sup>me</sup> Christine CLAVEL, biologiste, REIMS

M. Ralph CROTT, économiste, BELGIQUE

M<sup>me</sup> Catherine HILL, épidémiologiste, PARIS

M. Philippe JAURY, généraliste, PARIS

M<sup>me</sup> Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, généraliste, PARCAY-MESLAY

M. Jean-Louis LEROY, gynécologue, LILLE

M<sup>me</sup> Françoise LUNEL, virologue, ANGERS

M. Joseph MONSONEGO, gynécologue, PARIS

M<sup>me</sup> Christiane MOUGIN, biologiste, BESANÇON

M. Gérard ORTH, virologue, PARIS

M. Alain PETITJEAN, anatomopathologiste, BESANÇON

M<sup>me</sup> Pia de REILHAC, gynécologue, NANTES

M. Didier RIETHMULLER, gynécologue, BESANÇON

M<sup>me</sup> Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, MONTPELLIER

M. Henri SEVESTRE, anatomopathologiste, AMIENS

## **GROUPE DE LECTURE**

M<sup>me</sup> Marie-José d'ALCHÉ-GAUTIER, économiste, CAEN  
M. Gérard AGIUS, virologue, POITIERS  
M. Marc ARBYN, épidémiologiste, SAINT-MAURICE  
M. Philippe BIREMBAUT, anatomopathologiste, REIMS  
M. Jean-Jacques BALDAUF, gynécologue, STRASBOURG  
M. Pascal BONNIER, gynécologue-obstétricien, MARSEILLE  
M. Jean-Charles BOULANGER, gynécologue, AMIENS  
M<sup>me</sup> Françoise BOMAN, anatomopathologiste, LILLE  
M<sup>me</sup> Marie-Hélène CAYROL, gynécologue, TOULOUSE  
M. Jean-Marc CHARPENTIER, généraliste, MONTBERT  
M<sup>me</sup> Béatrix COCHAND-PRIOLETT, anatomopathologiste, PARIS  
M<sup>me</sup> Véronique DALSTEIN, épidémiologiste, BESANÇON  
M. Nicolas DUPORT, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire  
M<sup>me</sup> Agnès FOURNIER, biostatisticienne, VILLEJUIF  
M. Hervé GUYOT, généraliste, JOUÉ-LÈS-TOURS  
M. Philippe HALFON, virologue, MARSEILLE  
M. Jean-Luc MERGUI, gynécologue, PARIS  
M. Philippe MORICE, chirurgien-gynécologue, VILLEJUIF  
M<sup>me</sup> Françoise MOUSTEOU, gynécologue, GAGNES-SUR-MER  
M. Denis QUERLEU, cancérologue, TOULOUSE  
M. Xavier SASTRE-GARAU, anatomopathologiste, PARIS  
M. Philippe SAUTHIER, gynécologue, LAUSANNE  
M<sup>me</sup> Marie-Cécile VACHER-LAVENU, anatomopathologiste, PARIS