

Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double marquage immuno-histochimique (p16/Ki67)

1. Saisine

L'évaluation de la place de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et du double marquage immuno-histochimique (p16/Ki67) est une demande de la Direction Générale de la Santé (sous-direction SP / Bureau SP5). Dans le cadre des réflexions menées pour la mise en œuvre du programme national de dépistage organisé (PNDO) du cancer du col de l'utérus (CCU) en fin d'année 2017, elle a en effet souhaité que la Haute Autorité de Santé (HAS) actualise les recommandations émises par l'ANAES en 2004 sur la place du test de détection des HPV (test HPV) en dépistage primaire. Cette évaluation devrait également concerner les auto-prélèvements avec test HPV et préciser la place du double marquage immuno-histochimique dans la stratégie de dépistage du CCU.

Il est notamment attendu :

- une évaluation de la place du test HPV (incluant les auto-prélèvements) dans la stratégie de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ;
- une évaluation du recours potentiel au double marquage immuno-histochimique p16/Ki67 dans le cadre de cette stratégie de dépistage.

Cette évaluation est inscrite au programme de travail 2017 de la HAS.

2. Contexte

En France, le cancer du col de l'utérus (CCU) est le 12^{ème} cancer féminin le plus fréquent (données INCa, 2015). Il touche environ 3 000 nouvelles femmes par an (2 797 selon les projections InVS pour 2015) et trois quarts des cas sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans. Il représente la 11^{ème} cause de mortalité chez la femme en France : le nombre de décès dus à ce cancer est estimé à près de 1 100 par an¹. Le taux d'incidence, qui a diminué depuis 1980 de -2,5% par an en moyenne, est de 5,9 pour 100 000 femmes. Cette tendance est essentiellement expliquée par l'existence, depuis les années 1960, du dépistage par cytologie cervico-utérine (ou « frottis cervico-utérin ») qui permet de diagnostiquer et de traiter des lésions pré-invasives ou des cancers à un stade précoce². On observe toutefois un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000. Le taux de survie nette à 5 ans après le diagnostic est en diminution (de 68% pour les cas diagnostiqués en 1989/93 à 62% pour ceux diagnostiqués en 2005/2010). Au sein de l'Union Européenne, 33 000 nouveaux cas ont été estimés en 2012. La France présente le 9^{ème} taux d'incidence le plus faible, derrière notamment la Finlande, l'Italie et le Royaume-Uni³.

Identifiés dans 97 à 99% des cancers infiltrants du col de l'utérus, les papillomavirus humains (HPV) représentent le principal facteur de risque de survenue d'un CCU. Ces infections à HPV, liées à l'activité sexuelle, sont extrêmement fréquentes et la plupart de ces infections, ainsi que les lésions épithéliales qu'elles induisent, régressent le plus souvent spontanément. Actuellement près de 200 génotypes complets de papillomavirus infectant l'espèce humaine (HPV) sont caractérisés. Les études épidémiologiques sur la relation entre l'HPV et les cancers du col permettent de distinguer les HPV en fonction de leur oncogénicité potentielle. On distingue ainsi :

- les HPV à bas risque (BR) ;
- les HPV à haut risque (HR).

¹ Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'évaluer, F. Bourdillon et Norbert Ibrah, Editorial du BEH 2-3 | 24 janvier 2017 (Vers la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus), p. 24-25.

² Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2017.

³ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus> (données au 01/02/2017).

Bien que l'ADN des différents types d'HPV comporte des analogies génomiques, seul le groupe des HPV HR est impliqué dans la transformation maligne alors que les HPV BR ne le sont qu'exceptionnellement. L'infection persistante par un HPV à haut risque est ainsi considérée comme le facteur de risque principal du CCU.

Un examen de dépistage, la cytologie cervico-utérine, permet de dépister les lésions précancéreuses et les cancers à un stade permettant une intervention précoce, réduisant ainsi l'incidence du CCU et la mortalité par CCU. Les recommandations françaises actuelles sur le dépistage du CCU préconisent la réalisation d'un examen cytologique chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans au rythme d'un examen tous les 3 ans, après deux examens consécutifs normaux à 1 an d'intervalle⁴. Ces recommandations s'appuient sur les publications successives de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) puis de la HAS⁵.

En France, le dépistage du CCU est jusqu'à présent individuel (ou spontané) et non organisé (hormis dans certains départements dans lesquels des programmes pilotes de dépistage organisé (DO) ont été mis en place depuis le début des années 1990). Le taux de couverture, estimé à 55-60%, est jugé insuffisant au regard des normes européennes (les recommandations internationales reprises par l'Union Européenne fixent l'objectif de 80% de couverture pour le test de dépistage). Des barrières importantes au dépistage semblent exister puisqu'il est estimé que plus de 40% des femmes ne réalisent pas d'examen cytologique dans les trois ans⁶ comme il est recommandé⁷. Cette proportion est d'autant plus élevée qu'elles sont éloignées du système de santé et appartiennent aux catégories socioprofessionnelles les plus modestes.

En 2010, la HAS recommandait l'organisation du dépistage du CCU en France. L'organisation d'un programme national de dépistage du CCU a été définie comme une priorité du Plan cancer 2014-2019 dans son action 1.1 : atteindre un taux de couverture dans la population-cible de 80%, notamment en facilitant l'accès au dépistage des populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé. Son objectif est de réduire l'incidence et le nombre de décès par CCU de 30 % à 10 ans, tout en réduisant les inégalités en santé.

La généralisation du DO nécessitait des évaluations préalables. Deux études ont été conduites en 2016 :

- Santé publique France a évalué les expérimentations de dépistage du CCU dans 13 départements. L'incitation/relance des femmes de 25-65 ans non testées dans les trois dernières années et le recueil par les structures de gestion de tous les tests réalisés, que le dépistage ait été réalisé spontanément ou à la suite d'une invitation ont permis une augmentation substantielle de la couverture du dépistage de 12 %, avec une couverture globale de 62 %.
- L'Institut national du cancer (INCa) a évalué la généralisation du dépistage du CCU en termes médico-économiques en deux phases. La première phase de ce projet avait pour finalité de proposer des préconisations organisationnelles pour la généralisation du DO du CCU au niveau national en mettant l'accent sur les inégalités de santé et en accordant une attention particulière aux femmes en situation de vulnérabilité et / ou éloignées du système de santé et ne se faisant *a priori* pas dépister dans le cadre d'un dépistage individuel. La seconde phase de ce projet avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des différentes modalités de DO en tenant compte du contexte, des enseignements tirés des expérimentations françaises de DO, des alternatives disponibles de prélèvement et d'analyse des tests ainsi que les évolutions attendues en termes de caractéristiques de la population cible et de démographie médicale.

Suite à ces travaux préparatoires, un programme national de dépistage organisé (PNDO) du CCU sera mis en place fin 2017. L'arrêté portant sur la généralisation du DO est attendu pour novembre 2017. Cette mise en œuvre est fondée sur :

- un système d'invitations/relances des femmes non spontanément participantes au dépistage ;
- un suivi de l'ensemble des femmes dépistées positives par les structures de gestion des DO des cancers dont l'étude de l'INCa a montré la plus-value au plan médico-économique ;
- un recours à l'examen cytologique en dépistage primaire, incluant le cas échéant des modalités supplémentaires (par exemple les auto-prélèvements avec test HPV).

Différentes techniques de détection du virus HPV sont disponibles en France. Elles permettent d'identifier ces virus à partir des génomes ou des ARN viraux. Le test HPV est pratiqué sur un prélèvement du col utérin, comme pour un examen cytologique. L'arrêté du 19 mars 2004 (JO du 30 mars 2004) précise les conditions de prise en charge de l'examen

⁴ Evaluation de l'intérêt de la recherche de papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes, 2004.

⁵ Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS, 2010.

⁶ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Paris: Drees; 2015. 502 p. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/154000124/>.

⁷ En 2010, la HAS précisait que 52 % des femmes n'étaient pas ou trop peu souvent dépistées (intervalle entre deux frottis > 3 ans) ; 40 % étaient trop fréquemment dépistées (intervalle entre deux frottis < 3 ans) et que 8 % avaient un rythme de suivi adéquat.

de la détection du génome viral des HPV oncogènes, dans le cas d'atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée. Cet examen est coté B 120 à la nomenclature des actes de biologie médicale⁸ depuis mars 2017.

Les résultats de l'évaluation médico-économique menée par l'INCa dans le cadre de la généralisation du dépistage du CCU ont mis en évidence l'efficacité de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire tous les 5 à 10 ans chez les femmes de plus de 35 ans. L'utilisation de cette modalité de dépistage dans le cadre d'un PNDO nécessite cependant l'actualisation du rapport d'évaluation de la HAS publié en 2004 et portant sur la place du test HPV en dépistage primaire du CCU ainsi que l'évaluation des autres modalités de dépistage primaire du CCU. D'autres raisons de ne pas introduire immédiatement le test HPV comme test de dépistage primaire en France ont également été citées par l'INCa :

- des contraintes fortes de calendrier de déploiement du PNDO CCU (préfiguration et date prévisionnelle de publication de l'arrêté en novembre 2017) ;
- l'attente de l'élaboration et de la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif ;
- la nécessité d'un cadre de DO effectif (évaluation, suivi des pratiques, système d'assurance qualité, etc.) ;
- la négociation sur la tarification de l'acte si l'indication du test HPV en dépistage primaire est retenue en France ;
- le choix du/des tests et les modalités éventuelles d'achat/de recours dans le cadre du programme ;
- des actions de communication et d'information (population cible et professionnels de santé) ainsi que de conduite du changement notamment auprès des professionnels de santé ;
- des risques associés qui devront être évalués et anticipés (risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté, risque clinique (en particulier de sur-traitement, notamment chez les femmes jeunes).

3. Étude de faisabilité

Une première analyse de la littérature, non systématique et non exhaustive, a permis de mettre certains points en évidence. Une réunion de cadrage a été organisée le 19 septembre 2017 en présence du demandeur (DGS), des représentants d'institutions publiques concernées (INCa, Santé Publique France, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et des représentants de parties prenantes, dont le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), le Centre national de référence papillomavirus (CNRP), la Société française de cytologie clinique (SFCC). Elle a permis de compléter cette étude de faisabilité et de recueillir l'avis des sociétés savantes et des institutions publiques invitées sur le périmètre et les questions d'évaluation qui seront traitées dans le cadre de ces travaux.

Pratiques actuelles du dépistage dans les autres pays européens et à l'international : modalités organisationnelles (dépistage modulé selon l'âge de la femme, fréquence de réalisation des tests, types de tests utilisés, etc...)

En Europe, un rapport de synthèse sur le dépistage des cancers du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal (*Cancer Screening in the European Union - Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening*) a été publié en 2017 et fait le point sur les pratiques de dépistage au sein des 28 pays de l'Union Européenne (UE). Sur l'ensemble des pays membres, 25 ont répondu avoir des activités de planification, de pilotage ou de déploiement en cours ou accomplies pour des programmes de dépistage national organisé du CCU. Parmi eux, douze pays ont un programme de DO du CCU (dont le Royaume-Uni et les Pays-Bas), dix pays étaient en cours de mise en place d'un tel programme (dont la France), 2 ont déclaré ne pas avoir de dépistage national organisé (Chypre et Luxembourg) et un pays (Bulgarie) n'a pas répondu au questionnaire.

Les modalités de dépistage sont hétérogènes. Dans la majorité des cas, le dépistage repose sur la réalisation d'une cytologie. Certains pays ont mis en place un dépistage par test HPV seul (Danemark, Finlande, Italie, Suède et Pays-Bas) ou en combinaison à la cytologie (Roumanie, Malte). Le Portugal utilise indifféremment le test HPV seul ou en combinaison à la cytologie.

⁸ Papillomavirus humains (HPV) oncogènes génome viral (code acte : 4127) : détection du génome viral (ADN). Par hybridation moléculaire, avec ou sans amplification génique sur cellules de frottis cervico-utérin. Une seule cotation par patient. L'indication du test est limitée à la situation suivante : - frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US). Le compte rendu devra préciser, outre le nom de la trousse utilisée, le mode de prélèvement, la description des génotypes recherchés, la valeur seuil de la technique, la localisation du prélèvement, le résultat cytologique, le traitement chirurgical éventuel, le résultat positif ou négatif du prélèvement testé (présence ou absence d'ADN d'HPV) et si possible les résultats des précédentes analyses.

La tranche d'âge des femmes incluses dans ces programmes varie d'un pays à l'autre (le plus souvent toutefois entre 25 et 64 ans), les programmes fondés sur le test HPV débutant en général plus tard que ceux fondés sur la cytologie. L'intervalle entre deux dépistages est de 3 ou 5 ans pour les programmes fondés sur la cytologie et de 5 ans pour ceux fondés sur le test HPV.

Les dernières recommandations européennes⁹ de 2015 (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements*) mettent en avant l'utilisation du test HPV comme test de dépistage primaire du CCU, se fondant sur les résultats d'essais contrôlés randomisés montrant des performances meilleures du test HPV versus la cytologie (Ronco et al. 2014, Arbyn et al. 2012). Ces recommandations insistent sur l'importance de mettre en place des dépistages organisés dans les différents pays de l'UE quelle que soit la méthode de dépistage utilisée et de développer la vaccination. L'âge proposé pour le premier test est de 35 ans et en aucun cas avant l'âge de 30 ans ; l'examen cytologique reste donc le test de dépistage chez les femmes de 25 à 30/35 ans. L'intervalle entre 2 tests est allongé à 5 ans au moins et pourrait être étendu à 10 ans si les tests HPV sont plusieurs fois négatifs.

Les États-Unis ont quant à eux adopté une stratégie de dépistage du CCU combinant l'examen cytologique et le test HPV; le dépistage est réalisé sur une base opportuniste. L'âge de début du dépistage a été fixé à 21 ans. Pour les femmes âgées de 21 à 29 ans, un dépistage par cytologie devrait être réalisé tous les 3 ans ; pour celles âgées de 30 à 65 ans, deux stratégies coexistent : la combinaison du test HPV et de l'examen cytologique (*co-testing*) tous les 5 ans et l'examen cytologique tous les 3 ans. Cette recommandation a été maintenue dans la dernière mise à jour publiée par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* en 2016 (ACOG, 2016).

Au Canada, le dépistage du cancer du col est réalisé par examen cytologique chez les femmes asymptomatiques à partir de 21 ans, tous les 1 à 3 ans, selon les provinces ou territoires et les résultats des examens antérieurs¹⁰. Le test HPV peut servir d'examen de triage en cas de résultats cytologiques anormaux. Il est disponible au Canada, mais n'est pas offert dans toutes les provinces ou territoires. Cet examen n'est pas considéré comme approprié pour les femmes de moins de 30 ans (en raison de l'importance de la régression spontanée de ce type d'infection dans ce groupe d'âge).

En Australie, les modalités de dépistage ont été modifiées en 2017¹¹ : l'examen par cytologie tous les deux ans chez toutes les femmes âgées entre 18 et 69 ans a été remplacé par un test HPV tous les 5 ans pour les femmes âgées entre 25 et 74 ans.

Il est à noter que l'ensemble des stratégies proposées ne tient pas compte, pour le moment, des programmes de vaccination ; elles visent le dépistage des femmes en général, vaccinées ou non.

Un état des lieux détaillé des différentes pratiques de dépistage en Europe et à l'international sera réalisé dans le cadre de ces travaux.

Tests de dépistage du CCU disponibles et évaluation de leurs performances

- **L'examen cytologique**

Une revue systématique de la Cochrane¹² fait état d'une sensibilité de l'examen cytologique de 62,5% pour la cytologie conventionnelle, de 72,9% pour la cytologie en phase liquide et de 89,9% pour le test HPV. La spécificité de cet examen est respectivement, de 96,6%, 90,3% et de 72,9%.

Deux types de prélèvements sont disponibles en 2017 : le prélèvement conventionnel (étalement sur lame) et le prélèvement en milieu liquide. En 2010, la HAS a conclu à l'absence de différence dans la performance comparative de ces deux techniques sur le dépistage des cancers du col de l'utérus et que les données disponibles ne permettaient pas de privilégier le frottis cervico-utérin de dépistage en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité par rapport au frottis cervico-utérin de dépistage sur lame. Par rapport au prélèvement conventionnel (sur lame), le prélèvement en milieu liquide n'améliore donc pas de manière nette les performances du test. Toutefois, il a pour principal intérêt de réduire le nombre d'examens cytologiques ininterprétables et permet également l'utilisation de méthodes semi-automatisées de préparation des lames ainsi que la réalisation d'un test pour la détection des HPV sur le même prélèvement (HAS 2010).

⁹ L Von Karsa et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Research. Volume 1, December 2015, 22-31.

¹⁰ <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/cervical/screening/?region=qc#ixzz4tdEpeLeE>.

¹¹ <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/future-changes-cervical>.

¹² Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8:CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Koliopoulos G1, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M.

- **Les tests HPV**

La sensibilité du test HPV, de l'ordre de 95-100 %, est significativement supérieure à celle du frottis, mais sa spécificité est moindre (90% *versus* 96,3%). Les performances diagnostiques de l'examen cytologique et du test HPV seraient équivalentes dès lors qu'ils sont répétés dans le temps¹³.

Les participants à la réunion de cadrage ont rappelé l'importance d'évaluer les performances du test HPV en fonction du milieu de conservation (évaluation d'un « couple » milieu/trousse). Un point de vigilance particulier a été mis en évidence : la problématique de la stabilité des prélèvements dans les milieux de transport et conservation, en amont de la réalisation des tests. Une liste de critères concernant les réactifs HPV et les milieux pourrait être recommandée à l'issue des travaux d'évaluation.

Le test HPV présente deux avantages par rapport à la cytologie : une bonne reproductibilité (la sensibilité est similaire dans toutes les études alors que les résultats sont hétérogènes pour la cytologie, variant de 18,6 à 76,6% selon les études¹⁴), ainsi qu'une sensibilité indépendante de l'âge (alors que pour la cytologie, la sensibilité est moins bonne chez les femmes jeunes¹⁵). Cependant, chez les femmes jeunes (moins de 30 ou 35 ans), chez lesquelles le portage est fréquent, les principaux inconvénients du test HPV résident dans le fait qu'il pourrait conduire à l'identification d'infections qui auraient été spontanément régressives, induisant des colposcopies et des interventions inutiles, avec un retentissement possible sur le déroulement des grossesses à venir (accroissement du risque des complications lors de grossesses ultérieures avec augmentation des cas de rupture prématurée des membranes, de naissances prématurées et de petits poids de naissance < 2500g, chez les femmes ayant subi une excision large de lésions précancéreuses du col utérin¹⁶).

- **Séquences de dépistage envisageables**

Une séquence de dépistage correspond à la réalisation d'un test de dépistage primaire suivi d'un test de triage si des anomalies cytologiques (en cas de réalisation d'une cytologie en test de dépistage primaire) ou la présence de HPV (en cas de réalisation d'un test HPV en dépistage primaire) sont constatées.

En pratique, les 2 configurations les plus fréquentes en Europe sont ainsi :

- Cytologie en dépistage et HPV en triage (si résultats de cytologie sont de type ASCUS ou LSIL) ;
- Test HPV en dépistage et cytologie en triage (si HPV +).

En France, la situation actuelle est la réalisation d'un test HPV en cas de cytologie ASC-US. En 2016, l'INCa recommandait en effet une recherche d'HPV à haut risque notamment en cas de cytologie ASC-US¹⁷ ; la colposcopie et la cytologie répétée n'étant pas recommandées en première intention.

Les participants à la réunion de cadrage ont insisté sur l'importance d'évaluer la performance de la séquence de dépistage du CCU en tenant compte du milieu utilisé pour réaliser le test.

- **Les auto-prélèvements**

Les auto-prélèvements (vaginaux ou urinaires) représentent un outil complémentaire permettant d'orienter le dépistage vers les femmes qui en ont le plus besoin et d'atteindre celles qui ne se présentent pas au dépistage du CCU de manière spontanée.

L'envoi de kit d'auto-prélèvement à domicile peut représenter une porte d'entrée dans le dépistage, inciter à aller consulter un professionnel de santé et reprendre un suivi gynécologique. Le dépistage proposé par le biais de l'envoi de kits d'auto-prélèvement vaginaux (APV) réalisés à domicile par les femmes n'ayant pas bénéficié du DO a été expérimenté à l'étranger comme en France¹⁸. Les résultats d'une étude transversale multicentrique menée par Ken Ha-

¹³ Kitchener HC. Et al. HPV testing in combination with liquid-base cytology in primary cervical screening (ARTISTIC) : a randomised control trial. *Lancet Oncol* 2009 Jul ;10(7) :672-82.

¹⁴ Origoni M. et al. HPV-DNA testing for cervical cancer precursors : from evidence to clinical practice. *Ecancermedical science* 2012 ;6 :258.

¹⁵ Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Boulanger JC, Sevestre H. Tests HPV et dépistage du cancer du col : quelles places ? Dans: 36èmes journées nationales, 5-7 décembre 2012. CNIT-Paris La Défense. Paris: CNGOF; 2012. p. 475-97.

¹⁶ Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Boulanger JC, Sevestre H. Tests HPV et dépistage du cancer du col : quelles places ? Dans: 36èmes journées nationales, 5-7 décembre 2012. CNIT-Paris La Défense. Paris: CNGOF; 2012. p. 475-97. http://www.cngof.fr/journees-nationales/telechargement-fi-chier?path=MAJ%2Ben%2BGO%252F2012%252F2012_GM%252Factualites_sur_l_hpv_en_2012%252FTests HPV et depistage du cancer du col_ quelles_places.pdf

¹⁷ Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

¹⁸ Haguenoer K, Giraudeau B, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, de Pinieux I, et al. Performance de l'auto-prélèvement vaginal sec pour la détection des infections à papillomavirus à haut risque oncogène dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus : une étude transversale. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(13-14-15):248-54. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_6.html.

guelles mettent en évidence les bonnes performances de cette méthode (qu'elle soit sur un APV sec ou un APV avec milieu de transport liquide) : sur un échantillon de 722 femmes, l'étude montre qu'un APV est un moyen performant pour détecter une infection cervicale à HPV-HR en comparaison avec un prélèvement cervical réalisé par un clinicien. Les résultats de cette étude confirment également la bonne acceptabilité d'une telle méthode de prélèvement pour les femmes n'ayant pas eu recours aux modalités de dépistage « standard », c'est à dire tel qu'il est pratiqué par un clinicien.

Les résultats des expérimentations menées en Indre-et-Loire et dans les Ardennes pourront également être exploités (envoi d'un kit d'APV à domicile dans le cadre de la relance du dépistage du CCU) : le taux d'acceptation des APV est élevé et plus particulièrement chez les femmes de plus de 50 ans.

Dans un contexte de précarité, l'envoi d'un APV à domicile peut également permettre d'améliorer le taux de participation des femmes au dépistage.

- **Le double marquage P16/Ki67**

Le double marquage P16/Ki67 s'inscrit dans le cadre des méthodes possibles permettant d'améliorer la spécificité du test HPV. L'immunomarquage de la P16 dans les cellules épithéliales est un marqueur indirect de l'activité de l'oncoprotéine E7 d'un HPV-HR. Cette technique a d'abord été utilisée en histologie pour aider à l'interprétation de biopsies difficiles et augmentait la concordance inter-observateurs puis en cytologie dans le triage des cytologies ASC-US et bas grade pour détecter les lésions de CIN2+. La détection conjointe de Ki-67, marqueur de prolifération, améliore la spécificité¹⁹. Elle a d'abord été utilisée dans ce contexte pour détecter les lésions de CIN2+ dans les frotis avec atypies cytologiques mineures et plusieurs études montrent son intérêt en dépistage primaire pour le triage des HPV+ avec cytologie négative (sensibilité de 91,9% pour les CIN2, de 96% pour les CIN3 avec une spécificité respectivement de 82% et 76,9%).

Les participants à la réunion de cadrage ont précisé que le double marquage immuno-histochimique P16/Ki67 ne pouvait pas être utilisé comme outil de dépistage primaire : une étude²⁰ a comparé le test HPV au double marquage immuno-histochimique en dépistage primaire et mis en évidence une moindre sensibilité et une meilleure spécificité de ce dernier. En revanche, cette étude cas-contrôle ne permet pas de savoir ce qu'il se passe à long terme chez les femmes pour lesquelles le double marquage immuno-histochimique était négatif (absence de données longitudinales).

Le double immunomarquage semble néanmoins intéressant comme méthode de triage, après un test HPV positif sur milieu liquide. Dans ce cadre, il serait utile de comparer cette stratégie à l'utilisation de la cytologie après un test HPV positif.

Un état des lieux des pratiques en Europe pourrait être utile dans le cadre d'un test HPV positif, avec cytologie négative.

Acceptabilité / préférences des différents types de tests par les femmes

L'acceptabilité et les préférences des femmes pour les différents tests (examen cytologique et test HPV notamment), les différentes modalités de prélèvements envisageables (prélèvement par un professionnel de santé ou auto-prélèvement) et le rythme de dépistage proposé devront être analysés dans le cadre de ce travail. L'impact psychosocial d'un résultat de test HPV positif chez les femmes ayant eu un test HPV en dépistage primaire a notamment fait l'objet de l'étude START-HPV (STudy of primary screening in the ARdennes department by Testing for HPV infection). Cette étude concluait qu'il existait une anxiété majorée secondaire à l'annonce d'un test HPV positif par rapport à un résultat HPV négatif, mais que celle-ci avait peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes²¹.

Les participants à la réunion de cadrage ont estimé qu'il était également important d'analyser le vécu des femmes face aux résultats des tests pratiqués ainsi que l'acceptabilité et les préférences des professionnels de santé pour chacun des types de tests.

¹⁹ Petry KU. HPV in screening and triage: primary HPV screening with P16/Ki67 triage. A new standard is defined. HPV Today 2012 Mar 3 :9-11.

²⁰ Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study Hans Ikenberg, Christine Bergeron, Dietmar Schmidt, Henrik Griesser, Francisco Alameda, Claudio Angeloni, Johannes Bogers, Roger Dachez, Karin Denton, Jalil Hariri, Thomas Keller, Magnus von Knebel Doeberitz, Heinrich H. Neumann, Luis M. Puig-Tintore, Mario Sideri, Susanne Rehm, Ruediger Ridder, for the PALMS Study Group. Jul 2013.

²¹ Carcopino X et al. Le dépistage primaire par le test HPV : résultats des grandes études randomisées. La lettre du gynécologue n°343. Mai 2009.

²¹ Impact psychosocial et connaissances sur les infections à HPV des femmes françaises ayant participé à START-HPV, programme pilote de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus par test HPV / Laura Nappée-Duminil ; sous la direction de Véronique Dalstein. Thèse, 2016.

²¹ Avis du 10 février 2017 du Haut Conseil de la santé publique relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains.

Réflexion sur le lien entre la vaccination HPV et la stratégie de dépistage du CCU

La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée pour les filles dès l'âge de 11 ans. Elle représente un moyen de prévention du CCU complémentaire au dépistage par frottis, recommandé tous les trois ans de 25 à 65 ans.

Deux vaccins utilisés en prévention du CCU et de l'infection par papillomavirus étaient jusqu'alors disponibles sur le marché français : Gardasil®, qui contient deux génotypes d'HPV oncogènes (HPV 16 et 18) et deux autres génotypes d'HPV responsables de condylomes acuminés et Cervarix®, qui contient les HPV 16 et 18. Ces deux vaccins apportaient une protection de 70% vis-à-vis des cancers du col de l'utérus, et de 50% contre les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade. Un troisième vaccin, Gardasil 9® (vaccin recombinant nonavalent), a obtenu l'AMM européenne en juin 2015. Il couvre un spectre plus large que les précédents vaccins avec 5 génotypes additionnels d'HPV à haut risque (31, 33, 45, 52 et 58). Cet éventail permettrait d'apporter une protection contre 90% des cancers du col induits par les HPV, contre 80% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade. Il a fait l'objet de recommandations émises en février 2017 par le Haut Conseil de la Santé Publique pour la prévention des infections par HPV²² et est en cours d'évaluation en vue de son inscription au remboursement.

En France, le taux de couverture vaccinale est actuellement d'environ 20% (données Santé Publique France, décembre 2016). Les participants à la réunion de cadrage ont précisé que la question la plus pertinente dans le cadre de cette évaluation n'était pas celle de l'impact global de la vaccination HPV sur le dépistage mais celle de l'utilité d'une adaptation de la stratégie de dépistage chez les femmes vaccinées.

Les premières femmes vaccinées depuis 2007/2008 (dont l'âge à la vaccination était de 15/16 ans) arrivent aujourd'hui dans les tranches d'âges de la population cible du dépistage. Des questions en termes de types de tests à leur proposer dans le cadre de la stratégie de dépistage ainsi que de fréquence de réalisation de ces tests se posent. En Australie, 80% des femmes vaccinées arrivent à l'âge du dépistage : l'analyse des recommandations formulées dans ce pays permettra une mise en perspective des questions qui pourront se poser à la France si le taux de couverture vaccinal augmentait dans les années à venir.

4. Problématiques émergeant de l'étude préliminaire

Suite à cette étude de faisabilité, il est proposé de réaliser une actualisation du rapport d'évaluation de l'Anaes (2004) sur la « *Place du test HPV en dépistage primaire du cancer du col de l'utérus* » dans le contexte de mise en œuvre du PNDO du CCU prévue fin 2017. Cette actualisation devra inclure les auto-prélèvements avec test HPV et préciser la place du double marquage immuno-histochimique en dépistage du CCU.

Le périmètre de l'évaluation envisagée portera sur la séquence test de dépistage primaire – test de triage.

Pour répondre à cette problématique, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées :

1. Quelle est la place de la recherche du génome des HPV à haut risque (test HPV) en dépistage primaire du cancer du col de l'utérus ?

- Quelles sont les performances du test HPV (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) ?
- Quelles sont les performances du test en fonction de la modalité de prélèvement ? En fonction du milieu de prélèvement ?
- Quels sont les critères de choix du couple test HPV-milieu ?
- Quelles sont les conditions de réalisation du test HPV ?
- Quelles sont les stratégies d'utilisation du test HPV en dépistage primaire en fonction de l'âge des femmes ?
- Quelle est la fréquence optimale de réalisation du test HPV au sein d'un PNDO du CCU ?

- Quelle est l'efficacité et l'impact budgétaire de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire (en fonction de l'âge des femmes et de la fréquence de réalisation du test notamment) ?
 - Quels sont l'intérêt, l'acceptabilité, la faisabilité et l'efficacité de l'auto-prélèvement avec test HPV dans le cadre de la mise en place du programme national de DO du CCU en France ? Quelles sont ses performances en fonction du préleveur, du site de prélèvement, du type d'auto-prélèvement (vaginal, urinaire) ?
 - Quel serait l'impact organisationnel et budgétaire de l'intégration du test HPV dans le dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (en termes de professionnels de santé impliqués et de reste à charge pour la femme) ?
 - Quelles seraient les conditions en termes d'organisation actuelle des soins de santé primaire et de rémunération qui permettraient de garantir que l'intégration éventuelle du test HPV en dépistage primaire se fasse de façon efficace et équitable (en termes de rémunération des professionnels de santé ou d'incitations financières, par exemple) ?
- 2. Quelle est la place du double marquage immuno-histochimique P16/Ki67 dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus ?**
- Quelles sont les performances du double immuno-marquage (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) ?
 - Le double marquage immuno-histochimique a-t-il une place en dépistage primaire du CCU ?
 - Quelle est la place du double marquage immuno-histochimique comme méthode de triage (en seconde intention après un examen cytologique + ou un test HPV +) ?
 - Quel est l'intérêt de son utilisation dans le cadre du PNDO du CCU ?
 - Si l'intérêt de l'utilisation du double marquage immuno-histochimique est démontré dans le cadre du PNDO du CCU, quelles sont les conditions particulières de sa réalisation (compétences des professionnels de santé concernés, faisabilité sur le territoire, points de vigilance particuliers, assurance qualité de cet acte, etc.) ?
- 3. Quelle est la performance des différentes séquences de dépistage envisageables (test de dépistage primaire – test de triage) en fonction de l'âge des femmes notamment ?**
- 4. La stratégie de dépistage du CCU doit-elle être différente en fonction du statut vaccinal ?** Analyse des expériences étrangères en la matière : mise en perspective.

Les participants à la réunion de cadrage ont souligné l'importance, à l'issue de la formulation de recommandations actualisées de stratégies de dépistage primaire du CCU, de définir des algorithmes de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des femmes, notamment de celles avec un test HPV positif (en dehors du champ des présents travaux). Des actions de communication et d'information à destination de la population cible et des professionnels de santé impliqués seront également nécessaires.

5. Méthode proposée pour traiter la demande

La production envisagée répondra au format d'une recommandation en santé publique. L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) par deux chefs de projet. Une documentaliste ainsi qu'une assistante documentaliste seront associées à ce travail.

6. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

Différentes actions serviront de support à l'élaboration de cette recommandation en santé publique.

- Une analyse contextualisée des recommandations européennes et internationales en matière de stratégies de dépistage du CCU.

- Une analyse systématique de la littérature : la revue de la littérature portera sur la période 2010-2017 (période postérieure à la recherche documentaire du rapport de la HAS de 2010) et concernera l'ensemble des questions d'évaluation identifiées. Seront pris en compte selon leur qualité méthodologique les recommandations, les revues systématiques et méta-analyses, les essais contrôlés randomisés, les études prospectives, les études rétrospectives, les études transversales, les études qualitatives, les études économiques, les modélisations (si des éléments complémentaires à la modélisation réalisée par l'INCa dans le contexte français s'avèrent intéressants).
- Au regard des travaux de modélisations récents de l'INCa portant sur l'évaluation de l'efficacité des différentes modalités de DO dans le contexte actuel français, il n'est pas prévu de réaliser une modélisation économique ad hoc mais d'utiliser les résultats de la modélisation de l'INCa
- La participation de groupes d'experts pluridisciplinaires (groupe de travail [GT] et groupe de lecture [GL]) à cette évaluation. Chaque groupe sera constitué de manière à réunir les professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport à la thématique abordée. Ces groupes d'experts pourraient comprendre des médecins de santé publique, des épidémiologistes, des biologistes et virologues, des anatomopathologistes, des médecins généralistes, des gynécologues-obstétriciens, des gynécologues médicaux, des représentants du centre national de référence papillomavirus (CNRP), des économistes de la santé, des représentants d'associations de patients et d'usagers ainsi que des représentants d'institutions publiques concernées (INCa, Santé Publique France, ANSM).

Le rapport sera examiné par la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) puis soumis au Collège pour validation finale.

7. Calendrier prévisionnel

Ce calendrier est donné à titre prévisionnel. Il pourra être modifié notamment en fonction du volume d'articles à analyser et/ou de la nécessité de réunir le groupe de travail après la relecture des membres du groupe de lecture.

Cadrage du sujet, recherche documentaire et analyse de la littérature	Juin – Décembre 2017
Constitution du groupe de travail	Octobre – Novembre 2017
1^{ère} réunion du groupe de travail	1 ^{er} trimestre 2018
2^{ème} réunion du groupe de travail	2 ^{ème} trimestre 2018
Groupe de lecture	Début du 3 ^{ème} trimestre 2018
Validation des recommandations par les différentes instances de la HAS	Fin du 3 ^{ème} trimestre 2018 (si la relecture des membres du GL ne nécessite pas de 3 ^{ème} réunion du groupe de travail)