



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67

Date de validation par le Collège – 10 juillet 2019

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Avec la participation de



Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2019.
© Haute Autorité de Santé juillet 2019

Sommaire

Abréviations et acronymes	6
1. Introduction	7
1.1 Saisine	7
1.2 Objectifs de l'évaluation.....	7
1.3 Questions hors champ de l'évaluation proposée	8
1.4 Public cible.....	8
2. Le cancer du col de l'utérus	9
2.1 Les HPV.....	9
2.2 Histoire naturelle.....	9
2.3 Épidémiologie	14
2.4 Conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.....	21
2.5 Les tests de dépistage du CCU.....	24
3. Méthode de travail.....	31
3.1 Définition du champ de l'évaluation.....	31
3.2 Cadrage du sujet	31
3.3 Collaborations mises en œuvre dans le cadre de cette évaluation	31
3.4 Revue de la littérature	32
3.5 Analyse des bases de données de l'assurance maladie	33
3.6 Participation d'experts à l'élaboration du rapport d'évaluation	34
3.7 Gestion des conflits d'intérêts	35
4. Le dépistage du CCU en France.....	36
4.1 Recommandations.....	36
4.2 Généralisation du dépistage organisé du CCU en France	36
4.3 Analyse des bases de données de l'Assurance maladie.....	37
5. Recommandations européennes et internationales en matière de stratégies de dépistage du CCU - Analyse contextualisée	41
5.1 Recommandations européennes	41
5.2 Recommandations internationales.....	43
5.3 Contextualisation de l'évolution des recommandations et politiques en matière de dépistage du CCU	46
6. Performances du dépistage primaire du CCU par test HPV.....	57
6.1 Performances diagnostiques et efficacité du dépistage fondé sur le test HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique	57
6.2 Dépistage par test HPV réalisé sur auto-prélèvement vaginal : performance diagnostique pour la détection des lésions précancéreuses et efficacité pour atteindre des femmes sous-dépistées.....	67
6.3 Performances diagnostiques du test HPV-HR sur prélèvement urinaire.....	84

7.	Performances du dépistage primaire du CCU par double immuno-marquage p16/Ki67	87
7.1	Méthodologie	87
7.2	Résultats	87
7.3	Discussion et conclusion	88
8.	Performances diagnostiques des différents tests et stratégies de triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif	89
8.1	Méthodologie	89
8.2	Résultats pour des femmes ayant un test HPV-HR de dépistage positif sur un échantillon prélevé par un clinicien	92
8.3	Résultats pour des femmes ayant un test HPV-HR de dépistage positif sur auto-prélèvement	103
8.4	Conclusion	112
9.	Analyse économique de l'utilisation des tests de dépistage du CCU	117
9.1	Données internationales	117
9.2	Données françaises	125
10.	Acceptabilité, préférences pour les différentes modalités de dépistage du CCU	132
10.1	Impact psychologique de la réalisation d'un test de dépistage primaire du CCU et de ses résultats	132
10.2	Acceptabilité et préférences des femmes pour l'auto-prélèvement	139
11.	Stratégie de dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal - Analyse des expériences étrangères et mise en perspective	150
11.1	Impact de la vaccination sur la perception du risque de CCU et sur la participation au dépistage	151
11.2	Impact de la vaccination sur les stratégies de dépistage	154
12.	Synthèse de la revue de littérature et des méta-analyses et avis du groupe de travail	157
12.1	Contexte	157
12.2	Synthèse de la revue de la littérature sur les questions d'évaluations abordées et avis du groupe de travail	158
12.3	Discussion sur les modalités pratiques et organisationnelles de l'utilisation des tests dans le cadre du PNDO	170
13.	Recommandations	172
13.1	Préambule	172
13.2	Principaux messages	172
13.3	Conditions de mise en œuvre des recommandations	176
13.4	Populations particulières	178
	Annexe 1. Saisine	179
	Annexe 2. Liste des dispositifs HPV identifiés suite à l'enquête ANSM menée auprès des professionnels en octobre 2017	186
	Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire	187
	Annexe 4. Méthodologie de l'analyse des bases de données	197
	Annexe 5. Compte-rendu d'audition	199
	Annexe 6. Travaux issus de la collaboration avec Sciensano	201
	Annexe 7. Analyse des études économiques	205

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

Bibliographie	214
Équipe projet	227
Participants	228
Fiche descriptive	233

Abréviations et acronymes

Abréviations/Acronyme	Signification
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APV	Auto-prélèvement vaginal
ARN	Acide ribonucléique
APU	Auto-prélèvement urinaire
ASC-H	Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (<i>atypical squamous cells cannot exclude HSIL</i>)
ASC-US	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
CCU	Cancer du col de l'utérus
CIN	Néoplasie cervicale intraépithéliale (<i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CIN 2+	Néoplasie cervicale intraépithéliale degré 2 ou plus sévère (<i>cervical intraepithelial neoplasia of degree 2 or more severe</i>)
CIN 3+	Néoplasie cervicale intraépithéliale degré 3 ou plus sévère (<i>cervical intraepithelial neoplasia of degree 3 or more severe</i>)
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CNR	Centre national de référence
CRCD	Centre régional de coordination des dépistages des cancers
DES	Diéthylstilbestrol
DGS	Direction générale de la santé
DNA	<i>Desoxy-ribonucleic acid</i>
DROM	Département et région d'outre-mer
ECIS	<i>European cancer information system</i>
ECR	Essai contrôlé randomisé
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Papillomavirus humain
HPV-HR	Papillomavirus humain à haut risque (<i>High-risk human papillomavirus</i>)
HSIL	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade (<i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalle de confiance
INCa	Institut national du cancer
IST	Infection sexuellement transmissible
ITT	Intention de traiter (<i>Intention-to-treat</i>)
LBM	Laboratoire de biologie médicale
LMNX	Luminex
LSIL	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de bas grade (<i>low-grade squamous epithelial lesion</i>)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Personne-année
PCR	Amplification en chaîne par polymérase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PICOS	<i>Population, intervention, control action, outcomes, studies</i>
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDO	Programme national de dépistage organisé
PP	<i>Per protocol</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnosis Accuracy Studies</i>
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SD	<i>Standard deviation</i>
TSM	Taux standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale
UE	Union européenne
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1. Introduction

1.1 Saisine

À la demande de la Direction générale de la santé (DGS), la Haute Autorité de Santé (HAS) a inscrit à son programme de travail « l'évaluation de la place de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (CCU) et du double immuno-marquage p16/Ki67 » (annexe 1). Cette évaluation s'inscrit dans le contexte de la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

1.2 Objectifs de l'évaluation

Une actualisation du rapport d'évaluation de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé de 2004 sur l'« évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus » (1) dans le contexte de mise en œuvre du PNDO du CCU est proposée. Cette actualisation a pour objectif d'évaluer le dépistage du CCU par test HPV (dont les auto-prélèvements avec test HPV) ainsi que le recours potentiel au double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage.

Le périmètre de l'évaluation envisagée porte sur la séquence test de dépistage primaire – test de triage¹.

Pour répondre à cette problématique, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées et validées à l'issue d'une phase de cadrage.

- 1) Quelle est la place de la recherche 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 (compétences des professionnels de santé concernés, faisabilité sur le territoire, points de vigilance particuliers, assurance qualité de cet acte, etc.) ?
 - 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 pour dépistage par 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) ?

¹ Un test de triage est un test réalisé en seconde intention après un test de dépistage primaire dont le résultat est positif et qui permet de décider de la nécessité de rappeler la femme pour des investigations supplémentaires (colposcopies).

- 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 efficiente et équitable (en termes de rémunération des professionnels de santé ou d'incitations financières, par exemple) ?
- 2) Quelle est la place du double immuno-marquage 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 immuno-marquage p16/Ki67 a-t-il une place en dépistage primaire du CCU ?
 - Quelle est la place du double immuno-marquage p16/Ki67 comme méthode de triage (en seconde intention après un examen cytologique anormal ou un test HPV positif) ?
 - Quel est l'intérêt de son utilisation dans le cadre du PNDO du CCU ?
 - Si l'intérêt de l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 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– 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.

1.3 Questions hors champ de l'évaluation proposée

Seules les questions directement en lien avec la problématique de la place des tests de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU ont été abordées dans le cadre de cette évaluation, ainsi que celles portant sur les séquences test de dépistage primaire-test de triage envisageables.

La définition de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des femmes n'a pas été traitée dans le cadre de cette évaluation.

L'évaluation de la vaccination contre les HPV n'a pas fait l'objet d'une analyse dans ce rapport. De même, l'efficacité ou l'efficience des programmes de dépistage du CCU intégrant la vaccination n'a pas été évaluée dans le cadre de ce travail.

1.4 Public cible

Ce rapport d'évaluation en santé publique est destiné aux décideurs publics (DGS et assurance maladie), aux institutions publiques (INCa, Santé publique France, ANSM) ainsi qu'aux acteurs concernés par cette recommandation de santé publique (gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, biologistes et virologues, anatomopathologistes, médecins généralistes, sages-femmes, Centre national de référence (CNR) des papillomavirus, centres de coordination des dépistages des cancers (CRCDC), associations de patients et d'utilisateurs).

2. Le cancer du col de l'utérus

2.1 Les HPV

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN de petite taille, très résistants, qui infectent les épithéliums.

La plupart des types d'HPV infectent les épithéliums cutanés et peuvent causer des verrues cutanées courantes. Environ 40 types infectent les épithéliums muqueux ; ceux-ci sont classés en fonction de leur association épidémiologique avec le cancer du col de l'utérus. Une infection par des types à faible risque ou non oncogènes, tels que les types 6 et 11, peut provoquer des anomalies bénignes des cellules cervicales, des verrues génitales ou condylomes et des papillomes laryngés. Les types d'HPV à haut risque, ou oncogènes, agissent en tant que carcinogènes dans le développement du cancer du col de l'utérus et d'autres cancers ano-génitaux.

Douze HPV sont aujourd'hui classés comme des agents cancérigènes avérés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58, 39, 51, 56, 59) et un 13^e HPV, l'HPV 68, est un cancérigène probable (2) (cf. 2.2.3). Ces HPV à haut risque peuvent causer des anomalies des cellules cervicales de bas grade, des anomalies des cellules cervicales de haut grade, ou lésions précancéreuses, et des cancers ano-génitaux. Les types de HPV à haut risque sont détectés dans 99 % des cancers du col utérin. Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin dans le monde et les types 16 et 18 représentent ensemble environ 70 % des cancers du col utérin. L'infection par le type HPV à haut risque est considérée comme nécessaire au développement du cancer du col utérin, mais elle ne suffit pas en elle-même pour provoquer le cancer, car la grande majorité des femmes infectées par l'HPV ne développent pas de cancer. L'infection par l'HPV est également associée à des cancers anogénitaux moins courants que les cancers du col utérin, tels que les cancers de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus. L'association des types génitaux d'HPV aux cancers non génitaux est moins bien établie, mais des études confirment le rôle de ces types de HPV dans certains cancers de l'oropharynx. À côté de ces HPV dits à haut risque (HR), il existe des HPV à bas risque (BR) (HPV 6 et 11, par exemple), responsables de verrues génitales ou condylomes.

2.2 Histoire naturelle

2.2.1 Infection à HPV et lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde (3). La transmission se fait par contact cutanéomuqueux, même en l'absence de pénétration (le sexe oral est aussi un mode de transmission de ces virus), et les HPV peuvent entrer dans les épithéliums par des microlésions produites lors de l'activité sexuelle.

Les HPV sont hautement transmissibles et peuvent l'être malgré l'usage de préservatifs. La plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs seront infectés par ces virus au cours de leur vie. Le risque de l'infection à HPV dans une population augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel (pas nécessairement avec pénétration). Les études de cohortes montrent qu'après une rapide augmentation chez les femmes jeunes, l'incidence de l'infection à HPV cervicale diminue ensuite avec l'âge. Cette diminution est due, d'une part, à la diminution du rythme de rencontre de nouveaux partenaires sexuels et, d'autre part, à l'immunité spécifique qui se développe chez certaines femmes (4).

Dans la majorité des cas, ces infections sont asymptomatiques et deviennent rapidement indétectables dans les tissus (on parle de « clairance » virale). Le taux de « clairance » virale est d'abord rapide puis ralentit progressivement et de façon continue. Environ 90 % des

infections ne sont plus détectables après 2 ans. Il n'est actuellement pas possible de faire la distinction entre clairance totale (le virus est complètement éliminé du tissu) et latence (le virus est contrôlé par le système immunitaire à un niveau bas, indétectable par les tests ADN sensibles) (4).

Si l'infection à HPV persiste (c'est-à-dire que le virus reste détectable), elle peut causer le cancer du col de l'utérus (CCU) ainsi que d'autres cancers du tractus génital inférieur (vagin, vulve et pénis), de l'anus et de l'oropharynx. Parmi les types d'HPV à haut risque, l'HPV16 est le plus fréquemment détecté dans la population, et il est de loin le type prédominant causant le cancer du col utérin dans le monde (~ 60 %), suivi du HPV18 (~ 15 %).

L'HPV16 est responsable d'une fraction encore plus importante de l'ensemble des autres cancers non cervicaux liés aux HPV (~ 85 %). La carcinogénicité du HPV16 par rapport aux autres types d'HPV à haut risque en fait l'un des plus importants agents cancérogènes pour l'être humain (4).

Le CCU se développe suite à une série d'étapes nécessaires (infection par un HPV à haut risque ; persistance de l'infection ; lésions précancéreuses ; cancer invasif) qui se produisent à des âges particuliers (figure 1). Le pic de prévalence de l'infection à HPV est fortement associé à l'initiation des relations sexuelles chez les jeunes filles. Le pic d'incidence des lésions précancéreuses se produit des années plus tard, vers l'âge de 30 ans, et le pic ou plateau de cancers invasifs, de 10 à 30 ans après l'infection.

► **Nomenclature et classifications cytologique et histologique des anomalies et des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin**

Plusieurs systèmes de nomenclature et classifications cytologique et histologique ont été développés pour prédire le risque de cancer et décrire les anomalies cervicales.

Il faut noter qu'il n'y a pas de correspondances strictes entre les classifications cytologique et histologique. L'histologie est un examen plus fiable et est nécessaire pour poser un diagnostic de cancer.

Cytologie cervicale : système de classification de Bethesda

Le système de classification cytologique actuellement utilisé en France, comme dans les autres pays occidentaux, est le système de Bethesda, version 2014 (5). Il s'agit d'un système de classification descriptif des anomalies cervicales qui inclut (liste non exhaustive) :

anomalies des cellules malpighiennes :

- ASC-US : atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée ;
- ASC-H : atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade ;
- LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ;
- HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (incluant les carcinomes *in situ*) ;
- carcinome malpighien.

anomalies des cellules cylindriques :

- atypies des cellules cylindriques ;
- atypies des cellules cylindriques ne pouvant exclure un adénocarcinome ;
- adénocarcinome *in situ* ;
- adénocarcinome.

La majorité (~ 75 %) des femmes infectées par un HPV à haut risque présentent une cytologie normale et la majorité des résultats de dépistage anormaux sont des ASC-US (4).

Histologie cervicale : nomenclatures CIN et classification OMS

Classification CIN

La nomenclature CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) est utilisée pour les lésions malpighiennes et distingue les CIN 1 (dysplasie légère), CIN 2 (dysplasie modérée) et CIN 3 (dysplasie sévère et carcinome *in situ*) par la fraction de l'épithélium atteint. Cette classification est toujours largement utilisée et les études présentées tout au long de ce document ont, pour la plupart, utilisé la classification CIN, car beaucoup d'études ont commencé avant 2014. Les lésions de haut grade (CIN 2 et CIN 3) sont considérées comme des précancers.

Classification de l'OMS des tumeurs du cancer du col de l'utérus et des lésions précurseurs, 2014

La classification utilisée en France pour les résultats de l'analyse histologique des biopsies et des pièces opératoires cervicales est la classification de l'OMS pour les tumeurs et lésions précurseurs du col de l'utérus, actualisée en 2014 (6).

En résumé, les lésions précurseurs des tumeurs épithéliales sont classées en :

- lésions précurseurs des carcinomes épidermoïdes ;
- lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ;
- lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade ;
- lésions précurseurs des adénocarcinomes ;
- adénocarcinome *in situ*.

Concernant les lésions malpighiennes, cette terminologie distingue les lésions de bas grade (CIN 1 dans la classification CIN, voir plus bas) et les lésions de haut grade (incluant les CIN 2 et CIN 3 dans la classification CIN). La classification OMS 2014 préconise cependant de conserver la distinction entre CIN 2 et CIN 3 parmi les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (6).

► Évolution des lésions

Les tumeurs épithéliales du col utérin comprennent l'ensemble du spectre des carcinomes invasifs malpighiens et glandulaires et leurs précurseurs.

Les lésions histologiques dites « de bas grade » (CIN 1) représentent l'expression transitoire d'une infection productive qui n'évolue que rarement et lentement (\pm 5 ans) vers une lésion histologique de haut grade. Ces lésions de bas grade ont une propension importante à régresser spontanément : environ 60 % ont disparu au bout de 3 ans et près de 90 %, après 10 ans de surveillance.

Une partie importante des lésions précancéreuses (CIN 2 ou CIN 3) semble apparaître *de novo*, sous l'effet d'une infection à HPV-HR, avec une probabilité plus importante pour les CIN 3 d'évolution vers un cancer invasif. Les lésions CIN 2 sont moins bien délimitées sur le plan histologique et représentent vraisemblablement un mélange de lésions CIN 1 et CIN 3 ; leur probabilité d'évolution vers un cancer invasif est donc nettement plus faible. Le risque précis d'évolution des lésions précancéreuses vers un cancer invasif en l'absence de traitement ne peut pas aujourd'hui être étudié pour des raisons éthiques dans la mesure où il est recommandé de traiter les lésions précancéreuses. Des estimations brutes issues d'anciennes études ont trouvé un risque d'invasion de l'ordre de 20 à 30 % sur une période de 5 à 10 ans (7).

Les protéines virales E6 et E7 jouent un rôle important dans la carcinogénèse. Dans les lésions histologiques de haut grade (CIN 2 et CIN 3), l'activité de ces protéines est augmentée. Cette sur-expression perturbe la régulation du cycle cellulaire et favorise la survie prolongée des cellules hôtes, entraînant une instabilité génomique et éventuellement un cancer (4).

L'histoire naturelle des adénocarcinomes a été peu étudiée. Les lésions précancéreuses glandulaires, appelées adénocarcinome *in situ*, sont rares, possiblement non dépistées par la cytologie (8).

2.2.2 Cancer du col de l'utérus

Environ 90 % des CCU sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de la zone de transformation située autour de la jonction squamocylindrique et les 10 % restants sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol (9). Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires (10).

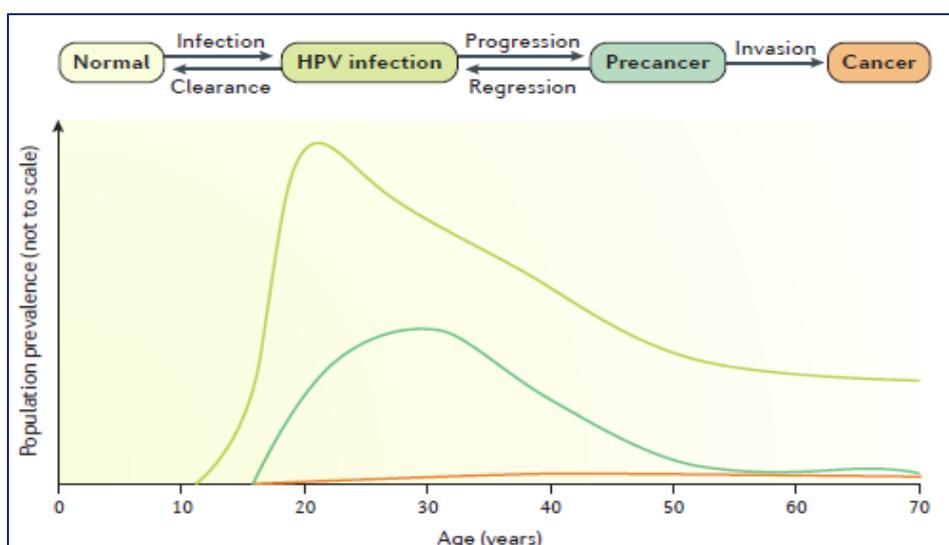
Les HPV-HR sont la cause de quasiment tous les cancers du col de l'utérus (11, 12). Les génotypes 16 et 18 sont à l'origine de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus au niveau mondial (12). Si l'on considère les sept génotypes à haut risque inclus dans le vaccin anti-HPV nonavalent (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58), ce pourcentage passe à 90 %.

Les HPV-HR retrouvés le plus fréquemment dans les adénocarcinomes sont également les types 16 et 18. Une proportion plus élevée de type 18 est retrouvée dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes (13).

L'histoire naturelle du CCU est le plus souvent l'aboutissement d'un processus se déroulant sur 10-15 ans. La cancérogenèse cervicale se déroule selon quatre grandes étapes : infection initiale (latente ou productive), infection persistante, infection transformante ou précancer et tardivement, invasion (14-18). Elle est ponctuée de stades facultatifs ou spontanément régressifs (30 à 60 % des cas selon le grade).

Les durées de chaque phase évolutive varient en fonction de nombreux cofacteurs. Elles ont été globalement estimées à plus de 5 ans pour l'apparition d'une lésion histologique de haut grade (CIN 2 ou 3) et à au moins 10 ans pour l'apparition d'un cancer invasif. L'âge d'apparition de ces lésions dépend, entre autres, de l'âge de survenue de l'infection causale. Le pic d'incidence du CCU arrive généralement 20 à 30 ans suivant l'âge médian des premiers rapports sexuels.

Figure 1. Modèle de l'histoire naturelle de l'infection à HPV menant au cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge d'après Schiffman *et al.*, 2016 (4)



© Schiffman M, *et al.* Nat Rev Dis Primers 2016.

2.2.3 Causes et cofacteurs de risque

► Causes

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du CCU. Le fait que la grande majorité des femmes infectées par un papillomavirus à haut risque ne développe pas de CCU, ainsi que le long temps de latence entre l'infection et le développement du cancer, suggèrent l'intervention de cofacteurs qui agiraient en même temps que le papillomavirus humain.

La persistance d'une infection génitale par l'HPV est le facteur de risque majeur de CCU.

Lors d'une infection HPV, le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse du col cervical, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire. La plupart des CCU se développent à partir de l'épithélium malpighien, au niveau de la jonction entre cet épithélium malpighien et l'épithélium glandulaire.

► Cofacteurs de risque d'infection persistante et de progression

Le rôle spécifique des cofacteurs dans la persistance et la progression des infections cervicales à HPV n'est pas parfaitement connu (4, 19). Les cofacteurs de risque incluent des facteurs viraux, des facteurs endogènes liés à l'hôte et des facteurs comportementaux liés à l'hôte. L'influence des facteurs comportementaux est relativement modeste, comparative-ment aux facteurs viraux et endogènes de réponse immunitaire de l'hôte (4) :

- **des cofacteurs viraux** : les facteurs viraux, incluant les différences génétiques (et éventuellement épigénétiques) des HPV, ont une très grande influence sur le risque de développement de lésions précancéreuses. Par exemple, une infection à HPV16 est associée à un risque de lésion précancéreuse environ 10 fois supérieur à celui d'autres types également classés comme HPV à haut risque comme les HPV 51, 56 et 59.
- **des cofacteurs endogènes liés à l'hôte** : des facteurs génétiques ainsi que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu jouent un rôle dans le développement du CCU (19). En effet, chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le VIH ou à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence plus élevée (20).
- **des cofacteurs comportementaux** : l'âge précoce au premier rapport sexuel, un nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie ainsi que le nombre de partenaires récents, un nombre élevé d'accouchements (parité élevée) et la première grossesse à un âge précoce sont associés à un risque plus élevé de contracter l'HPV et/ou d'infection persistante (19, 20). Le tabagisme et l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux ont également une influence sur le risque de développer des lésions précancéreuses. D'autres cofacteurs sont plus controversés. Par exemple, la co-infection à *Chlamydia trachomatis* a été mise en cause, mais fondée sur des données non concordantes (4).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a publié en novembre 2011 une revue complète de plus de 100 agents chimiques, physiques, professionnels, biologiques, qui ont fait l'objet d'une classification en tant que cancérogènes pour l'homme (Groupe 1), probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A), peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B), inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3), ou probablement non cancérogènes pour l'homme (Groupe 4). Fondé sur cette revue, un tableau publié dans le *Journal of the National Cancer Institute* en décembre 2011 (21) reprend les agents classés quant à leur cancérogénicité dans les volumes 1 à 122 des monographies du CIRC. La dernière mise à jour de ce tableau date de juillet 2018 et indique, pour le col utérin, que la contraception œstroprogestative, l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES), le tabagisme, le virus de l'immunodéficiência humaine et les virus du papillome hu-

main de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 sont considérés comme des agents cancérogènes avec preuves suffisantes (Groupe 1) (2, 22). L'HPV 68 est considéré comme probablement cancérogène (groupe 2A) et les HPV de 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82 comme des agents cancérogènes possibles (groupe 2B). En outre, les HPV 30, 34, 69, 85 et 97 sont également considérés comme possiblement cancérogènes (groupe 2B) en raison de leur analogie phylogénique avec des types d'HPV pour lesquels il existe des données probantes suffisantes ou limitées. L'exposition *in utero* au DES notamment serait associée au développement du CCU : les filles de femmes ayant été traitées par le DES au cours de leur grossesse afin d'éviter les fausses couches présenteraient un risque plus élevé d'être atteintes d'un type rare de CCU, le carcinome à cellules claires. Elles pourraient également être plus à risque de carcinome épidermoïde du col de l'utérus.

2.3 Épidémiologie

Le CCU est un problème majeur de santé publique au niveau mondial en raison de sa fréquence, en particulier chez les femmes jeunes (12).

2.3.1 Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde et dans l'Union européenne

On estime à 570 000 le nombre de nouveaux cas de CCU dans le monde en 2018. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Afrique et en Mélanésie, et les plus faibles en Australie/Nouvelle Zélande et en Asie occidentale² (23).

Dans l'Union européenne, 32 700 nouveaux cas de CCU ont été estimés en 2018. La France présente le 8^e taux d'incidence le plus faible, derrière notamment l'Espagne, les Pays-Bas, la Finlande³.

2.3.2 Épidémiologie du cancer du col de l'utérus en France métropolitaine

Les données épidémiologiques concernent principalement le CCU ; peu de données sont disponibles concernant l'épidémiologie des lésions précancéreuses.

► Incidence

Avec environ 3 000 nouveaux cas par an, le CCU représente le 12^e cancer le plus fréquent chez les femmes en France. Trois-quarts des cas sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans.

Le nombre de nouveaux cas de CCU en France métropolitaine a été estimé à 2 920 en 2018⁴ (24). Le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM) était de 6,1 pour 100 000 personnes-années (PA). La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une progression marquée des taux à partir de l'âge de 25 ans, pour atteindre une valeur maximale de 18,0 pour 100 000 entre 45 et 49 ans (figure 2). Un second pic d'incidence est observé après 80 ans. Cette courbe reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des cohortes différentes, ce qui explique le deuxième pic observé qui est dû à un risque nettement plus élevé pour les cohortes les plus anciennes des femmes nées avant les années 1930 et qui n'ont pas bénéficié du dépistage. La véritable évolution du risque avec l'âge, pour un individu donné, est caractérisée par un pic vers 45 ans puis une décroissance régulière.

² L'Asie occidentale correspond à l'Asie centrale et au Moyen-Orient.

³ <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

⁴ Les estimations données pour l'année 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015.

Sur la période 1990-2018, le nombre annuel de nouveaux cas de CCU a diminué, passant de 3 990 à 2 920 cas. Compte tenu du fait que les évolutions démographiques auraient dû conduire à une augmentation de 22 % (+ 9 % dus à l'augmentation de la population et + 13 % à son vieillissement), le nombre de CCU est de 49 % inférieur en 2018 à ce que l'on attendrait si la population était la même qu'en 1990 (24). L'incidence de ce cancer est en effet en baisse depuis 1990 : le TSM a diminué en moyenne de - 1,8 % par an entre 1990 et 2018 (10,2 pour 100 000 en 1990 contre 6,1 en 2018) avec un ralentissement de cette diminution sur la période récente 2010-2018 (- 0,7 % par an). Le ralentissement de l'évolution est observé depuis 2005.

Les évolutions moyennes des taux d'incidence sur l'ensemble de la période ne sont pas comparables à tous les âges : la diminution du taux d'incidence entre 1990 et 2018 est plus marquée chez les femmes les plus âgées, notamment les femmes de 70 ans (- 4,1 % en moyenne par an), et moins importante chez celles de 50 ans (- 0,6 %). Cette tendance globale à la baisse est régulière, sauf pour les âges intermédiaires pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation en fin de période (24).

Une hétérogénéité géographique de l'incidence du CCU selon les départements français a été constatée. Les données d'incidence observées à partir des registres de cancers du réseau Francim, sur la période 2009-2013, montraient des taux d'incidence standardisés plus élevés : 8/100 000 personnes-années (PA) (femmes)⁵ pour la Somme, 7,9/100 000 PA (femmes) pour Lille-métropole et 7,3/100 000 PA (femmes) pour la Charente. Un taux important de 7,8/100 000 PA (femmes) a également été observé dans l'Hérault (25). Les plus faibles taux étant observés pour la Loire-Atlantique avec un taux de 4,4/100 000 PA (femmes) et le Bas-Rhin où le taux était de 4,8/100 000 PA (femmes) (26).

Les estimations régionales de l'incidence portant sur la période 2007-2016 (27) ont montré des taux d'incidence standardisés (TSM) les plus élevés en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (7,9 pour 100 000 PA [7,2-8,6]) et en Corse (9,2 [7,4-11,6]). Les taux les plus faibles étaient observés en Pays de la Loire (5,2 [4,7-5,8]) et en Auvergne-Rhône-Alpes (5,4 [5,0-5,8]).

Sur la période 2000-2009, les données des registres de cancers français montraient une augmentation de l'incidence des lésions précancéreuses (CIN 3, cancers *in situ*). Le ratio du nombre de lésions précancéreuses sur le nombre de cancers invasifs était élevé et augmentait au cours du temps, passant de 2,8 en 2000 à 3,4 en 2009 (26).

► Mortalité

En 2018, le CCU était responsable de 1 117 décès (24). Il représentait la 12^e cause de mortalité par cancer chez les femmes. Le taux de mortalité standardisé était de 1,7 pour 100 000 PA. L'âge médian au décès était de 64 ans.

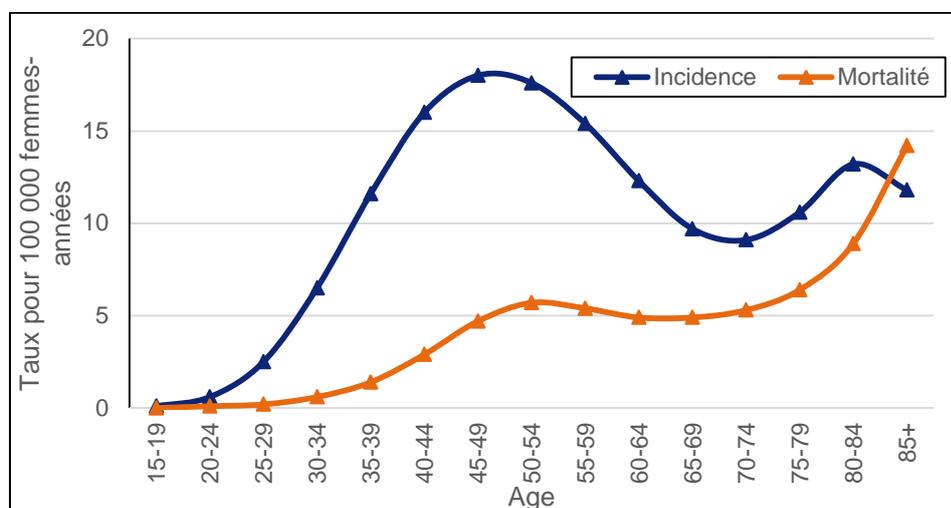
La mortalité suit une évolution similaire à celle de l'incidence avec une diminution du taux de mortalité (TSM) de - 2,1 % en moyenne par an entre 1990 et 2018 (3,1 pour 100 000 en 1990 contre 1,7 en 2018) et un ralentissement sur la période 2010-2018 (- 1,1 % par an). Les tendances par âge montrent les diminutions les plus importantes pour les femmes de 30 ans et celles de 70 ans sur l'ensemble de la période. En revanche, la baisse de la mortalité est la moins importante pour les femmes de 50 ans (24).

Concernant la mortalité estimée dans les régions pour la période 2007-2014, les écarts entre les régions étaient faibles, les taux (standardisés sur la population mondiale) variant de 3,5

⁵ L'incidence est le nombre de nouveaux cas pendant une période donnée/le nombre de personnes à risque. Habituellement, la période considérée est d'une année (incidence annuelle). L'incidence peut aussi être exprimée comme le nombre de cas pendant la période d'observation, ou le nombre de cas par personne-année d'observation.

[3,2-3,7]) dans les Pays de la Loire à 4,9/100 000 femmes [4,7-5,1] dans les Hauts-de-France (24).

Figure 2. Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) d'après Defossez et al., 2019 (24)



► Survie

Survie observée et survie nette

Un rapport sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, sur la période 1989-2013, a été publié en 2016. Il repose sur les données des registres des cancers du réseau Francim et présente les principaux résultats de survie par localisation tumorale, notamment pour le CCU (26).

Sur la période 2005-2010, la survie observée et la survie nette⁶ 5 ans après le diagnostic de CCU étaient respectivement de 62 % et 64 % (tableau 1). Après standardisation, la survie nette à 5 ans était de 63 % (tableau 2).

Tableau 1. Survie observée et nette (%) à 1,3 et 5 ans [IC à 95 %] d'après Cowppli-Bony et al., 2016 (26)

	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Femme	86 (85-87)	87 (86-88)	68 (66-70)	69 (68-71)	62 (60-63)	64 (62-66)

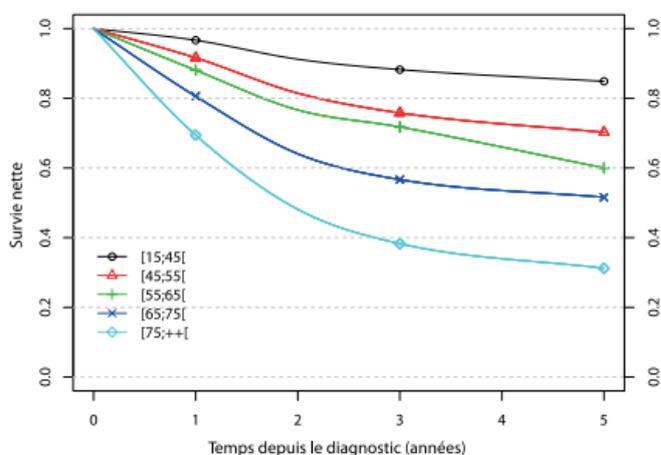
⁶ Autrefois nommée « survie relative », la survie nette est la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié. Elle se situe donc dans un cadre qui ne correspond pas à la réalité mais, en s'affranchissant des différences de mortalité dues à d'autres causes que le cancer, elle permet des comparaisons entre pays et périodes.

Tableau 2. Survie nette standardisée (%) à 1,3 et 5 ans [IC à 95 %] d'après Cowppli-Bony et al., 2016 (26)

	1 an	3 ans	5 ans
Femme	87 (86-88)	69 (68-71)	63 (61-65)

La survie nette diminuait fortement avec l'âge passant de 85 % à 5 ans chez les femmes les plus jeunes (moins de 45 ans) à 31 % pour les femmes les plus âgées (plus de 75 ans). Les écarts de survie entre les classes d'âge augmentaient avec la durée de suivi (figure 3).

Figure 3. Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic d'après Cowppli-Bony et al., 2016 (26)



Sur l'ensemble de la période 1989-2010, la survie observée et la survie nette à 10 ans étaient respectivement de 55 % et 59 %. Après standardisation, la survie nette à 10 ans était de 58 %.

La survie nette à 1 an n'évoluait pas au cours du temps : elle était de 88 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 et de 87 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010. Après standardisation, les chiffres correspondants étaient identiques. Il en était de même pour la survie nette à 10 ans : elle était de 60 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 et de 61 % pour les cas diagnostiqués en 1999-2004 (l'information n'était pas disponible pour la période 2005-2010). Après standardisation, les chiffres correspondants étaient de 60 % et 59 % (26).

La survie nette à 5 ans tendait en revanche à se dégrader passant de 68 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 63 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010. Après standardisation, les chiffres correspondants étaient de 68 % et 62 %. La survie nette à 5 ans diminuait fortement avec le temps au-delà de 65 ans, notamment chez les femmes âgées de 65 à 74 ans pour lesquelles elle passait de 67 % à 48 % entre 1989-1993 et 2005-2010.

Pour les cas diagnostiqués en 1989-1998, la survie nette à 15 ans chez les personnes âgées de moins de 75 ans diminuait avec l'âge, variant de 76 % pour les plus jeunes à 49 % pour les plus âgées (26).

Des tendances similaires sont observées dans les pays du Nord de l'Europe. Les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène sont paradoxalement attribuées au dépistage qui permet d'identifier et de réséquer les lésions précancéreuses (stopant l'évolution vers un cancer), ce qui se traduit par une baisse de l'incidence des cancers (28). Les cancers invasifs du col diagnostiqués, bien que moins nombreux, comportent une proportion

plus importante de cancers agressifs au développement rapide, de cancers ayant échappé au dépistage et de cancers avancés chez des femmes non dépistées. Ces types de cancers diagnostiqués sont de mauvais pronostic, ce qui explique la baisse de la survie (26).

Survie par stade

En France, comme au niveau international, très peu de registres fournissent des données par stade de cancers pour les analyses de survie. En France, les seules données publiées de survie par stade, disponibles à partir des données des registres du réseau Francim, sont assez anciennes (portant sur des cas diagnostiqués en 1990, 1995 ou 1997) et ne concernent qu'un nombre limité de localisations cancéreuses (29). L'analyse des survies par stade à partir de ces données mettait en évidence le très bon pronostic du CCU lorsque celui-ci était détecté et traité à un stade précoce. Ainsi, le taux de survie relative à 5 ans était de 91,5 % à un stade local, 57,7 % à un stade régional et 17,2 % à un stade métastatique (30).

2.3.3 Distribution des génotypes en fonction des lésions en France

Plusieurs études françaises ont investigué la distribution des génotypes d'HPV retrouvés dans les prélèvements cytologiques des femmes se faisant dépister en routine ainsi que chez les femmes diagnostiquées avec des lésions cervicales et CCU.

Un large programme de génotypage HPV a été initié en 2006 par Sanofi Pasteur MSD en France sous forme de quatre études multicentriques décrivant la distribution des génotypes d'HPV dans les cancers invasifs (EDiTH I), les néoplasies intra-épithéliales de haut grade ou CIN 2/3 (EDiTH II) et les lésions de bas grade ou LSIL (EDiTH III) du col de l'utérus ainsi que dans les condylomes acuminés externes (EDiTH IV) avant la mise en place de la vaccination (31). Pour les études EDiTH I et II, les échantillons ont été collectés rétrospectivement dans 15 centres d'anatomopathologie répartis sur le territoire français. Les pièces histologiques prélevées par biopsie ou conisation, pour lesquelles des diagnostics de CIN 2/3 et/ou de cancers invasifs du col de l'utérus ont été portés sans équivoque, ont été sélectionnées. Pour l'étude EDiTH III, les frottis évocateurs de lésion de bas grade (LSIL) ont été collectés rétrospectivement dans trois centres d'anatomocytopathologie (Amiens, Reims et Paris) qui disposaient de frottis en milieu liquide. Il est à noter que, contrairement au diagnostic de cancer invasif ou de CIN 2/3, le diagnostic LSIL est un diagnostic cytologique ne s'accompagnant pas forcément d'une coloscopie, ce qui ne permet pas de vérifier systématiquement la concordance entre lésion cytologique LSIL et histologie.

Dans cette étude, 82 % des CCU et 64 % des lésions précancéreuses CIN 2/3 étaient associés aux génotypes 16/18 (31). Les génotypes 16, 33 et 18 étaient plus fréquents (2 à 3 fois) dans les cancers invasifs malpighiens que dans les lésions de bas grade (tableau 3). Les génotypes 31, 59, 68 et 45 avaient une prévalence similaire dans les cancers et les lésions de bas grade. Enfin, les génotypes 66, 53, 58, 39, 35, 52, 6, 11 et 51 étaient moins prévalents dans les cancers invasifs que dans les lésions de bas grade (31).

Tableau 3. Résultats des études EDiTH d'après Jacquard *et al.*, 2009 (31)

Etude	Lésions	Cas (N)	Age au diagnostic (ans)	Prévalence globale (%)	Prévalence infections multiples (%)	Génotypes (fréquence %)
EDiTH I	cancer invasif	516	50	97,1	22	HPV 16 (73 %) HPV 18 (19 %) HPV 31 (7 %) HPV 33 (4 %)
EDITH II	CIN 2/3	493	37	98,2	31	HPV 16 (62 %) HPV 31 (15 %) HPV 33 (12 %) HPV 52 (9 %)
EDITH III	LSIL	397	31	98,2	50	HPV 66 (25 %) HPV 16 (21 %) HPV 53 (18 %) HPV 51 (17 %)

Une étude réalisée chez 5 000 femmes (dont 10 % avaient moins de 25 ans) ayant une visite chez un gynécologue libéral en région parisienne en 2008-2009 a montré que 13,0 % des femmes avaient un prélèvement cervical positif pour au moins HPV-HR (19,8 % chez les moins de 25 ans et 12,2 % chez celles qui ont 25 ans et plus (32). La prévalence du HPV 16 et/ou HPV 18 était de 3,0 % (5,2 % chez les moins de 25 ans et 2,7 % chez celles qui ont 25 ans et plus). Parmi les femmes diagnostiquées avec une lésion CIN 2/3, la prévalence des HPV 16/18 était de 34 % (25 % chez les moins de 25 ans et 35 % chez celles qui ont 25 ans et plus). Il est à noter que cette population n'était pas représentative de la population générale cible du dépistage car la prévalence de cytologies anormales y était plus élevée : elle était de 11 % *versus* 4 % dans l'expérimentation du dépistage organisé dans 13 départements (33).

Dans une enquête chez les femmes âgées de 25-65 ans dépistées dans le cadre de programmes expérimentaux de dépistage organisé pendant la période 2009-2012, parmi les femmes ayant une cytologie normale, la prévalence des HPV-HR était de 13,7 % et celle des HPV-HR 16 et/ou 18 de 3,9% (34). Chez les femmes ayant une cytologie anormale, ces prévalences étaient respectivement de 48,3 % et 19,4 % chez celles ayant une cytologie ASC-US, de 68,9 % et 20,2 % chez celles ayant une lésion cytologique de bas grade (LSIL) et de 84,4 % et 47,2 % chez celles ayant une lésion cytologique de haut grade (HSIL).

2.3.4 Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans les départements et régions d'outre-mer (DROM)

Des différences en termes d'incidence et de mortalité du CCU existent dans les DROM avec des taux nettement supérieurs à ceux retrouvés en France métropolitaine. Des caractéristiques épidémiologiques spécifiques de ces populations, des inégalités socio-économiques, des difficultés d'accès aux soins, un âge parfois plus précoce au premier rapport, des infections à HPV (35), l'épidémie d'infection à VIH (36), ainsi que la couverture du dépistage (37), peuvent expliquer ces différences. Les données disponibles restent néanmoins peu nombreuses et souvent anciennes, ne permettant pas de comparaison aisée entre elles.

► Guadeloupe

Selon les données du registre des cancers de Guadeloupe portant sur la période 2008-2014, le taux d'incidence du CCU (TSM) était de 8,7 pour 100 000 PA (38). Concernant l'infection à HPV, l'étude de Cordel *et al.* (11) a montré que la prévalence d'infection à HPV-HR était plus importante chez les femmes jeunes, diminuant chez les femmes plus âgées, mais ré-augmentant légèrement chez les femmes de 65 ans et plus, comparativement aux femmes

âgées de 50 à 64 ans. Dans cette étude sur la période 2013-2014, la prévalence des infections à HPV-HR (25,1 %), de même que celle des infections par HPV-HR autres que 16 et 18 (19,7 %), étaient significativement supérieures en Guadeloupe par rapport à celles de la France métropolitaine (13,7 % et 9,7 % respectivement) et à celles d'autres pays développés (Amérique du nord, Europe, Japon, Australie et Nouvelle-Zélande) (10,3 % et 6 % respectivement en moyenne dans l'étude sur l'ensemble des pays développés).

Inversement, la prévalence d'infection par HPV 16 et/ou 18 n'était pas significativement différente entre la Guadeloupe (5,4 %) et les autres pays (France métropolitaine : 3,9 % et pays développés : 3,6 %). Le résultat principal de cette étude résidait dans la mise en évidence d'un taux de prévalence élevé des infections autres qu'à HPV 16 et 18 en Guadeloupe, indépendamment de l'âge et du grade cytologique (11). Dans cette étude, la prévalence des infections à HPV-HR était de 36,1 % (IC à 95 % : 32,3 – 40,0 %). La distribution des génotypes HPV-HR était la suivante : HPV 16 ou 18, 7,3 % (IC à 95 % : 5,4 – 9,6 %) ; autres types d'HPV-HR, à l'exclusion des HPV 16 et 18, 28,8 % (IC à 95 % : 25,3 – 32,5 %).

► Martinique

Au cours de la période 2007-2014, le taux d'incidence (TSM) du CCU en Martinique était de 7,2 pour 100 000 PA (39). L'étude de Melan *et al.*, publiée en 2017, a étudié la distribution géographique et la survie globale associée au CCU entre 2002 et 2011, à partir des données du registre du cancer de Martinique (40). Une diminution du taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 12,6/100 000 PA en 2002 à 7,8/100 000 PA en 2011 a ainsi été observée. Cette diminution semble se poursuivre au regard des données du registre 972 sur la période 2010-2014 où l'on retrouve un taux de 6,4/100 000 PA. Les taux de survie globale des cancers invasifs du col étaient de 55 % à 5 ans et de 43,3 % à 10 ans, avec une médiane de survie de 6,5 ans pour la période 2002-2011. Ces taux étaient inférieurs à ceux observés en France métropolitaine de 63 % et 54 % (40).

► La Réunion

D'après le registre des cancers de La Réunion, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale du CCU était de 10,5/100 000 PA en 2011. Entre 1990 et 2011, une décroissance importante et constante de l'incidence du CCU a été mise en évidence (- 4,4 % par an) (41).

Entre 2009 et 2011, le CCU entraînait 4,8 décès pour 100 000 femmes à La Réunion contre 2,2 en métropole.

Concernant les taux standardisés de mortalité, une faible augmentation a été mise en évidence entre les périodes 2007-2009 et 2009-2011, passant de 2,6 à 2,7/100 000 PA.

► Guyane

L'incidence du CCU en Guyane est parmi les plus élevée au monde. Elle est de loin supérieure à celle des autres régions françaises. Au cours de la période 2010-2014, l'incidence annuelle moyenne (TSM pour 100 000 PA) était de 22,4, comparée à 6,6 en France métropolitaine (42).

Sur la période 2005-2014, 232 nouveaux cas de CCU ont été répertoriés en Guyane (soit 23 cas annuels), plaçant ce cancer au 5^e rang de l'ensemble des cancers (11 %). Le CCU est le 2^e cancer chez la femme (12 % des tumeurs féminines), devant les cancers du côlon/rectum, du corps utérin et de la thyroïde (43).

Ce cancer survient dans environ 78 % des cas chez des femmes âgées de 40 ans et plus ; l'âge médian au diagnostic est de 52 ans (51 ans en France métropolitaine). Entre 2005 et 2014, son incidence était nulle avant 25 ans puis augmentait progressivement, avec des pics successifs à 60-64 ans (88,9 nouveaux cas pour 100 000 femmes-années), à 70-74 ans

(114,2) et un maximum à 80-84 ans (216,2). L'incidence décroissait fortement à partir de 85 ans jusqu'à 79,2 pour 100 000 femmes-années.

Avec un taux d'incidence standardisé de 38,6 pour 100 000 femmes-années en 2005 et 23,4 en 2014, le cancer du col de l'utérus était en diminution de 4,9 % par an en moyenne en Guyane entre 2005 et 2014 (43).

Le taux standardisé de prévalence de l'infection à HPV en Guyane est parmi les plus élevés au monde (36). Ces taux élevés de prévalence sont en cohérence avec les taux d'incidence très élevés de cancer du CCU en Guyane, qui sont aussi plus proches de ce que l'on observe dans les pays en développement plutôt qu'en France métropolitaine.

Une étude transversale multicentrique a été conduite en 2011 en Guyane française auprès des femmes âgées de 20 à 65 ans résidant dans des communes isolées. Au total, 643 femmes ont été incluses. Dans cette étude, on retrouve une prévalence de l'infection à HPV très élevée (33,3 %), notamment pour les HPV à haut risque oncogène (23,3 %). La prévalence de l'infection à HPV, standardisée sur l'âge, était de 35 % pour tous les HPV et de 24,7 % pour les HPV à haut risque. La courbe de prévalence par classe d'âge présentait une forme en U : les femmes de plus de 50 ans avaient le plus haut risque d'être infectées par l'HPV, suivies par les femmes âgées de 20 à 29 ans. Par ailleurs, 26,1 % des femmes ayant un examen cytologique normal étaient infectées par l'HPV. Le génotype 52 était le plus fréquent des génotypes HPV à haut risque oncogène, avec un taux de prévalence de 4,5 %, suivi du génotype 16, le plus fréquent chez les femmes âgées de moins de 40 ans. Ce dernier semblait être moins fréquent chez les femmes âgées de plus de 40 ans (36).

► Mayotte

Même si aucune estimation de l'incidence du CCU n'a pu être retrouvée, on peut supposer que celle-ci est élevée et probablement proche du taux des Comores qui est de 28 pour 100 000 PA (TSM) (23).

Les résultats obtenus à l'issue de la 2^e campagne de dépistage du CCU de 2013-2015 (Ré-déca) ont permis d'apporter des éléments d'informations sur la prévalence élevée des lésions précancéreuses du col de l'utérus à Mayotte (44). La fréquence des anomalies cytologiques de haut grade (HSIL) était 2,5 fois plus élevée à Mayotte que la fréquence moyenne observée sur l'ensemble de quatre départements métropolitains (Alsace, Isère, Indre-et-Loire et Maine-et-Loire), sur la période 2010-2014. Ces données sont cependant très parcellaires car, d'une part, le taux couverture du dépistage du CCU est très faible (< 40 %) et, d'autre part, seulement 41 % des femmes ayant une cytologie de haut grade ont réalisé une colposcopie (25 colposcopies ont été réalisées sur les 61 lésions de haut grade dépistées) (45).

2.4 Conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin

En France, la conduite diagnostique devant une cytologie cervico-utérine anormale a été définie dans les recommandations et référentiels de l'Institut national du cancer (INCa) en 2016 (46).

Par ailleurs, la prise en charge des patientes atteintes d'un CCU est définie sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle peut faire appel à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou en association. Les indications sont posées en fonction de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles (29).

2.4.1 Conduite diagnostique devant un examen cytologique anormal

Les stratégies développées ont pour objectif d'éviter l'évolution vers une lésion cancéreuse. Les modalités de suivi et de traitement des femmes ayant une cytologie anormale et les indications des différentes options thérapeutiques en fonction du type de lésions (malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ou de haut grade ou lésions glandulaires (adénocarcinome *in situ*)) ont ainsi été précisées, afin d'éviter les conisations en excès et de minimiser le sur-traitement (action 1.3. du Plan cancer 2014-2019) (46).

2.4.2 Traitement des lésions précancéreuses

La nécessité de traitement d'une lésion précancéreuse dépend de son grade. Il est recommandé de traiter systématiquement les lésions de haut grade. Il n'est pas recommandé de traiter systématiquement les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ; la décision de traitement ne sera prise qu'après une période de surveillance d'au moins 24 mois (47).

L'objectif du traitement est de détruire ou de supprimer les zones du col de l'utérus où a été identifiée la présence d'une lésion précancéreuse. Cinq modalités thérapeutiques (résection à l'anse diathermique, cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser) peuvent être utilisées. Le risque de lésions précancéreuses (CIN 2+) résiduelles ou récurrentes après traitement est significativement plus élevé si les marges de résection ne sont pas saines. Cependant, la détection d'HPV-HR post-traitement est un meilleur prédicteur d'échec du traitement que le statut des marges de résection (48).

Les traitements par conisation peuvent entraîner des complications telles que des hémorragies immédiates ou secondaires, tardives, des sténoses du col entraînant exceptionnellement des dysménorrhées, voire dans certains cas des aménorrhées et des béances de l'orifice interne du col et de l'isthme utérin (incompétence cervico-isthmique) (49). La réalisation d'une conisation nécessite de pratiquer une résection en marges saines, tout en réalisant une chirurgie minimalement invasive avec une exérèse au minimum afin de limiter la morbidité obstétricale et périnatale lors d'une grossesse ultérieure. Dans environ 20 % des cas, on observe une augmentation du taux de persistance ou de récurrence des lésions. Une méta-analyse récente (50) a mis en évidence les complications obstétricales (après 24 semaines de grossesse) chez les femmes ayant eu des traitements locaux pour des lésions précancéreuses (CIN) ou des cancers au stade IA1. Les femmes ayant été traitées par conisation présentaient notamment un plus grand risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée de la poche des eaux, comparativement aux femmes n'ayant pas été traitées en particulier pour des traitements répétés et en fonction de la profondeur.

2.4.3 Traitement du cancer du col de l'utérus

Dès confirmation du diagnostic, la prise en charge du CCU doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée. Elle suit les recommandations établies par la HAS dans son guide affection longue durée pour l'ALD 30 : « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer invasif du col utérin » de janvier 2010 (51). Le traitement du CCU fait appel, selon l'étendue de la maladie (stades selon la classification FIGO-*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, utilisées seules ou associées. Les indications thérapeutiques par stade sont détaillées dans ces recommandations.

2.4.4 Coût de la prise en charge du CCU en France

Les coûts de la prise en charge des cancers liés à une infection à HPV ont été estimés en 2006 en France par Borget *et al.*, selon la perspective de l'assurance maladie (52). Les coûts hospitaliers ont été extraits des données du Programme de médicalisation des systèmes

d'information (PMSI). Les coûts de prise en charge en ambulatoire des patients tenaient compte de la répartition des coûts entre hospitalisation et ambulatoire estimée en France concernant les cancers liés à une infection à HPV (respectivement de 67 % et 33 % pour le CCU). En 2006, 7 204 femmes ont été hospitalisées pour un CCU avec un coût hospitalier moyen par patiente de 6 213 € (DS = 5 404 €), soit un coût total lié aux hospitalisations de 44,8 M€. L'estimation des coûts de prise en charge en ambulatoire représentait 31,3 M€ et le montant des indemnités journalières liées aux arrêts de travail s'élevait à 8,1 M€. Le coût total de prise en charge des CCU était ainsi estimé à plus de 84 M€ et représentait le cancer lié à une infection à HPV le plus coûteux chez la femme.

Plus récemment, Catella *et al.* (53) ont mené une étude rétrospective, observationnelle à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) et des données issues du PMSI. Leur objectif était de mettre en évidence la consommation de soins primaires et les coûts hospitaliers liés au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge des patientes atteintes de CCU en France. Les résultats de cette étude ont montré qu'en 2013, la consommation de soins primaires était importante puisque près de 5,1 millions d'examen cytologiques, près de 370 000 colposcopies et plus de 130 000 tests HPV avaient été réalisés pour diagnostiquer des lésions cervicales (tous types confondus, dont des lésions précancéreuses) ou dans le cadre de leur suivi. Par ailleurs, plus de 36 500 conisations et plus de 15 000 exéreses au laser ont été utilisées pour traiter ces lésions. En 2013, plus de 34 000 femmes ont été hospitalisées pour un diagnostic de CIN, parmi lesquelles 74,5 % présentaient un haut grade (CIN 2+), 21,7 % un CIN 1 et 3,87 %, un stade non défini. Le coût moyen du séjour hospitalier était respectivement de 1 177,3 € (\pm 1 046,9 €), 1 032,1 € (\pm 812,0 €) et 1 544,0 € (\pm 1 397,89 €).

De même, une analyse économique descriptive a été réalisée par Abramowitz *et al.* (54) sur la population incidente de patients nouvellement hospitalisés en 2011 pour un cancer potentiellement en lien avec une infection à HPV. Les coûts totaux médicaux directs liés à la prise en charge du cancer sur une période de 3 ans après le diagnostic ont été pris en compte. La perspective était celle de l'assurance maladie. Les coûts d'hospitalisation des patients ont été extraits des tarifs de remboursement issus du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les coûts de prise en charge en ambulatoire (non disponibles dans le PMSI) ont été estimés à partir d'un rapport de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) détaillant les dépenses par groupe de pathologies et traitements et les indemnités journalières liées à des interruptions de travail et à des pensions d'invalidité. Parmi les 14 388 patients pris en compte dans l'analyse, 3 005 (près de 21 %) femmes avaient un cancer cervical ; leur âge moyen était de 57,7 ans (\pm 15,4 ans). Ces femmes étaient prises en charge par chirurgie (n = 1 630, 54,2 %), chimiothérapie (n = 1 769, 58,9 %) et/ou par radiothérapie (n = 1 742, 58 %). Le coût total moyen par patient sur les 3 années de suivi était de 19 984 € (SD = 17 800 €). Les coûts hospitaliers étaient principalement concentrés sur la première année après le diagnostic (15 994 €, 80 %) ; ils étaient beaucoup plus faibles les deux années suivantes (respectivement 2 481 € et 1 617 €). Sur la base du rapport de la Cnamts, l'estimation du coût moyen par patient sur les 3 années après le diagnostic de cancer cervical (incluant les coûts hospitaliers ambulatoires, les soins primaires, les indemnités journalières et les pensions d'invalidité éventuelles) étaient de 32 666 €. Compte tenu de la population totale ayant une première hospitalisation pour des cancers en lien à l'infection à HPV en 2011, les coûts totaux sur les 3 années de suivi ont été estimés à près de 511 M€, répartis en 1/3 pour les cancers génitaux et anaux féminins (103 M€, 14 M€ et 8 M€, respectivement pour les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et 42 M€ pour le cancer de l'anus) et 2/3 pour les cancers de la tête et du cou (121 M€ pour le cancer de la bouche et 222 M€ pour le cancer de l'oropharynx). Parmi ces cancers, le CCU représenterait ainsi environ 20 % des dépenses pour l'assurance maladie.

2.5 Les tests de dépistage du CCU

Du fait de son évolution lente et de l'existence de lésions précancéreuses curables, le CCU peut être dépisté à un stade précoce et être prévenu par la détection des lésions qui le précèdent. Le dépistage du CCU peut reposer sur différents types de tests, notamment l'examen cytologique et le test HPV. L'examen cytologique nécessite un prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien tandis que le test HPV peut être réalisé, soit sur un prélèvement cervico-utérin fait par un clinicien, soit sur un auto-prélèvement.

2.5.1 L'examen cytologique

L'examen cytologique (ou frottis cervico-utérin) a été introduit en tant que modalité de dépistage de routine dans une grande partie de l'Europe, de l'Amérique du Nord et de l'Océanie sans preuves formelles de son efficacité tirées d'essais contrôlés randomisés. Cependant, les données sur les tendances temporelles du CCU dans les pays avec des programmes de dépistage organisés qui ont débuté dans les années 1960 et 1970 ont fourni des preuves convaincantes de l'efficacité de ce dépistage pour réduire l'incidence du CCU (55). La sensibilité de l'examen cytologique pour la détection des lésions précancéreuses (CIN 2+) est comprise entre 51 et 53 % ; sa spécificité, entre 96 et 98 % (56).

Le prélèvement d'un échantillon pour un examen cytologique a lieu au cours d'un examen gynécologique après mise en place d'un speculum. Le professionnel de santé prélève un échantillon sur la surface du col et au niveau de l'endocol à l'aide d'une brosse ou d'une spatule dans le cas d'un prélèvement avec étalement sur lame (57). Il s'agit d'un acte médical effectué, dans la grande majorité des cas, par les gynécologues et plus rarement par les médecins généralistes. La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HSPT) a permis aux sages-femmes de procéder au dépistage du cancer du col par examen cytologique, y compris en dehors du contexte de la grossesse et du post-partum (58).

L'examen cytologique consiste en l'analyse morphologique des cellules du col pour détecter précocement la présence de cellules anormales qui pourraient progresser en lésions cancéreuses. L'examen cytologique est un test peu coûteux⁷ dont le prélèvement est relativement simple.

La lecture du test est qualitative et permet une description des anomalies cellulaires observées (59).

À partir d'un prélèvement cervico-utérin, l'examen cytologique peut être effectué de deux manières (59) :

- soit par la technique classique (frottis conventionnel avec étalement sur lame) ou frottis de Papanicolaou ou Pap test consistant à fixer sur une lame de verre un échantillon de cellules de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement par vaporisation directe d'un agent fixateur sur lame ;
- soit par la technique en milieu liquide, pour laquelle l'échantillon, au lieu d'être directement étalé sur une lame, est mis en suspension dans un flacon contenant la solution de conservation ; les cellules sont ensuite étalées en couche mince après une méthode de filtration ou de centrifugation.

Ces échantillons de cellules sont ensuite envoyés au laboratoire pour être examinés au microscope par des anatomo-cyto-pathologistes. Lorsque des cellules anormales sont observées lors de l'examen microscopique, la sévérité de ces anomalies est classée en utilisant le système de Bethesda (5).

⁷ Le prix de l'examen cytopathologique du col de l'utérus pour dépistage est de 17 € (classification commune des actes médicaux, disponible sur <http://www.ameli.fr>, consulté en juin 2019).

La cytologie en milieu liquide a été introduite dans le milieu des années 1990. Elle représente un perfectionnement de la cytologie conventionnelle.

La cytologie en milieu liquide est préférable à la cytologie sur lame, car elle permet de réaliser d'autres examens s'avérant nécessaires, à partir du même prélèvement, dit « en réflexe »⁸, comme le test HPV ou l'immunocytochimie, sans nécessité de rappeler la femme concernée pour un nouveau prélèvement (46). Par ailleurs, le taux de cytologie ininterprétable est moins important avec la cytologie en milieu liquide (60).

L'examen cytologique présente toutefois des limites. D'un point de vue technique, la lésion peut ne pas être échantillonnée, la préservation des cellules peut être sous-optimale ou les cellules anormales peuvent demeurer collées à la spatule (cytobrosse ou balai endocervical dans certains cas) plutôt que d'être transférées sur la lame ou dans le flacon. De plus, l'interprétation des lames cytologiques, c'est-à-dire l'identification des cellules prélevées, est variable selon les observateurs. La cytologie est moins sensible pour la détection des lésions glandulaires pré-invasives et invasives qu'elle ne l'est pour la détection des lésions de cellules squameuses (aussi appelées malpighiennes) (59).

2.5.2 Le test HPV

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire (9) qui permet la détection des acides nucléiques (ADN ou ARNm) des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation a pour objectif d'identifier les infections cliniquement pertinentes, c'est-à-dire associées au risque d'avoir ou de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse, et non les infections à HPV en elles-mêmes (46).

► Caractéristiques des tests HPV disponibles

Les différents tests HPV disponibles sont caractérisés par :

- **les formats de détection** (59). Les HPV-HR ou BR peuvent être détectés de façon :
 - combinée sans précision du (ou des) génotype(s) à haut risque présent(s) en utilisant des tests génériques,
 - combinée pour les principaux HPV-HR avec une identification spécifique des HPV 16, 18 et parfois 45 (il s'agit de trousse dites de génotypage partiel/ciblé),
 - spécifique, on parle alors de génotypage complet. Dans ce dernier cas, le nombre de génotypes identifiés est variable d'une trousse à l'autre (jusqu'à 42) ;
- **la nature de la cible recherchée** : si la plupart des tests ciblent l'ADN viral (c'est-à-dire le génome du virus), des tests plus récents détectent certains ARN viraux qui codent notamment les protéines oncogènes. La détection des ARN présenterait une meilleure spécificité pour la détection des lésions (pré)cancéreuses du col de l'utérus par rapport à la détection de l'ADN viral en dépistage. Les tests ARN mettent en évidence un virus actif produisant des ARN messagers codant les protéines virales (une expression des protéines oncogènes HPV E6 et E7, par exemple) (61) ;

⁸ Un test réflexe est un test de laboratoire effectué automatiquement à la suite d'un test initial lorsque le résultat de ce test initial répond à des critères prédéterminés (par exemple, si ce test initial est positif). Le test réflexe peut éviter la nécessité de prélever un échantillon supplémentaire auprès du patient.

- **leur méthode de détection/amplification/révélation** : deux grands types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins existent : des techniques d'hybridation en phase liquide (amplification de signal) et des techniques d'amplification génique (amplification de la cible) ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Des techniques permettent la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné d'HPV et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale au cours du temps ont également été développées. Une autre approche repose sur la détection des ARN messagers (ARNm) des protéines oncogènes E6 et E7 qui sembleraient constituer un marqueur pertinent pour identifier et surveiller les femmes présentant un risque d'évolution vers une lésion précancéreuse ou un cancer du col (62).

► **Trousses et milieux de transport et de conservation disponibles**

Plus de 40 trousse commerciales de détection des HPV et de nombreux milieux de transport et de conservation sont actuellement disponibles. Une validation soignée de ces trousse est impérative car toutes n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation selon les recommandations internationales. Le CNR HPV dispose d'une liste de trousse et de milieux validés (63).

Dans le cadre de ce rapport d'évaluation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réalisé un état des lieux du marché français des dispositifs de détection HPV (données non publiées). Les milieux de transport préconisés (y compris en cas d'auto-prélèvement), les conditions de stabilité des prélèvements revendiquées et les performances des réactifs en termes de sensibilité et spécificité cliniques y sont précisés. Afin d'identifier les réactifs HPV utilisés en France, elle a procédé en octobre 2017 à une enquête auprès de 62 laboratoires de biologie médicale (LBM) et 19 laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP). Les 50 réponses reçues et leur croisement avec les bases de données dont dispose l'ANSM ont permis d'identifier dix fabricants pour 16 réactifs HPV utilisés en France (annexe 2). L'ANSM a ensuite adressé fin octobre 2017 à chacun des fabricants un formulaire à remplir concernant leurs dispositifs commercialisés en France.

Selon les données des fabricants issues des notices ou du dossier de marquage CE, les 16 dispositifs HPV du marché permettent :

- de détecter de façon simultanée et globale (sans identification) la présence d'au moins un génotype d'HPV haut risque parmi celles recherchées (n = 5) ;
- de détecter spécifiquement chaque génotype d'HPV à haut risque (tests de génotypage) (n = 6) ;
- de détecter de façon simultanée et globale (sans identification) la présence d'au moins un génotype d'HPV à haut risque parmi ceux recherchés ET de détecter spécifiquement certains génotypes à haut risque (n = 5).

Selon leur conception, ces dispositifs recherchent entre trois et 35 génotypes. Les génotypes d'HPV à haut risque les plus fréquemment retrouvés dans les CCU (16, 18 et 45) sont systématiquement recherchés.

Les dispositifs de détection des HPV ont tous été validés pour des échantillons conservés dans des milieux liquides de transport et de conservation. Ces milieux sont précisés dans les notices :

- 15/16 dispositifs ont été évalués pour des échantillons conservés dans le milieu Preservcyt ;
- 13/16 dispositifs ont été évalués pour des échantillons conservés dans le milieu Sure-Path ;
- un dispositif peut être utilisé pour des échantillons conservés avec six milieux différents, 13 dispositifs avec trois, un avec deux et un avec un seul milieu.

Concernant les techniques utilisées, deux types de techniques sont principalement utilisés pour les dispositifs HPV :

- méthode d'amplification du signal (n = 7) ;
- amplification par PCR de séquences spécifiques HPV (n = 9).

Certains tests (CareHPV et Xpert HPV) peuvent être réalisés en site de biologie délocalisée, permettant de rendre à la femme le résultat du test en moins d'une heure et d'envisager une prise en charge lors de la consultation ayant amené au dépistage (*point of care*).

► Critères de qualité requis pour les tests HPV

Dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et du CCU, les tests de détection des HPV doivent présenter une excellente sensibilité clinique de façon à pouvoir identifier le plus de patientes présentant une lésion et d'éviter les faux négatifs. Le corollaire d'une forte sensibilité clinique est une excellente valeur prédictive négative qui permet de rassurer les patientes qui présentent un test négatif et, le cas échéant, d'augmenter l'intervalle du dépistage entre deux tests HPV. Une bonne spécificité clinique est également requise pour éviter les investigations cliniques ultérieures inutiles et les coûts induits. Les tests de dépistage doivent permettre, grâce à la meilleure balance sensibilité clinique/spécificité clinique⁹, d'identifier les infections associées à un risque de lésions prévalentes ou incidentes. Des recommandations concernant les performances cliniques minimales d'un test HPV utilisable dans le cadre du dépistage des lésions (pré-)cancéreuses du col de l'utérus et des méthodes pour évaluer ces performances ont été publiées par un comité d'experts (64). Dans le cadre d'un dépistage primaire du CCU, elles précisent les conditions que devrait remplir un test HPV :

- une sensibilité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 90 % de celle du test Hybrid Capture2 (hc2) qui atteint 94,6 % à 97,7 % en fonction des études. L'évaluation de la sensibilité doit porter sur l'analyse d'au moins 60 prélèvements déjà typés par un test validé et associés à un diagnostic histologique de CIN 2+ ;
- une spécificité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 98 % de celle du test hc2 qui atteint 90,7 % à 94,1 % en fonction des études et des populations. L'évaluation de la spécificité doit porter sur 800 prélèvements déjà typés par un test validé et ne présentant pas de diagnostic histologique de CIN 2+ ;
- une évaluation de la reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être menée sur 500 prélèvements dont un tiers doit avoir été testé HPV positif par un test validé, avec un pourcentage d'accord d'au moins 87 %.

► Conditions de réalisation et critères de qualité requis pour les laboratoires réalisant les tests HPV

Les laboratoires réalisant des tests HPV doivent respecter différentes exigences en termes d'assurance qualité, comprenant un contrôle de qualité interne, une évaluation externe de la qualité et d'amélioration de la qualité. Ils doivent avoir fait leurs preuves en matière de compétence de réalisation du test sur des quantités importantes d'échantillons et doivent disposer de l'infrastructure de support technique requise pour prendre ce test en charge.

En 2013, la HAS a précisé les conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome des HPV oncogènes à partir de l'examen cytologique (y compris le motif de prescription, la traçabilité et le contrôle de la cellularité) (65). Elle a également identifié les facteurs susceptibles d'interférer avec les résultats de cette recherche. Ses principales préconi-

⁹ La « sensibilité clinique », encore appelée « sensibilité diagnostique » dans les spécifications techniques communes (STC), est la probabilité qu'un dispositif donne un résultat positif (présence d'un HPV) en présence du marqueur clinique cible (CIN2+). La « spécificité clinique » (ou diagnostique) est la probabilité qu'un dispositif donne un résultat négatif (absence d'HPV) en l'absence du marqueur clinique cible.

sations étaient les suivantes : la coordination et la transmission des informations relatives à toutes les étapes pré-analytiques entre celui qui prélève l'échantillon et celui qui recherche l'HPV, quels que soient leurs lieux et leurs modes d'exercice ; le respect des règles de bonnes pratiques édictées par le Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA), alors seul référentiel opposable pour les biologistes médicaux et recommandé pour les anatomo-cytopathologistes, en matière d'identification, de conservation et de transport des prélèvements ; le respect des procédures techniques de réalisation d'un examen cytologique optimal (matériel, technique et site de prélèvement) ; le respect des bonnes pratiques de réalisation du test HPV et l'utilisation des milieux de transport conformément à la réglementation en vigueur.

Selon les recommandations formulées par Meijer *et al.* (64) pour le dépistage par recherche d'ADN d'HPV en dépistage primaire, les éléments suivants devaient ainsi être pris en compte :

- le laboratoire doit disposer d'une infrastructure spécifique en cas d'utilisation de la technologie d'amplification de l'ADN. Ceci comprend des laboratoires séparés pour la préparation des réactifs de test, l'identification/la préparation des prélèvements et l'extraction de l'ADN, et l'amplification et la détection de l'ADN ;
- le laboratoire doit être accrédité pour la recherche moléculaire des génomes viraux et devait répondre aux procédures d'utilisation standard et aux recommandations de bonnes pratiques des laboratoires ;
- la performance du test HPV et le traitement des échantillons doivent être contrôlés par des tests de compétence, y compris à partir d'évaluations intra-laboratoires régulières. La performance inter-laboratoire devrait également être évaluée.

L'article L. 6221-1 du Code de la santé publique a rendu obligatoire l'accréditation des laboratoires de biologie médicale sur l'ensemble de l'activité qu'ils réalisent. Cette accréditation est délivrée par le Comité français d'accréditation (COFRAC) et repose sur des normes européennes harmonisées : NF EN ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale (LBM). L'ensemble du circuit, du prélèvement au rendu des résultats, doit en effet être maîtrisé. Les étapes pré-analytiques (prise d'échantillon, qualité du milieu de recueil de l'échantillon, condition de stockage et d'acheminement des prélèvements) et post-analytiques (qualité du compte rendu, prestation de conseils) doivent ainsi être normalisées (66). Les tests HPV doivent ainsi être effectués dans des structures de biologie médicale accréditées ou en cours d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189¹⁰. Celle-ci prévoit que les LBM doivent apporter la preuve de la maîtrise de l'ensemble des processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques mis en œuvre pour réaliser une analyse de biologie et rendre un résultat de qualité aux prescripteurs. Dans le contexte des tests HPV, les conditions pré-analytiques sont fondamentales : la qualité du prélèvement doit être optimale et les conditions de stockage des cellules (nature du milieu de recueil, température) ainsi que le délai d'acheminement dans les laboratoires réalisant le test doivent être scrupuleusement respectés (66). Actuellement, seuls les LBM sont réglementairement soumis à accréditation ; les cabinets d'anatomo-cytopathologie ne le sont pas. Les actes d'anatomo-cytopathologie (ACP) exécutés par des médecins spécialistes dans ce domaine sont exclus de la définition des examens de biologie médicale (article L. 6211-1 du CSP) et par conséquent de l'ensemble des dispositions réglementaires portant sur les examens de biologie. Ces actes peuvent cependant être réalisés au sein d'un LBM par un médecin spécialiste qualifié en ACP (article L. 6212-2 du CSP) ; dans ce cas, l'accréditation du LBM porte aussi sur les examens d'ACP (article L. 6221-1 du CSP). Une structure d'ACP n'a donc pas l'obligation d'accréditer les actes qu'elle pratique, alors qu'un LBM qui réalise ces mêmes actes doit le

¹⁰ La réforme de la biologie médicale en France rend l'accréditation des LBM obligatoire (article L. 6221-1 du CSP) pour 100 % de leurs examens à l'échéance du 1^{er} novembre 2020.

faire. Certaines structures d'ACP ont néanmoins fait le choix d'engager, auprès du COFRAC, une démarche volontaire d'accréditation selon la norme. Par ailleurs, des précisions sur les conditions de réalisation des tests HPV figurent dans la classification commune des actes médicaux¹¹ : le test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes (ZZQX173) nécessite une formation spécifique à la biologie moléculaire ainsi qu'un environnement permettant de le réaliser dans les mêmes conditions que celles des LBM.

Le choix du dispositif de prélèvement est fait en concertation avec les anatomopathologistes effectuant l'examen cytologique (30). Avec l'utilisation des tests HPV actuellement disponibles, le flacon contenant l'échantillon doit être transporté au laboratoire pour être analysé, puis les résultats sont validés par un biologiste avant d'être renvoyés dans la structure de soins initiale (9).

Dans ses recommandations sur la « conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale » (46), l'INCa a précisé les critères permettant de garantir la qualité des examens recommandés. Le choix se portera ainsi sur une trousse permettant de détecter les ADN/ARN des HPV à haut risque dont le spectre minimal comprend les 12 génotypes d'HPV à haut risque classés dans le groupe 1 par l'IARC (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). L'HPV classé dans le groupe 2A est également considéré à haut risque (HPV 68). Seules les trouses dont les performances cliniques pour les indications de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ont été validées et pour lesquelles il existe des preuves de fiabilité et de reproductibilité doivent être utilisées dans la stratégie thérapeutique (46).

2.5.3 Les auto-prélèvements

Le test HPV peut être réalisé sur un auto-prélèvement, contrairement à l'examen cytologique qui nécessite un prélèvement cervical réalisé par un clinicien. L'auto-prélèvement est une alternative possible au prélèvement cervical, notamment pour les femmes éloignées du système de santé. Il peut se faire à domicile grâce à l'utilisation d'un kit d'auto-prélèvement. Il doit ensuite être transmis au laboratoire (57) (pour plus de détails, se reporter au paragraphe 6.2, tableaux 11 à 13).

L'auto-prélèvement vaginal (APV) consiste à récupérer, soi-même, quelques cellules au niveau du vagin par léger frottement à l'aide d'un écouvillon ou d'autres dispositifs (lavages vaginaux, brosses, tampons,...). Plusieurs méthodes d'APV sont possibles : sur écouvillon sec (sans milieu de transport) ou sur écouvillon avec un milieu de transport liquide. Actuellement, en France, les APV sont proposés dans le cadre d'études et ne sont donc pas disponibles sur demande. Dans le cadre de l'enquête menée par l'ANSM (données non publiées), les fabricants ont été interrogés sur l'éventuelle validation de leur(s) dispositif(s) pour les auto-prélèvements vaginaux. Cinq ont répondu favorablement et un dernier procède actuellement à des études.

L'auto-prélèvement urinaire (APU) consiste à recueillir le premier jet d'urine afin de prélever le mucus et les débris de cellules exfoliées du tractus génital (en particulier le col de l'utérus) emportés par le flux initial d'urine. Ce premier jet contient plus d'ADN humain et d'ADN d'HPV que le suivant.

Un nombre limité d'études a été rapporté, notamment en ce qui concerne l'urine auto-collectée, et la plupart des études disponibles sont encore des études exploratoires précliniques. L'APU n'est à ce jour pas utilisé en France mais il pourrait présenter des avantages en raison de sa facilité d'utilisation, son caractère non invasif et non douloureux permettant un prélèvement facile et répétitif si nécessaire (67).

¹¹ <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=ZZQX173>.

Ainsi, en utilisant des techniques appropriées d'échantillonnage, de transport, de stockage, de concentration préanalytique en biomarqueurs et des tests validés cliniquement, l'APV et l'APU pourraient représenter des méthodes intéressantes pour inclure les femmes non dépistées dans les programmes de dépistage du cancer du col utérin (67).

2.5.4 Le double immuno-marquage p16/Ki67

La protéine p16 est une protéine cellulaire impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. Sa sur-expression est considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV-HR. La protéine Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 est une technique d'immunocytochimie recherchant, à partir du prélèvement de l'examen cytologique réalisé en phase liquide, la présence de cellules présentant un comarquage de deux protéines : la p16INK4A et le Ki67. L'identification de la présence de ces deux protéines sur une même cellule témoignerait de l'existence d'un processus de perturbation du cycle cellulaire. Cette technique a une place (en option) dans le triage des ASC-US chez les femmes de moins de 30 ans et des LSIL selon les recommandations de l'INCa de 2016 : un double immuno-marquage p16/Ki67 réflexe peut être proposé, et comme le test HPV, il peut être réalisé en réflexe si l'examen cytologique initial a été réalisé en milieu liquide (46).

2.5.5 Importance des milieux

Les différents examens réalisés à partir d'un examen cytologique peuvent nécessiter un milieu particulier (46, 65) :

- la cytologie cervico-utérine peut être réalisée à partir d'un étalement sur lame ou en milieu liquide ;
- le test HPV, lorsqu'il est réalisé en réflexe suite à un examen cytologique anormal, implique que l'échantillon ait été prélevé en milieu liquide validé. Si l'examen cytologique initial a été réalisé sur lame, la réalisation d'un test HPV nécessite un second prélèvement en milieu dédié, par exemple dans un laboratoire de biologie médicale ;
- les techniques immunocytochimiques (ICC) (double immuno-marquage p16/Ki67) ne peuvent être réalisées que sur milieux liquides. Il est alors nécessaire de suivre strictement les conditions du pré-analytique établies par le fabricant des anticorps concernés.

La plus grande variété d'examens réalisables à partir d'un examen cytologique sur milieu liquide rend l'utilisation de cette technique préférable à celle des examens cytologiques avec étalement sur lame, dès lors qu'ils permettent d'éviter une deuxième convocation de la patiente lorsqu'un test de triage, test HPV ou immunocytochimie s'avère nécessaire. Les milieux liquides sont validés pour les techniques de biologie moléculaire lorsque la validation est faite par des instances indépendantes. Certains milieux liquides validés offrent la possibilité d'une lecture automatisée avec repérage des cellules selon un algorithme défini par le fabricant équivalent à un « *pré-screening* ». Comme tous les produits marqués CE, cette technique nécessite le strict respect des règles édictées par le fabricant et en particulier l'utilisation de colorants captifs.

3. Méthode de travail

3.1 Définition du champ de l'évaluation

L'évaluation a porté sur l'actualisation des recommandations émises par l'ANAES en 2004 sur la place du test de détection des HPV (test HPV) en dépistage primaire 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 ainsi qu'une évaluation du recours potentiel au double immuno-marquage p16/Ki67 dans le cadre de cette stratégie de dépistage.

Le périmètre de l'évaluation envisagée portera sur la séquence test de dépistage – test de triage (voir chapitre 1.2. Objectifs de l'évaluation).

3.2 Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet a été réalisé par les chefs de projet du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de l'évaluation, la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'évaluation, la méthodologie et le calendrier envisagés afin de proposer des axes de réponse aux objectifs poursuivis.

La feuille de route a été validée en octobre 2017 par la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) et en novembre 2017 par le Collège de la HAS (68).

3.3 Collaborations mises en œuvre dans le cadre de cette évaluation

3.3.1 Collaboration avec Sciensano

Dans le cadre de cette évaluation, une collaboration a été mise en œuvre avec l'institut belge de santé publique, Sciensano. Elle a porté sur :

- l'actualisation de la revue de la littérature menée dans le cadre du rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) de 2015 sur le dépistage du CCU par examen cytologique *versus* test HPV (69) ;
- l'évaluation de la performance du double immuno-marquage p16/Ki67 en dépistage primaire du cancer du col de l'utérus ;
- la réalisation d'une méta-analyse portant sur le dépistage primaire du CCU par test HPV réalisé sur un auto-prélèvement vaginal afin d'évaluer la performance diagnostique pour la détection des lésions précancéreuses et l'efficacité pour atteindre des femmes sous-dépistées ;
- la réalisation d'une méta-analyse portant sur la performance diagnostique des tests HPV sur des auto-prélèvements urinaires *versus* des prélèvements cervicaux par un clinicien ;
- la réalisation d'une revue systématique et d'une méta-analyse portant sur la performance diagnostique des différents tests et stratégies de triage des femmes (notamment ceux impliquant le double immuno-marquage p16/Ki67, la cytologie sans marquage et le génotypage pour HPV 16/18) ayant un test HPV de dépistage positif.

Ces travaux ont été coordonnés par le Docteur Marc Arbyn.

Pour chacun des thèmes ci-dessus, une revue systématique de la littérature a été conduite. Des questions d'évaluation précises ont été formulées et des critères de sélection des études visant à répondre à ces questions et fondés sur les composants PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*) ont été définis. Les bases bibliographiques inter-

rogées, périodes et termes de recherche ont été précisés. Des diagrammes de flux PRISMA (70) des études identifiées et de celles sélectionnées ont été réalisés. La qualité des études a été évaluée à l'aide de l'instrument QUADAS-2 (71) pour les études de performance diagnostique et à l'aide de l'instrument Cochrane d'évaluation du risque de biais pour les essais contrôlés randomisés. Les caractéristiques des schémas et des populations des études sélectionnées ont été consignées dans des tableaux.

Des méta-analyses ont également été réalisées. Pour l'évaluation des performances diagnostiques des différents tests, les sensibilités et spécificités absolues et relatives ont été estimées à l'aide d'une modélisation des logits de la sensibilité et de la spécificité par une loi normale bi-variée. Pour les méta-analyses des essais contrôlés randomisés visant à évaluer l'efficacité des auto-prélèvements vaginaux pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées, un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour estimer les ratios et différences de proportions. Des représentations graphiques des résultats des méta-analyses sous forme de *forest plots* ont été réalisées, ainsi que sous forme de courbes ROC pour les études de performance diagnostique.

3.3.2 Convention de partenariat avec Santé publique France

Dans le cadre de ses missions, Santé publique France est en charge de l'évaluation épidémiologique des programmes de dépistage des cancers dont celui du cancer du col de l'utérus. Pour l'élaboration de cette recommandation en santé publique, une convention de partenariat a été signée avec cette agence afin de bénéficier de son expertise sur ce sujet.

3.4 Revue de la littérature

Une revue systématique de la littérature a par ailleurs été menée au sein de la HAS sur l'analyse économique de l'utilisation des tests de dépistage, l'acceptabilité et les préférences pour les différentes modalités de dépistage du CCU (recherche du génome des HPV à haut risque (test HPV), auto-prélèvement pour dépistage par test HPV), les stratégies de dépistage envisagées dans les autres pays en fonction du statut vaccinal des femmes.

L'efficacité constitue un des critères d'évaluation des modalités de dépistage du CCU. Elle consiste à minimiser les ressources utilisées pour obtenir un résultat de santé, ou au contraire à maximiser le résultat obtenu à partir des ressources disponibles. Une revue de la littérature économique internationale a été réalisée (*cf.* chapitre 9) afin d'éclairer le décideur sur les conséquences, en termes d'allocation des ressources collectives et d'efficacité attendue, de l'intégration des différentes modalités de dépistage du CCU dans la stratégie actuelle en France. Les principaux critères de résultats retenus pour mesurer l'efficacité de chacune des modalités de dépistage envisagée étaient les coûts associés à ces modalités rapportés au critère d'efficacité : la survie des femmes dépistées et la survie ajustée par la qualité de vie (QALY). Le nombre de cancers diagnostiqués, de colposcopies et de conisations réalisées constituaient des critères de résultats secondaires. L'efficacité des stratégies de dépistage primaire du CCU utilisant ces différentes modalités de dépistage a été évaluée au moyen d'un ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) qui permet d'apprécier le coût par unité de résultat gagné ou évité (coût pour une année de vie/QALY gagné(e), par lésion précancéreuse diagnostiquée, par décès/cancer du col/hystérectomie évitée, etc.).

L'acceptabilité et les préférences des femmes pour les différentes modalités de dépistage (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 ont été analysés dans le cadre de ce travail. L'analyse du 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, ont également été abordées.

La recherche documentaire initiale a porté sur la période de janvier 2010 à mai 2018 (période postérieure à la recherche documentaire du rapport de la HAS de 2010) et concerne les questions d'évaluation mentionnées et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise et française (annexe 3). Ont été 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. Ont été exclues du champ de l'analyse les études portant sur la définition des algorithmes de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des femmes ainsi que celles réalisées dans les pays à ressources limitées, les études portant spécifiquement sur les femmes vivant avec le VIH ou enceintes. À l'issue de la consultation des bases bibliographiques, 2 025 références ont été identifiées. L'ensemble de ces références a fait l'objet d'une lecture à partir du titre et des abstracts par un chef de projet.

3.5 Analyse des bases de données de l'assurance maladie

3.5.1 Objectifs

Une étude quantitative a été menée à partir des données de l'assurance maladie afin de disposer de données françaises récentes sur les pratiques de dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) par examen cytologique depuis les dernières recommandations de la HAS (10). La méthodologie détaillée de l'exploitation des données figure en annexe 4. Les objectifs de cette étude étaient :

- d'évaluer le nombre d'examens cytologiques remboursés en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (DOM) chaque année entre 2010 et 2016 ;
- d'évaluer le taux de couverture du dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans et, dans la mesure où les dernières recommandations de la HAS préconisaient pour les femmes de cette tranche d'âge « d'effectuer un frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans après deux FCU normaux à 1 an d'intervalle » (10), d'évaluer si ces recommandations étaient effectivement suivies.

3.5.2 Choix méthodologiques

L'exploitation des données de l'assurance maladie a été réalisée à partir du Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie¹² : le SNIIRAM. Ce dernier est une source d'informations contenant l'ensemble des remboursements de soins ambulatoires (villes et cliniques privées) de la population française avec l'appariement des données d'hospitalisation (PMSI). Suite à l'adoption de la loi de modernisation du système de santé du 19 janvier 2016, le SNIIRAM fait partie du Système national des données de santé (SNDS). Géré par la Cnam, ce dernier permet de chaîner les données de l'assurance maladie (base SNIIRAM), les données des hôpitaux (base PMSI) et depuis juin 2018, les causes médicales de décès (base CepiDC de l'Inserm). Sont également en cours d'intégration un échantillon de données provenant des organismes complémentaires et les données relatives au handicap (en provenance des MDPH – données de la CNSA).

¹² L'article L. 161-28-1 du CSS crée un Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui contribue : « à la connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'assurance maladie par circonscription géographique, par nature de dépenses, par catégorie de professionnels responsables de ces dépenses et par professionnel ou établissement ; à la transmission en retour aux prestataires de soins d'informations pertinentes relatives à leur activité et leurs recettes, et s'il y a lieu à leurs prescriptions, à la définition, à la mise en œuvre et à l'évaluation de politiques de santé publique. Les données reçues et traitées par le Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie préservent l'anonymat des personnes ayant bénéficié des prestations de soins. »

► **Nombre d'examens cytologiques réalisés en France métropolitaine et dans les DROM**

Tous les actes d'examens cytologiques remboursés entre 2010 et 2016, quel que soit le régime, ont été identifiés dans l'EGB à partir des codes de trois nomenclatures différentes : les codes de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) ; ceux de la nomenclature des actes de la biologie médicale (NABM) et ceux de la classification commune des actes médicaux (CCAM) (voir tableau des codes en annexe 4).

► **Taux de couverture du dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans**

L'indicateur de « couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus » a été calculé par Santé publique France à partir d'une exploitation des données de l'assurance maladie (données exhaustives de consommations inter-régime du SNIIRAM (DCIR), tous régime confondus) (72). Cet indicateur correspond à la proportion de femmes de 25 à 65 ans ayant réalisé au moins un examen cytologique en 3 ans (le calcul a été fait en utilisant une période effective de 3 ans et 6 mois pour tenir compte de la stratégie d'invitation de rattrapage du programme de dépistage organisé).

Cet indicateur a été calculé par âge et par région et département, pour quatre périodes glissantes de 3 ans (2012-2014, 2013-2015, 2014-2016 et 2015-2017). Les taux globaux ont été standardisés en utilisant la population française de 2015 comme référence dans l'objectif de faciliter les comparaisons territoriales et temporelles.

► **Analyse du rythme de dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans en France métropolitaine et dans les DROM**

Pour étudier le rythme du dépistage, le délai entre deux examens cytologiques a été calculé à partir de l'EGB pour chaque femme de la population d'étude 2010-2016 ayant eu au moins deux examens sur les 6 ans.

3.5.3 Limites de l'interprétation des données

Les sources d'informations du SNIIRAM n'ont pas été conçues pour réaliser des évaluations et des études épidémiologiques et notamment, pour décrire le parcours de soins des personnes. Cependant, des algorithmes peuvent être réalisés afin de repérer les pathologies à travers leurs prises en charge (en combinant consommation de médicaments, réalisation d'actes médicaux, hospitalisation et ALD).

Toutefois, les femmes pour lesquelles un examen cytologique a été remboursé peuvent être clairement identifiées à partir des codes des différentes nomenclatures (voir annexe 4 : « Définition de la population d'étude »). Une limite des analyses des cytologies à partir du SNIIRAM est que ces cytologies ne concernent que les actes réalisés dans des structures libérales hors hôpitaux et centres de santé.

3.6 Participation d'experts à l'élaboration du rapport d'évaluation

L'élaboration du rapport a impliqué la participation de groupes d'experts pluridisciplinaires (groupe de travail et groupe de lecture). Chaque groupe a été constitué de manière à réunir des experts, des professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport à la thématique abordée. La liste du groupe de travail constitué dans le cadre de ce projet figure en fin de document. Chacun des membres de ce groupe a communiqué sa déclaration publique d'intérêts à la HAS. Ces déclarations ont fait l'objet d'une analyse par le Comité de validation des déclarations d'intérêts en vue de prévenir les conflits d'intérêts.

La liste des sociétés savantes, des institutions et des associations sollicitées est rappelée en fin de document (participants).

Le rôle du groupe de travail a consisté à discuter de l'argumentaire et des conclusions du rapport, à formuler un avis sur l'ensemble des questions d'évaluation retenues dans le cadre de trois réunions de travail qui se sont déroulées au sein de la HAS entre juin et novembre 2018.

La participation du groupe de lecture a consisté à apprécier la qualité du document, notamment sa lisibilité, la pertinence des informations présentées et des conclusions retenues. La phase de relecture a eu lieu du 4 avril au 2 mai 2019. Les commentaires des experts du groupe de lecture ont été pris en compte dans le document final et leur avis, intégré.

3.7 Gestion des conflits d'intérêts

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les personnes sollicitées pour la participation au groupe de travail (appel à candidatures et sollicitation des sociétés savantes et collègues professionnels ainsi qu'associations de patients et d'usagers du système de santé) ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Les conflits d'intérêts déclarés par les experts pressentis pour participer au groupe de travail ont fait l'objet d'une analyse par les services de la HAS, puis par le Comité de validation des déclarations d'intérêts, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2013¹³.

Après avis du Comité de validation des déclarations d'intérêts, le bureau de la CEESP a également souhaité procéder à la réalisation d'une audition d'une personne présentant, en raison de son implication dans le domaine, une expertise indispensable : le Professeur Jean-Luc Prétet, biologiste cellulaire et directeur du Centre national de référence des papillomavirus, a ainsi été auditionné au cours de la deuxième réunion du groupe de travail (annexe 5).

¹³ Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522970/fr/prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets

4. Le dépistage du CCU en France

4.1 Recommandations

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'intervalle.

Jusqu'en 2018, le dépistage du CCU était 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). En 2010, la HAS recommandait l'organisation du dépistage du CCU en France (10). Elle mettait également en avant la nécessité de considérer la place du test HPV en dépistage primaire (pour les femmes de plus de 30 ans), la place de l'auto-prélèvement (en termes de faisabilité, fiabilité, impact sur la participation au dépistage, conditions de réalisation par les professionnels de santé ou autres) et la place du double immuno-marquage p16/Ki67 dans le dépistage.

Le Plan cancer 2014-2019 (73) s'est donné pour objectif de « permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du CCU *via* un programme national de dépistage organisé » (action 1.1). Il est également précisé que cette généralisation du dépistage à l'échelle nationale a pour objectif d'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. La réduction de l'incidence et du nombre de décès par CCU de 30 % à 10 ans, tout en réduisant les inégalités en santé, est ainsi visée.

En mai 2018, le directeur général de l'OMS a lancé un appel à l'action afin d'éliminer le CCU. Il a appelé les partenaires et les pays à faciliter l'accès à trois interventions essentielles de prévention du cancer du col de l'utérus – vaccination contre les HPV, dépistage et traitement des lésions précancéreuses, et prise en charge du CCU – ainsi qu'à améliorer la couverture de ces interventions.

4.2 Généralisation du dépistage organisé du CCU en France

Dans le cadre de ces objectifs, l'Institut national du cancer (INCa) a mis en œuvre en 2016 une étude évaluant la généralisation du dépistage du CCU en termes économiques. Cette étude a été envisagée en deux phases. La première phase de ce projet avait pour finalité de proposer des préconisations organisationnelles pour la généralisation du dépistage organisé (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 (74). 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 (75). Cette étude a montré l'intérêt de mettre en place en France un programme national de dépistage organisé du CCU (PNDO CCU) et mis en évidence les bénéfices en termes de cancers évités, de survie et de survie ajustée sur la qualité de vie (QALY) des femmes, comparativement à l'existence d'un dépistage spontané du CCU. Les résultats du modèle suggèrent que ce PNDO du CCU permettrait d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et de la mortalité de 30 % à 10 ans. Par ailleurs, quelle que soit la modalité retenue, le DO avec invitation de relance des femmes non participantes était plus efficace que la situation actuelle.

Santé publique France a par ailleurs évalué l'expérimentation pilote de dépistage du CCU mise en œuvre dans 13 départements français (33) en utilisant un protocole commun. Les femmes âgées de 25 à 65 ans qui n'avaient pas eu d'examen cytologique au cours des 3 dernières années ont été invitées à un dépistage sur la période 2010-2012 et relancées 1 an après l'invitation initiale. Les résultats de l'examen cytologique et les données de suivi ont été collectées jusqu'à fin 2014 pour toutes les femmes dépistées, qu'elles se soient présentées spontanément ou suite à l'invitation. Les données agrégées ont été centralisées nationalement. Parmi les 2,4 millions de femmes de la population cible âgée de 25 à 65 ans, 1,3 million ont reçu une invitation au dépistage. Sur la période 2010-2012, la couverture de dépistage était de 62,3 %, avec des variations importantes selon les zones géographiques, allant de 41,6 à 72,5 %. Les invitations et les relances ont permis à près de 280 000 femmes d'être dépistées dans les départements pilotes, correspondant à une augmentation estimée de la couverture de 12 points de pourcentage. Cette étude a mis en évidence l'impact positif d'un dépistage organisé sur la participation au dépistage du CCU.

Suite à ces travaux préparatoires, l'arrêté du 4 mai 2018 mentionne que la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO) (76). Sa mise en œuvre est fondée sur un système d'invitations/relances des femmes n'ayant pas participé spontanément au dépistage dans les 3 dernières années, un recueil de données de dépistage pour l'ensemble des femmes de la population cible (qu'elles aient participé spontanément ou qu'elles aient été invitées par courrier à participer au dépistage), un suivi de l'ensemble des femmes dont le test de dépistage est positif, la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires en direction des populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé ainsi que la diversification de l'offre de prélèvement. Le PNDO du CCU repose sur les recommandations françaises actuelles sur le dépistage du CCU, c'est-à-dire la réalisation d'un examen cytologique (frottis cervico-utérin) chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans au rythme d'un examen tous les 3 ans, après deux premiers examens consécutifs normaux à 1 an d'intervalle.

4.3 Analyse des bases de données de l'Assurance maladie

4.3.1 Nombre d'examens cytologique en France entre 2010 et 2016

Le tableau 4 présente le nombre d'examens cytologiques remboursés pour la France entière entre 2010 et 2016.

Tableau 4. Extrapolation du nombre d'examens cytologiques remboursés entre 2010 et 2016 pour la France entière

Tranches d'âge	Extrapolation						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
France métropolitaine	5 027 831	5 098 734	4 899 472	4 971 059	4 572 879	4 274 469	4 391 014
DROM	117 793	124 109	121 577	124 646	110 936	98 633	87 840
COM*	1 041	1 385	2 072	1 376	1 494	1 521	501
Autres	47 673	47 104	44 325	45 983	44 030	39 737	46 174
TOTAL	5 194 338	5 271 332	5 067 447	5 143 064	4 729 339	4 414 359	4 525 529

Champ : tous régimes, France entière

Source : SNIIRAM, EGB (CNAMTS), novembre 2018

*COM (Collectivités d'Outre-Mer) : Wallis et Futuna, Polynésie française, Saint-Pierre-et-Miquelon, Mayotte, Saint-Martin, Saint-Barthélemy

Selon les données de l'Assurance maladie, plus de 4,5 millions d'examens cytologiques ont été remboursés en 2016 en France, dont 97 % en France métropolitaine. La catégorie intitulée « autres » concernaient les Français domiciliés à l'étranger (en Europe et hors Europe)

ainsi que les examens pour lesquels le département n'était pas renseigné dans la base (catégorie intitulée « inconnu »).

Une étude menée sur la période 2007-2013, à partir des bases de données médico-administratives françaises, avait permis de décrire, dans la population des femmes âgées de moins de 25 ans, le taux de dépistage du CCU par examen cytologique et les actes diagnostiques et chirurgicaux réalisés dans les suites de ce dépistage (77). Ces résultats ont montré qu'environ 10 % des examens cytologiques réalisés chaque année l'étaient chez des femmes âgées de moins de 25 ans (entre 15 et 24 ans). Le dépistage réalisé par examen cytologique en dessous de la tranche d'âge cible des femmes de 25 à 65 ans représentait 10,5 % en 2007 et 7,2 % en 2013 des femmes ayant eu au moins un examen cytologique dans l'année. Chez plus d'une femme sur cinq, ce dépistage a été suivi d'une prise en charge qui consistait à refaire cet examen. Une modification des pratiques a été observée entre 2007 et 2012 chez les femmes de 20-24 ans, avec en particulier une forte augmentation du recours au test HPV après un examen cytologique (+ 105 % sur la période).

Dans le cas de notre analyse, les remboursements concernaient, dans plus de 80 % des cas, des femmes de 25 à 65 ans en 2016, conformément aux recommandations de la HAS (tableau 5). La part des femmes de moins de 25 ans était de 4 % en 2016 ; elle a diminué sur la période d'analyse 2010-2016. En revanche, la part des femmes de plus de 65 ans a augmenté sur la même période (7 % en 2010 *versus* 10 % en 2016).

Tableau 5. Répartition par tranche d'âge des examens cytologiques remboursés pour la France entière de 2010 à 2016¹⁴

Tranches d'âge	Répartition (%)						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Moins de 25 ans	8	7	6	6	5	4	4
25-65 ans	86	85	86	86	87	87	86
25-30	11	11	11	11	11	10	10
30-40	24	24	25	24	24	24	23
40-50	25	25	25	25	25	25	25
50-60	18	18	18	19	20	20	21
60-65	7	7	7	7	7	8	8
65 ans et plus	7	7	8	8	9	9	10
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100

Champ : tous régimes, France entière

Source : SNIIRAM, EGB (CNAMTS), novembre 2018

4.3.2 Répartition des examens remboursés dans les DROM

En 2010, sur les 5,1 millions d'examen cytologiques remboursés, plus de 110 000 examens cytologiques l'étaient dans les départements et régions d'outre-mer (tableau 6). En 2016, sur 4,5 millions d'examen remboursés, plus de 87 000 l'étaient dans les départements et régions d'outre-mer. Le tableau 6 présente la répartition des examens remboursés par départements d'outre-mer. En 2016, plus de 60 % des examens cytologiques d'outre-mer l'étaient à la Réunion. La Guyane et Mayotte étaient les départements comptant le moins d'examen remboursés. Suite à l'exploitation des bases de données, il est apparu qu'il y a plus de frottis codés en « contrôle » que de frottis codés en « dépistage » dans les départements et régions d'outre-mer.

¹⁴ Depuis 2014, il y a une distinction des codes CCAM entre l'examen cytologique de dépistage et l'examen cytologique de diagnostic et suivi (détail des codes : tableau 1, annexe 3).

Tableau 6. Répartition des remboursements d'examen cytologiques dans les DROM de 2010 à 2016

DROM	Répartition (%)						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Guadeloupe	27,11	25,80	25,00	25,60	27,56	23,60	20,41
Guyane	9,33	9,80	9,85	9,80	9,02	10,90	9,69
Martinique	17,29	15,60	16,29	14,50	11,09	6,30	5,47
Mayotte	0,20	1,60	1,33	1,60	1,45	2,50	2,17
Réunion	46,07	47,30	47,54	48,50	50,88	56,70	62,26
TOTAL DROM	100	100	100	100	100	100	100

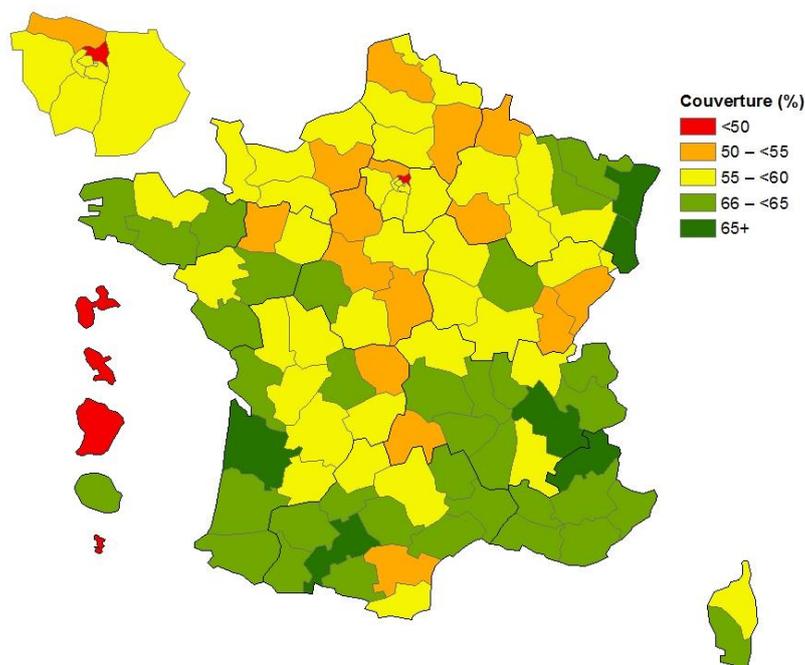
Champ : tous régimes, France d'Outre-mer

Source : SNIIRAM, EGB (CNAMTS), novembre 2018

4.3.3 Taux de couverture du dépistage

Le taux de couverture national du dépistage du CCU sur 3 ans des femmes de 25-65 ans, estimé par Santé publique France à partir des données de l'assurance maladie pour la période 2015-2017, était de 59 % (taux standardisé). Le taux de couverture varie fortement selon le département (voir figure 4). Il diminuait avec l'âge, passant de 68 % chez les femmes âgées de 25-29 ans à 45 % chez celles âgées de 60-65 ans. Il n'a pas varié au cours du temps depuis la période 2012-2014 (59 %). La couverture du dépistage du CCU est inférieure aux standards européens acceptables (70 %) et souhaitables (85 %) (78).

Figure 4. Taux de couverture triennal du dépistage du CCU chez les femmes de 25-65 ans, par département, France, 2015-2017 (72)



4.3.4 Rythme entre deux dépistages

En 2010, la HAS mettait en évidence le fait qu'une faible proportion de femmes respectait strictement l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques (après deux examens cytologiques initiaux négatifs) (10). Certaines femmes bénéficiaient d'un suivi trop rapproché tandis que d'autres échappaient totalement au dépistage. Sur une période de 6 ans, à partir des données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), la proportion de femmes bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal (absence d'examen cytologique en 6 ans ou rythme entre deux examens cytologiques supérieur à 3 ans et demi) était estimée à 51,6 % de la population des 25-65 ans, celle des femmes en situation de sur-dépistage (rythme entre deux examens cytologiques inférieur à 2 ans et demi) à 40,6 %. Enfin, la proportion de femmes pour lesquelles l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques était strictement respecté était estimée à 7,9 % de la population des 25-65 ans.

L'exploitation des données de l'Assurance maladie a permis de calculer le rythme de dépistage de 3 ans après les recommandations de la HAS : en 2013, 8,5 % des femmes de 25-65 ans respectaient l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques.

5. Recommandations européennes et internationales en matière de stratégies de dépistage du CCU - Analyse contextualisée

5.1 Recommandations européennes

Les recommandations européennes (79), publiées en 2015, visaient à évaluer les avantages et les inconvénients des programmes de dépistage du CCU fondés sur le test HPV en dépistage primaire. Elles mettaient notamment en évidence le manque de preuves du bénéfice de l'utilisation du *co-testing*, précisaient le groupe d'âge cible des femmes auxquelles proposer un test HPV et l'intervalle optimal entre deux dépistages. La Commission européenne recommandait ainsi l'utilisation du test HPV en dépistage primaire dans le cadre d'un programme national de dépistage organisé du CCU. Elle précisait que le *co-testing* devait être évité et qu'il convenait de privilégier le recours à un seul test de dépistage (examen cytologique ou test HPV), quel que soit l'âge de la femme. Il était recommandé de débiter le dépistage primaire par test HPV à 35 ans ou plus mais pas avant l'âge de 30 ans ; les données disponibles ne permettaient pas de recommander ou non l'utilisation du test HPV en dépistage primaire dans la tranche d'âge des 30-34 ans. En l'absence de preuves suffisantes sur l'âge optimal auquel arrêter le dépistage, il était proposé d'arrêter le test HPV en dépistage primaire à la limite d'âge supérieure recommandée pour l'examen cytologique (60 ou 65 ans), à condition que la femme ait eu récemment un test négatif. Pour les femmes dont le résultat du test HPV en dépistage primaire était négatif, l'intervalle recommandé entre deux dépistages était d'au moins 5 ans et pouvait être prolongé jusqu'à 10 ans en fonction de l'âge et des antécédents de dépistage.

Certaines femmes participant au dépistage du CCU pouvaient préférer ne pas utiliser le test HPV. En cas de refus, un examen cytologique pouvait alors être réalisé.

Il était également recommandé que les programmes de dépistage du CCU utilisant le test HPV en dépistage primaire adoptent des politiques spécifiques de triage chez les femmes dont le résultat du test était positif. Ces politiques devaient prévoir d'intégrer des conseils sur le moment où les femmes ayant eu un résultat de test HPV positif devaient être invitées à rejoindre la stratégie habituelle de dépistage.

Le second rapport européen de l'Agence internationale de la recherche sur le cancer (78) a par ailleurs été publié en 2017. Ces données ont montré qu'il existait une disparité entre les pays de l'Union Européenne (UE) en ce qui concerne les taux d'incidence et de mortalité liés au CCU, essentiellement en raison de l'accès variable à des programmes de dépistage pour ce type de cancer.

5.1.1 Les programmes de dépistage organisé du CCU au sein de l'Union européenne

Selon ce rapport (78, 80), sur les 28 états membres de l'Union européenne, 22 ont déclaré avoir des activités de planification, de pilotage ou de déploiement en cours ou achevées de programmes de dépistage organisé du CCU (tableau 7). Parmi eux, 12 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), deux ont déclaré ne pas avoir de dépistage national organisé (Chypre et le Luxembourg) et un pays (Bulgarie) n'a pas répondu au questionnaire.

Une politique nationale de dépistage du CCU mandatée par la loi ou une recommandation officielle existe dans tous les états membres sauf en Bulgarie, à Chypre et au Luxembourg.

La loi de 2013 sur le dépistage et le registre du cancer en Allemagne a créé un cadre pour transformer le dépistage opportuniste du CCU en programme de dépistage organisé.

Les pays ayant des programmes de dépistage organisé du CCU les financent par des fonds publics (les tests de dépistage sont pris en charge par les systèmes d'assurance santé). Les stratégies d'invitation au dépistage adoptées dans les 25 programmes nationaux de dépistage du cancer du col de l'utérus de 22 états membres ont été décrites par Vale *et al.* (81). L'Allemagne et la Slovaquie (en phase de planification de l'introduction d'un programme de dépistage organisé du CCU) n'ont pas pu fournir d'informations en lien avec la stratégie d'invitation des femmes au dépistage. La Lituanie, le Portugal et la Roumanie ont fourni des informations partielles. Les autres états membres précisaient envoyer des lettres d'invitation par la poste aux femmes éligibles au dépistage du CCU. Ces lettres contenaient un rendez-vous modifiable préfixé uniquement en Finlande, en Italie et en Suède. Dans les autres états membres, il était conseillé aux femmes de prendre rendez-vous pour se faire dépister. Les femmes dépistées de manière opportuniste étaient exclues de la stratégie d'invitation dans 11 programmes. Seize états membres prévoient d'inviter les femmes dépistées positives à des examens complémentaires.

Chaque état membre rapportant envoyer des invitations au dépistage disposait d'un registre de dépistage du cancer du col de l'utérus. Les invitations étaient ainsi envoyées en utilisant la base de données de l'assurance maladie en Croatie, en République tchèque, en France et en Lituanie, les bases de données des centres de santé au Portugal et les listes détenues par les médecins généralistes en Roumanie.

5.1.2 Les modalités de dépistage au sein de l'Union européenne

► Type(s) de test(s) utilisé(s) en dépistage primaire

Les modalités de dépistage du CCU en Europe sont hétérogènes (78).

Dans la majorité des cas, le dépistage repose sur la réalisation d'un examen cytologique. Le Danemark, l'Irlande et le Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galles) ont remplacé l'examen cytologique conventionnel par l'examen cytologique en milieu liquide. Certains pays ont mis en place un dépistage par test HPV seul (Danemark, Finlande, Italie, Suède et Pays-Bas) ou en *co-testing* avec l'examen cytologique (Roumanie et Malte). Les méthodes de dépistage moléculaires de l'infection à HPV sont fondées sur la détection de l'ADN des types d'HPV à haut risque dans des prélèvements vaginaux et/ou du col de l'utérus. Le Portugal utilise indifféremment le test HPV seul ou en *co-testing* avec l'examen cytologique.

► Tranches d'âges incluses et intervalle proposé entre deux dépistages

Le rapport européen de l'Agence internationale de la recherche sur le cancer (78) rappelle les précédentes recommandations européennes selon lesquelles le dépistage du cancer du CCU doit débuter à 25 ou 30 ans et s'arrêter chez les femmes ayant des résultats négatifs à 64 ou 69 ans. Au sein de l'UE, la tranche d'âge des femmes incluses dans les programmes de dépistage du CCU varie d'un pays à l'autre. Dans ce rapport, le groupe d'âge cible de 30 à 59 ans a été choisi pour le dépistage du CCU (comme c'était le cas dans le premier rapport). Cet âge a été adopté dans tous les programmes en tant que population cible commune *a minima*. De nombreux programmes ont élargi cette population cible. La République tchèque et la Slovénie ont ainsi fait le choix d'élargir la tranche d'âge de la population cible entre 25 ou 30 ans et 64 ou 69 ans. L'Estonie, au contraire, a choisi de restreindre cette tranche d'âge (30-59 ans). Malte, dans son programme pilote, a fait de même en ciblant les femmes âgées de 25 à 35 ans (80). La tranche d'âge de 25 à 65 ans reste néanmoins la plus communément choisie.

Environ 106,5 millions de femmes sont dans le groupe d'âge de 30-59 ans dans l'UE, ce qui correspond au groupe d'âge minimum pour le dépistage du CCU selon les différentes re-

commandations européennes. Près des trois-quarts de ces femmes (77,0 millions ; 72 %) résident dans les 22 pays mettant en œuvre, pilotant ou prévoyant des programmes de dépistage organisé du CCU.

Au sein de l'UE, les programmes fondés sur le test HPV débutent à un âge plus tardif que ceux fondés sur l'examen cytologique.

L'intervalle entre deux dépistages est de 3 ou 5 ans pour les programmes fondés sur la cytologie cervico-utérine, à l'exception de la République tchèque, de l'Allemagne et de la Grèce où le dépistage est annuel. L'intervalle entre deux dépistages est de 5 ans pour les programmes fondés sur le test HPV. Au moment de la rédaction du rapport européen, la Suède envisageait, à partir de 2017, de dépister les femmes âgées de 30 à 49 ans par test HPV tous les 3 ans et les femmes âgées de 50 à 64 ans, tous les 7 ans (78).

Dans les pays dans lesquels il n'existe pas de dépistage organisé du CCU, l'intervalle entre deux dépistages est généralement plus court que celui recommandé de 3 ou 5 ans (le dépistage est annuel en Autriche et au Luxembourg).

► Test de triage proposé

Toutes les stratégies de dépistage primaires nécessitent un triage supplémentaire des femmes dépistées positives. La séquence test de dépistage – test de triage est peu présentée dans les recommandations. La plupart des pays qui recommandent un examen cytologique en test de dépistage proposent la réalisation d'un test HPV (avec ou sans génotypage) en test de triage. Les pays dont le dépistage primaire repose sur un test HPV proposent la réalisation d'un examen cytologique en test de triage. Il semble par ailleurs plus efficace d'effectuer un test de triage à partir de l'échantillon de dépistage primaire (trilage réflexe), plutôt que d'inviter les femmes à revenir pour un nouveau prélèvement. Cette démarche est également moins coûteuse (en temps, notamment surtout pour les femmes) et moins génératrice d'anxiété, car seules les femmes pour lesquelles l'examen de triage est positif sont reconvoquées.

5.2 Recommandations internationales

Plusieurs organismes et pays ont revu leurs recommandations portant sur le dépistage du CCU en fonction des tests disponibles. Le tableau 8 présente celles de l'OMS et de sociétés savantes ou d'organismes d'évaluation canadiens et nord-américains.

5.2.1 Organisation mondiale de la santé (OMS)

En 2014, l'OMS a publié ses « Lignes directrices pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus » dans les pays à ressources limitées (82). Ce document fournit différentes stratégies de dépistage, de suivi et de traitement, présentées en fonction des ressources des pays et des programmes déjà en place.

Les recommandations de ces lignes directrices s'appliquent aux femmes à partir de 30 ans (âge conseillé pour débiter le dépistage du CCU). L'importance du bénéfice du dépistage peut néanmoins s'étendre aux femmes plus jeunes ou après un certain âge selon leur risque de base de présenter une CIN 2+. Plutôt que de multiplier les tests de dépistage tout au long de la vie d'une femme, il est préférable, selon l'OMS, d'accorder la priorité au dépistage des femmes âgées de 30 à 49 ans dans les pays à ressources limitées.

Les recommandations comprennent des stratégies reposant sur trois types de tests de dépistage : le test HPV, la cytologie cervico-utérine et l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA). L'OMS recommande ainsi de réaliser un test de dépistage tous les 3 à 5 ans chez une femme dont le résultat de l'IVA ou de la cytologie cervico-utérine est négatif. Chez une

femme dont le résultat du test HPV est négatif, un nouveau dépistage doit être effectué après un délai d'au moins 5 ans.

5.2.2 Recommandations et lignes directrices selon le pays

Les lignes directrices et recommandations de dépistage provenant de différents pays sont présentées. Cette analyse, issue de la revue de la littérature, n'est pas exhaustive et certains pays, particulièrement ceux dont les documents ne sont pas disponibles en anglais, peuvent ne pas figurer.

► États-Unis

Aux États-Unis, il n'existe pas de stratégie nationale de dépistage du CCU. Le dépistage est réalisé de manière opportuniste. Les recommandations de l'USPSTF ont été actualisées en 2018 (83) : le dépistage du CCU par examen cytologique est recommandé tous les 3 ans uniquement chez les femmes âgées de 21 à 29 ans (recommandation de grade A). Chez les femmes âgées de 30 à 65 ans, l'USPSTF recommande trois options possibles : (i) un dépistage tous les 3 ans avec l'examen cytologique seul ; (ii) un dépistage tous les 5 ans avec le test de dépistage HPV-HR seul ; (iii) un dépistage tous les 5 ans avec le test de dépistage HPV-HR associé à l'examen cytologique (*co-testing*) (recommandation de grade A). Par ailleurs, l'USPSTF recommande de ne pas réaliser de dépistage du CCU chez les femmes âgées de moins de 21 ans (recommandation de grade D) et chez les femmes âgées de plus de 65 ans ayant déjà réalisé un test de dépistage et ne présentant pas de risque élevé de CCU (recommandation de grade D). De même, le dépistage du CCU des femmes ayant subi une hystérectomie avec retrait du col de l'utérus et ne présentant pas d'antécédent de lésion précancéreuse ou de cancer du col utérin de haut grade n'est pas recommandé (recommandation de grade D).

L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a publié en 2017 des recommandations pour le dépistage du CCU en fonction des ressources des pays (84). Il y est indiqué que le test HPV devrait être privilégié, quelles que soient les ressources du pays, mais que les tranches d'âges et l'intervalle entre les dépistages devraient être adaptés selon les ressources. Ainsi, l'intervalle entre deux dépistages pourrait être augmenté de 5 à 10 ans, voire plus, selon les ressources dont dispose le pays concerné. Le tableau 8 présente les recommandations formulées pour les pays qui disposent des ressources les plus importantes. Le test HPV y est privilégié avec un triage des résultats positifs par génotypage des types 16/18 (avec ou sans le génotypage du HPV 45) et/ou par cytologie. Une colposcopie est réalisée en fonction des résultats des tests de triage.

► Canada

Au Canada, le dépistage du cancer du col est réalisé par examen cytologique chez les femmes asymptomatiques à partir de 21 ans, tous les 2 ou 3 ans, selon les provinces ou territoires et les résultats des examens antérieurs. Le test HPV peut servir d'examen de triage en cas de résultats cytologiques anormaux. Il est disponible au Canada, mais n'est pas proposé 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), mais est à l'étude en test de dépistage primaire.

Québec

Au Québec, les lignes directrices actuelles sont celles publiées en 2011 par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (85). Il y est recommandé un dépistage par cytologie tous les 2 à 3 ans chez les femmes à partir de 21 ans (pour celles n'ayant pas encore eu de relations sexuelles à cet âge, le dépistage peut être retardé) et jusqu'à 65 ans (si les résultats des deux derniers tests effectués au cours des dix années précédentes sont négatifs).

L'utilisation du test HPV est indiqué pour le triage chez des patientes de 30 ans et plus pour lesquelles un examen cytologique aurait révélé des altérations cellulaires de signification indéterminée (ACSI)/ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*).

L'INSPQ recommandait en 2011 de revoir les lignes directrices sur le dépistage en considérant le test HPV comme outil de dépistage primaire (85).

Ontario

Le *Cancer Care Ontario* (CCO), en collaboration avec l'*Ontario Cervical Screening Guideline Working Group*, recommande le passage à l'utilisation du test HPV comme test de dépistage primaire du CCU tous les 5 ans chez les femmes âgées de 30 à 65 ans (86). L'examen cytologique serait alors utilisé pour le triage des patientes dont le résultat du test HPV est positif. Au moment de ces recommandations, le test HPV n'était pas pris en charge financièrement ; le CCO travaillait activement avec le Ministère de la santé ontarien pour qu'il le devienne et qu'il soit adopté comme test de dépistage primaire. Le test HPV était jusqu'alors utilisé pour le triage des cas d'ASC-US.

Alberta

Les lignes directrices portant sur le dépistage du CCU en Alberta ont été publiées en 2016 (87). Elles recommandent l'utilisation du test HPV dans une stratégie de triage, et cela dans deux situations : 1) lorsque le résultat de l'examen cytologique est équivoque (ASC-US) chez les femmes âgées de 30 ans et plus, et 2) lorsque l'examen cytologique révèle une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) chez une femme âgée de 50 ans et plus. Le test HPV permet alors de déterminer si la colposcopie est nécessaire. Dans le cas où le résultat du test HPV est négatif, le retour au dépistage de routine est recommandé. Bien que la cytologie cervico-utérine reste l'outil privilégié de dépistage primaire du CCU, ces lignes directrices mentionnent qu'il y a un intérêt à utiliser le test HPV comme test de dépistage primaire, mais que des données complémentaires pour soutenir un tel changement sont nécessaires. À cet effet, un système de veille scientifique a été mis en place pour mettre à jour les lignes directrices (87).

Autres provinces

Les *Guidelines and Protocols and Advisory Committee* (GPAC), le *Cancer Care Nova Scotia* (CCNS), le *Cancer Care Manitoba* (CCMB) et le *New Brunswick Cancer Network* (NBCN) recommandent jusqu'à présent un dépistage du CCU par examen cytologique chez les femmes âgées de 21 à 69 ans tous les 3 ans. Le dépistage peut commencer à 21 ans ou 3 ans après le début d'une vie sexuelle active (88-91). La *Saskatchewan Cancer Agency* recommande aussi un dépistage du CCU avec un examen cytologique pour les femmes âgées de 21 à 69 ans, mais avec un intervalle de 2 ans entre les tests (92). Le test HPV est utilisé pour le triage des résultats cytologiques au Nouveau-Brunswick, à Terre-Neuve-Labrador, au Nunavut et à l'Île-du-Prince-Édouard. Des projets pilotes utilisant le test HPV en dépistage primaire ont été initiés en Colombie-Britannique, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse (93).

► Australie

En Australie, les modalités de dépistage ont été modifiées en 2017 (94) : dans le cadre du programme australien de dépistage du CCU, l'examen par cytologie tous les 2 ans chez toutes les femmes âgées de 18 à 69 ans a été remplacé par un test HPV tous les 5 ans pour les femmes âgées de 25 à 75 ans (vaccinées ou non).

5.2.3 Différentes stratégies de dépistage du CCU

Les guides de pratique et les lignes directrices analysés recommandent des stratégies de dépistage du CCU tenant compte des contraintes structurelles, fonctionnelles et économiques en place dans les pays concernés (82, 84, 95).

Les bénéfices d'un dépistage ne sont pas seulement liés à la performance du test utilisé, mais également à la couverture du dépistage. La méta-analyse de Spence *et al.* (96) a ainsi montré que la fréquence insuffisante du dépistage par cytologie cervico-utérine était le facteur le plus souvent associé au développement du CCU : 53,8 % des femmes atteintes d'un CCU n'avaient pas eu un dépistage à une fréquence adaptée et 41,5 % n'avaient jamais eu de dépistage.

À cet égard, l'OMS et l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recommandent un dépistage avec l'un ou l'autre des tests disponibles (examen cytologique ou test HPV), quelles que soient les ressources du pays (82, 84). Elles recommandent l'utilisation du test HPV préférentiellement aux autres tests de dépistage dans la mesure où les ressources du pays sont suffisantes.

Les stratégies proposées ne tiennent pas compte jusqu'alors des programmes de vaccination ; elles visent le dépistage des femmes en général, vaccinées ou non.

5.3 Contextualisation de l'évolution des recommandations et politiques en matière de dépistage du CCU

Les recommandations de dépistage du CCU formulées dans les différents pays ont évolué, au cours du temps, en fonction des contextes nationaux et des arguments scientifiques mis en évidence. Aux États-Unis et aux Pays-Bas, des études ont ainsi porté sur la contextualisation des recommandations en matière de dépistage du CCU. Le retour d'expérience du Royaume-Uni et de l'Italie en matière de dépistage du CCU est également présenté.

5.3.1 Évolution des recommandations aux États-Unis

Aux États-Unis, une étude (97) a tenté de mettre en évidence les éléments scientifiques qui ont conduit à l'évolution des recommandations en matière de dépistage du CCU. L'objectif était de discuter des preuves scientifiques qui ont sous-tendu les principaux changements dans les recommandations actuelles de dépistage du CCU aux États-Unis, tels que l'initiation du dépistage à l'âge de 21 ans, la prise en charge conservatrice des jeunes femmes présentant une cytologie anormale, l'allongement des intervalles de dépistage pour les femmes de plus de 30 ans et l'arrêt du dépistage à 65 ans chez les femmes à faible risque.

Compte tenu des performances de l'examen cytologique, le test HPV-HR a été initialement positionné en complément à l'examen cytologique. Approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1999, le test HPV-HR a été recommandé pour une utilisation en tant que test réflexe des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) en vue du triage des patientes et de leur orientation vers une éventuelle colposcopie. En 2004, au regard des données ayant démontré les bonnes performances du test HPV-HR (spécificité et sensibilité) chez les femmes de plus de 30 ans, le *National Institute of Health National Cancer Institute* (NIH/NCI), l'ASCCP et l'ACS ont proposé des recommandations transitoires permettant d'étendre l'utilisation du test HPV-HR au *co-testing* des femmes de ce groupe d'âge. De nombreux essais cliniques portant sur la performance du test HPV ont permis de montrer que celui-ci avait une sensibilité plus élevée et une valeur prédictive négative (VPN) plus importante que celles de l'examen cytologique (*cf.* chapitre 5. Performances des tests de dépistage du CCU), conduisant à considérer qu'il pouvait avoir un intérêt clinique en tant que méthode de dépistage primaire du CCU.

► **Initiation du dépistage du CCU à l'âge de 21 ans**

En 2009, après une revue de la littérature disponible et une concertation, des experts ont recommandé l'initiation du dépistage du CCU à partir de 21 ans aux États-Unis (98). La justification de cette décision reposait sur la prise en compte d'une incidence du CCU extrêmement faible avant cet âge, bien que le taux d'infection à HPV y soit élevé. Avant 21 ans, la prévention d'un cas de CCU nécessitait le dépistage d'un million de jeunes femmes ; cette stratégie induisait, de plus, de nombreuses colposcopies, biopsies et conisations inutiles. Bien que l'incidence du CCU chez les femmes jeunes soit très basse, un certain nombre d'entre elles présentent à la fois des infections à HPV à bas risque et haut risque. La recommandation de l'initiation du dépistage du CCU à partir de 21 ans n'indiquait néanmoins pas que les femmes de moins de 21 ans n'avaient pas d'infection à HPV persistante ou ne risquaient pas de développer une lésion pré-invasive de haut grade. En revanche, en raison d'une progression lente de la maladie (années, voire décennies), un dépistage du CCU à partir de l'âge de 21 ans permettait de contribuer à la prévention du développement du cancer.

Les fréquences de dépistage appropriées et les recommandations en matière de traitement ont progressivement évolué chez les jeunes femmes âgées de 21 à 29 ans au début des années 2000. En 2012, des recommandations consensuelles ont conduit à proposer une fréquence de dépistage par examen cytologique de 3 ans. Cette augmentation de l'intervalle entre deux dépistages reposait sur le même type d'arguments que ceux qui avaient guidé l'initiation du dépistage à l'âge de 21 ans. Bien que ce groupe d'âge présente un taux élevé d'infections à HPV (46,8-53,8 %), les taux de CCU restent extrêmement faibles (1,2-1,4 pour 100 000 femmes âgées de 21 à 24 ans et 5,1 pour 100 000 femmes âgées de 25 à 29 ans). L'intervalle entre deux dépistages devait être suffisamment long pour limiter les conséquences négatives du dépistage, tout en permettant la détection de lésions anormales avant leur progression.

► **Allongement des intervalles de dépistage pour les femmes de plus de 30 ans**

Comparativement aux femmes plus jeunes, l'incidence du CCU est significativement plus élevée chez les femmes de 30 à 39 ans (24 pour 100 000 femmes). Cette incidence plus élevée nécessitait la mise en œuvre d'un programme de dépistage dont la sensibilité permettait une détection précoce dans ce groupe d'âge. Il était également important de limiter les tests de dépistage chez les femmes pour lesquelles le risque de développer une lésion de type CIN 3+ était faible. Comparativement aux femmes plus jeunes, la régression des lésions des femmes dont l'âge est supérieur à 30 ans est moins fréquente. L'objectif du dépistage consistait donc à détecter les infections à HPV persistantes et à allonger l'intervalle entre deux dépistages pour les femmes dont le résultat du premier test de dépistage est négatif. Dans la plupart des dernières recommandations nord-américaines, les femmes de plus de 30 ans pouvaient poursuivre le dépistage avec un examen cytologique tous les 3 ans. Un *co-testing* par test HPV-HR tous les 3 ans augmenterait le taux de détection de l'infection à HPV, mais induirait simultanément une augmentation des colposcopies. Des études ont néanmoins démontré que l'allongement de l'intervalle entre deux dépistages à 5 ans pour les femmes avec un *co-testing* par test HPV négatif était sûr et efficace. Les recommandations ont donc été formulées en ce sens : le dépistage des femmes de plus de 30 ans devait être réalisé tous les 5 ans par examen cytologique accompagné d'un test HPV.

► **Arrêt du dépistage à 65 ans chez les femmes à faible risque**

Pour déterminer l'âge approprié pour arrêter le dépistage du CCU, il est nécessaire de prendre en compte les antécédents de dépistage, la physiopathologie connue de l'infection à HPV chez les femmes plus âgées et le risque potentiel de développer un CCU.

Les recommandations de l'ASCCP étaient d'arrêter le dépistage du CCU seulement chez les femmes de plus de 65 ans présentant des résultats négatifs aux tests de dépistage antérieurs réalisés à intervalles réguliers et adaptés (résultats négatifs à trois examens cytologiques consécutifs ou deux tests HPV consécutifs négatifs sur les 10 dernières années et dernier dépistage réalisé dans les cinq ans précédents). Selon ces mêmes recommandations, les femmes ayant des antécédents de lésions CIN 2+ devaient continuer le dépistage jusqu'à 20 ans après l'identification de lésions de type CIN 2+, étant donné leur risque élevé de développer un CCU.

► Dépistage des femmes vaccinées

La valeur prédictive positive (VPP) de tout test de dépistage est très dépendante de la prévalence de la maladie (CIN 2+). L'objectif de la vaccination est de diminuer considérablement la prévalence de l'infection à HPV et donc des lésions de type CIN 2+ et du CCU parmi les femmes vaccinées. Une diminution de l'incidence globale de l'infection à HPV entraînerait une baisse de la VPP des tests de dépistage actuels. Le test HPV pourrait s'avérer un meilleur test de dépistage primaire du CCU chez les femmes vaccinées, en raison de sa sensibilité plus élevée lui permettant de maintenir une VPP plus importante, malgré une moindre prévalence de l'infection.

À ce jour, aucune recommandation spécifique aux femmes vaccinées n'a été formulée aux États-Unis (en raison, notamment, d'une couverture vaccinale trop faible).

5.3.2 L'expérience des Pays-Bas

Depuis 1970, des examens cytologiques ont été réalisés à grande échelle aux Pays-Bas. Jusqu'en 1996, ces examens cytologiques n'étaient pas effectués dans le cadre d'un programme national de dépistage organisé. À partir de cette date, toutes les femmes âgées de 30 à 60 ans ont reçu une invitation à participer au dépistage du CCU tous les 5 ans. Parallèlement au programme national de dépistage organisé, certaines femmes ont eu un examen cytologique à leur propre demande ou en raison de symptômes.

Le programme national de dépistage organisé a été mis à jour en janvier 2017. Dans ce nouveau programme, le test de dépistage primaire est un test HPV-HR. En cas de présence d'infection HPV-HR, un examen cytologique de triage est réalisé. Dans le cadre de ce programme de dépistage fondé sur le test HPV, un appel d'offres public dans lequel des fournisseurs de tests diagnostiques ont été évalués sur leur capacité à répondre à des critères de performance, de qualité et de prix, a été mis en oeuvre. Seuls les tests HPV appliquant à l'ADN la technologie de la PCR ont été pris en compte dans cet appel d'offres. Initialement, entre 30 et 40 laboratoires examinaient les frottis conventionnels sur l'ensemble du territoire ; au moment du passage au dépistage primaire par test HPV, seuls cinq laboratoires (un par région), sélectionnés par appel d'offres sur des critères de qualité et financiers, ont été retenus (99).

La même année, l'intervalle entre deux dépistages réalisés par test HPV est passé de 5 à 10 ans pour les femmes HPV négatives âgées de plus de 40 ans. Des essais contrôlés randomisés ont en effet montré que le dépistage primaire du CCU réalisé par test HPV ou par la combinaison de l'examen cytologique et du test HPV (*co-testing*) conduisait à une détection plus précoce des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de grade 3 que l'examen cytologique seul et permettait une meilleure prévention du CCU. Les preuves scientifiques de la sécurité de l'allongement des intervalles entre deux dépistages au-delà de 5 ans restaient néanmoins limitées.

Vink *et al.* (100) et Dijkstra *et al.* (101) ont tenté d'évaluer l'impact de l'allongement de l'intervalle entre deux dépistages de 5 à 10 ans pour les femmes âgées de 40 ou 50 ans HPV-HR négatives. Dans leurs études, les auteurs ont analysé l'impact du remplacement de l'examen cytologique par le test HPV-HR en dépistage primaire du CCU sur le risque de

cancer. Cette nouvelle stratégie de dépistage prévoyait un allongement de l'intervalle entre deux tests HPV de 5 à 10 ans pour les femmes âgées de 40 et 50 ans dont le résultat du test HPV-HR était négatif. Le moment de l'apparition de dysplasies cervicales modérées ou sévères chez les femmes sans infection à HPV-HR a été estimé à partir des données de suivi sur 14 ans de l'essai randomisé POBASCAM (*Population Based Screening Study Amsterdam*). Entre janvier 1999 et septembre 2002, 44 102 femmes âgées de 29 à 61 ans ont été recrutées et tirées au sort pour faire partie du groupe intervention (*co-testing* examen cytologique et test HPV ; n = 21 996) ou du groupe contrôle (examen cytologique seul, n = 22 106). Les incidences à long terme du CCU et des dysplasies sévères (CIN 3+) étaient faibles parmi les femmes HPV négatives dans cette étude de cohorte. Ces résultats étaient en faveur d'un allongement de l'intervalle entre deux dépistages au-delà de 5 ans pour les femmes âgées de plus de 40 ans. Les femmes dont les résultats du test HPV étaient positifs et présentant des résultats négatifs à l'examen cytologique réalisé en *co-testing*, au génotypage HPV 16/18 et/ou à l'examen cytologique répété, avaient au moins cinq fois plus de risque de CIN 3+ que les femmes dont les résultats du test HPV étaient négatifs. Les femmes dont le résultat du test HPV était négatif avaient un risque très faible de CIN 3+ à long terme. Les auteurs concluaient que les stratégies de dépistage primaire du CCU fondées sur le test HPV et des intervalles allongés entre deux dépistages (10 ans) semblaient justifiées. Pour les femmes dont le résultat du test HPV était positif, mais celui du test de triage négatif, le risque à long terme de CIN 3+ était trop élevé pour permettre un allongement de l'intervalle entre deux dépistages au-delà de 5 ans, quelle que soit la stratégie de triage utilisée.

5.3.3 L'expérience du Royaume-Uni

Le programme national de dépistage organisé mis en place au Royaume-Uni était fondé jusqu'en 2016 sur un examen cytologique tous les 3 ans pour les femmes âgées de 25 à 49 ans et tous les 5 ans pour les femmes âgées de 50 à 64 ans.

Depuis cette date, le Royaume-Uni a décidé d'introduire progressivement le test HPV en dépistage primaire du CCU pour une utilisation seule en 2020 avec un intervalle de 5 ans entre deux dépistages. Le projet pilote en cours prévoit le dépistage par test HPV en dépistage primaire des femmes entre 25 et 64 ans (communication personnelle du Docteur Kit-chener, octobre 2018). Bien que l'infection à HPV soit plus répandue chez les femmes âgées de 25 à 29 ans, aucune différence de type de test de dépistage proposé n'est faite selon l'âge. Actuellement, 85 % des jeunes filles de 12/13 ans sont vaccinées contre l'infection à HPV ; elles auront 25 ans en 2020. La campagne de rattrapage des filles âgées de 14 à 18 ans a déjà un impact sur la prévalence de l'infection à HPV de type 16/18 : parmi les femmes non sélectionnées âgées de 16 à 20 ans soumises au dépistage des *chlamydiae*, le *co-testing* urinaire pour l'infection à HPV a montré une réduction de 80 % des types 16 et 18, ainsi qu'une réduction de 50 % du type 31 et de deux autres types, offrant une certaine protection croisée. Ces données indiquent que la question de la prévalence élevée chez les femmes âgées de 25 à 29 ans pourrait devenir moins pressante et qu'elles pourraient bénéficier, avec le test HPV en dépistage primaire, d'un dépistage plus sensible. Des données pilotes sur ce point seront publiées prochainement.

Le dépistage est envisagé tous les 5 ans, quel que soit l'âge de la femme (même si à terme, le dépistage des femmes de plus de 50 ans devrait être proposé tous les dix ans). La cytologie en milieu liquide sera utilisée pour le triage des femmes positives ; le Royaume-Uni n'envisage pas d'utiliser le double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de triage, aucune preuve de sa reproductibilité intra et inter-laboratoire, ni de la véritable utilité clinique du test dans les pratiques de routine à grande échelle, n'étant disponible.

Le dépistage du CCU sera initialement proposé aux femmes jusqu'à l'âge de 64 ans. Bien qu'aucune décision ferme n'ait encore été prise, l'arrêt du dépistage pour les femmes dont le

résultat du test HPV est positif reposera sur un triage cytologique ; soit deux ou trois examens cytologiques négatifs sur une période de 12 à 24 mois.

Des études coût/efficacité sont en cours, tenant compte de la vaccination HPV.

Certains des aspects plus détaillés du programme doivent encore être approuvés avant son lancement en décembre 2019. Une vaste étude pilote, conduite depuis 2013 auprès de six laboratoires du NHS, a fait l'objet d'une analyse (102). Ces laboratoires représentent environ 13 % du programme national de dépistage du CCU. L'étude observationnelle a inclus 578 547 femmes ayant participé au dépistage entre mai 2013 et décembre 2014 et ayant été suivies jusqu'en mai 2017. Le test HPV a été utilisé en dépistage primaire du CCU chez 183 970 femmes (32 %) et l'examen cytologique en milieu liquide, en triage. Deux rappels précoces étaient envisagés pour les femmes dont le test HPV était positif et l'examen cytologique, négatif, selon l'âge et l'intervalle entre deux dépistages préconisés dans les recommandations. L'utilisation du test HPV en dépistage primaire a induit la réalisation d'environ 80 % de colposcopies supplémentaires (OR ajusté de 1,77, IC 95 % : [1,73-1,82]), mais a permis la détection de plus de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade que l'examen cytologique (1,49 pour les CIN 2+, IC 95% : [1,43-1,55] ; 1,44 pour les CIN 3+, IC 95 % : [1,36-1,51]) et de cancer du col de l'utérus (1,27, IC 95% : [0,99-1,63]). Selon les résultats de cette étude observationnelle, l'utilisation du test HPV en dépistage primaire du CCU a permis d'augmenter la détection de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 ou plus et de CCU d'environ 40 % et 30 %, respectivement, comparativement à l'examen cytologique en milieu liquide. Les auteurs ont estimé que la très faible incidence de CIN 3+ après 3 ans permettait d'envisager un allongement de l'intervalle entre deux dépistages à 5 ans.

5.3.4 Les orientations de l'Italie en matière de dépistage du CCU

Le dépistage du CCU par examen cytologique a débuté en Italie de manière spontanée. À la fin des années 1980, moins de 50 % des femmes avaient un examen cytologique tous les 3 ans (communication réalisée dans le cadre du congrès européen des pathologistes, Bilbao, septembre 2018¹⁵). Le dépistage organisé a débuté en 1980 à Florence, puis en 1992 à Turin ; en 1997, 29 programmes de dépistage organisé en Italie couvraient 13,5 % de la population des femmes italiennes âgées de 25 à 65 ans.

Le plan national de prévention 2014-2018 a donné des indications pour l'introduction du test HPV dans les programmes de dépistage des différentes régions italiennes d'ici 2018 (103).

Depuis avril 2018, 15 à 20 régions proposent le test HPV en dépistage primaire du CCU aux femmes de 30 à 64 ans (35 à 64 ans dans quelques régions). La fréquence optimale de réalisation du test HPV a été estimée à 5 ans : le risque de cancer du col de l'utérus serait diminué de moitié en réalisant un test HPV tous les 5 ans plutôt qu'un examen cytologique tous les 3 ans (104). L'âge d'arrêt du dépistage du CCU par test HPV est le même que celui qui était proposé pour l'examen cytologique : aucune donnée ne permet de proposer un âge différent selon le test utilisé. L'examen cytologique reste l'examen proposé aux femmes de 25 à 29 ans. Il est également utilisé pour le triage des femmes HPV+ : en cas d'examen cytologique négatif, un test HPV est répété 1 an après. Cette stratégie reste discutée puisqu'à un an, près de la moitié des femmes sont encore HPV+ et 60 à 70 % d'entre elles sont adressées pour une colposcopie. Le génotypage et le double immuno-marquage p16/Ki67 sont des tests de triage très sensibles dont l'utilisation (à la place de l'examen cytologique) permettrait de répéter le test HPV, non plus à 1 an, mais plutôt à 2 ou 3 ans (communication personnelle du Docteur Ronco, novembre 2018).

Les appels d'offres mis en œuvre pour le choix des tests HPV au sein du programme de dépistage italien reposent sur les critères de validation clinique des tests de dépistage des

¹⁵ *Regional cervical screening in Italy and national cervical screening in France : two options for a same objective. Cytopathology Symposium, 30th European Congress of Pathology, 9 September 2018, Bilbao, Spain.*

HPV-HR utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens (64). La plupart des régions ont choisi de concentrer la réalisation des tests HPV sur un à trois laboratoires publics (au sein du service national de santé), afin de permettre des économies d'échelle et pour des raisons d'assurance qualité. Une attention particulière doit néanmoins être apportée aux coûts de transport parfois importants selon le bassin d'activité et au temps d'attente des résultats plus longs. Cette centralisation doit donc reposer sur des critères géographiques, de densité de population, etc. (communication personnelle du Docteur Ronco, novembre 2018).

Il n'existe pas, au moment de la rédaction de ce document, de position officielle en Italie sur l'utilisation des auto-prélèvements dans le programme national de dépistage du CCU.

En Italie, le taux de couverture vaccinal contre les HPV est de 60 à 70 %. Pour les femmes vaccinées, il pourrait être envisagé de ne débiter le dépistage du CCU qu'à 30 ans, par un test HPV (communication personnelle du Docteur Ronco, novembre 2018).

Tableau 7. Dépistage du CCU dans les pays membres de l'Union Européenne

États membres	Année de début du dépistage	Tranche d'âge cible (années)	Intervalle entre deux dépistages (années)	Y a-t-il une politique nationale de dépistage organisé ?	Type(s) de tests utilisé(s)	
					Test(s) de dépistage	Test(s) de triage
Autriche	NA	18-65 ans	1	Non dépistage opportuniste	Examen cytologique	
Belgique (69)	2013	25-64 ans	3 ans pour l'examen cytologique 5 ans pour le test HPV	Non pour la partie francophone (dépistage opportuniste gratuit, 25-64 ans, tous les 3 ans) Oui pour la Flandre	- Examen cytologique pour les 25-30 ans - Test HPV pour les 30-64 ans	- Test hrHPV de triage après un examen cytologique - Examen cytologique de triage après un test HPV
Bulgarie	NA	-	-	NA	NA	NA
Croatie (105)	2012	25-64 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Chypre	NA	-	-	Non dépistage opportuniste	NA	NA
République tchèque (106)	2008	25-60 ans	1	Oui	Examen cytologique	NA
Danemark (107)	2006	23-64 ans	3 ans pour l'examen cytologique 5 ans pour le test HPV	Oui	- Examen cytologique pour les 23-29 ans - Examen cytologique ou test HPV pour les 30-59 ans - Test HPV pour les 60-64 ans	- Examen cytologique de triage si test HPV positif - Test HPV de triage si résultat de l'examen cytologique anormal
Estonie (108)	2006	30-59 ans	5	Oui	Examen cytologique	- En cas d'ASC-US, test HPV immédiatement ou répétition de l'examen cytologique à 12 mois - En cas de LSIL, test HPV
Finlande (109)	1963	30-64 ans	5	Oui	Examen cytologique (ou test HPV : projets pilotes)	- À partir de 30 ans, après un test HPV positif, examen cytologique - Dans tous les autres cas, après un résultat anormal à l'examen cytologique en dépistage primaire, test HPV

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

États membres	Année de début du dépistage	Tranche d'âge cible (années)	Intervalle entre deux dépistages (années)	Y a-t-il une politique nationale de dépistage organisé ?	Type(s) de tests utilisé(s)	
					Test(s) de dépistage	Test(s) de triage
France	1991	25-64 ans	3	Oui	Examen cytologique	En cas d'ASC-US, une recherche d'HPV à haut risque : - soit par un test HPV réflexe (à partir de l'examen cytologique initial) si l'examen initial a été réalisé en milieu liquide - soit à l'aide d'un second prélèvement en milieu dédié si l'examen initial était sur lame (pour les femmes de moins de 30 ans, si l'examen initial a été réalisé en milieu liquide, un double immuno-marquage p16/Ki67 réflexe peut être proposé à la place du test HPV
Allemagne ¹⁶	1971	> 20 ans	1	Oui	- Examen cytologique - Décision le 09/2016 du <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i> (Comité mixte fédéral, G-BA) de modifier dépistage selon modalités suivantes (mise en place au plus tôt en 2018) : - lettre envoyée tous les 5 ans aux femmes de 20 à 60 ans (modèle de lettre publié par IQWiG en 11/2017) - 20-34 ans : examen cytologique offert tous les ans - 30 ans et plus : possibilité de test HPV en dépistage primaire tous les 5 ans si négatif - limite supérieure d'âge	À partir de 30 ans, examen cytologique si test HPV positif

¹⁶ *Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Zervixkarzinom-Screening/Lettre d'invitation et aide à la décision pour le dépistage du carcinome cervical, 2017, IQWiG*

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

États membres	Année de début du dépistage	Tranche d'âge cible (années)	Intervalle entre deux dépistages (années)	Y a-t-il une politique nationale de dépistage organisé ?	Type(s) de tests utilisé(s)	
					à définir en fonction des données de surveillance après une phase de transition de 6 ans	
Grèce (110)	NA	> 20 ans	1	Oui	Examen cytologique	NA
Hongrie (111)	2003	25-65 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Irlande (112)	2008	25-60 ans	3 (examen cytologique) 5 (test HPV)	Oui	- Examen cytologique tous les 3 ans - Depuis 2017, recommandations de réalisation d'un test HPV en dépistage primaire tous les 5 ans pour les 25-60 ans	Examen cytologique en test de triage après un test HPV en dépistage primaire
Italie (113)	1989	25-64 ans	3 (examen cytologique) 5 (test HPV)	Oui	Examen cytologique/test HPV	Test HPV-HR
Lettonie (114)	2009	25-70 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Lituanie (115)	2004	25-60 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Luxembourg	NA	> 18 ans	1	Non	- Dépistage opportuniste - Examen cytologique depuis 2014 - DO en préparation : novembre 2017, directives sur le DO du CCU approuvées par la plate-forme cancer et adressées pour publication au Conseil scientifique dans le domaine de la santé.	NA
Malte (116)	2015	> 25 ans (examen cytologique) > 30 ans (test HPV)	3 (examen cytologique) 5 (test HPV)	Oui	- Examen cytologique tous les 3 ans (25-50 ans) - IVA tous les 6 ans (> 50 ans) - Test HPV tous les 5 ans	NA
Pays-Bas	1970	30-60 ans	5 (30-40 ans)	Oui	Test HPV ¹⁷	2 examens cytologiques en

¹⁷ En 2016, le test HPV a remplacé l'examen cytologique pour le dépistage primaire. Le dépistage est réalisé tous les 5 ans pour les femmes de 30 à 40 et tous les 5 ou 10 ans pour les femmes de 40 à 60 ans.

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

États membres	Année de début du dépistage	Tranche d'âge cible (années)	Intervalle entre deux dépistages (années)	Y a-t-il une politique nationale de dépistage organisé ?	Type(s) de tests utilisé(s)	
			10 (40-60 ans)			cas d'ASC-US ou grade plus élevé
Pologne (117)	2006	25-59 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Portugal	1990	20-60 ans	3 (examen cytologique) 5 (test HPV)	Oui	Combinaison de l'examen cytologique et du test HPV ou test HPV seul tous les 5 ans	NA
Roumanie (118)	2012	25-64 ans	5	Oui	Examen cytologique	NA
Slovaquie (119)	2008	23-64 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Slovénie (120)	2003	20-64 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Espagne	NA	25-64 ans	3	Oui	- Examen cytologique pour les 25-34 ans tous les 3 ans - Examen cytologique + test HPV pour les 35-64 ans tous les 5 ans	NA
Suède (121)	1967	23-64 ans	3 (23-50 ans) 7 (51-64 ans)	Oui	- Examen cytologique pour les 23-29 ans - Test HPV pour les 30-64 ans	Examen cytologique après un test HPV+
Royaume-Uni ¹⁸	1988	25-64 ans	3 (25-49 ans) 5 (50-64 ans)	Oui	- Examen cytologique tous les 3 ans pour les 25-49 ans, tous les 5 ans pour les 50-64 ans - Introduction progressive du test HPV depuis 2016 pour une utilisation seule en dépistage primaire en 2020 avec un intervalle de 5 ans entre deux dépistages	- Test HPV en test de triage si résultats anormaux de l'examen cytologique - Examen cytologique en test de triage si HPV+

¹⁸ Le *National Health Service* (NHS) préconisait jusqu'alors l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du CCU, suivi du test HPV en cas d'anormalité, avec un intervalle de 3 ans pour les femmes de 25 ans à 49 ans et de 5 ans pour les femmes de 50 ans et plus. Le plan stratégique 2015-2020 a reconnu l'utilité du test HPV ; l'introduction progressive de ce test à partir de 2016 est recommandée pour une implantation nationale complète en 2020. Un dépistage primaire avec le test HPV sera alors recommandé tous les 5 ans.

Tableau 8. Dépistage du CCU dans les pays hors de l'Union européenne

Pays	Tranche d'âge cible (années)	Intervalle entre deux dépistages (années)	Politique nationale de dépistage organisé	Type(s) de tests de dépistage utilisé(s)	
				Test de dépistage	Test de triage
Australie (122)	> 24 ans	5	Oui	Test HPV	Test HPV16/18
Canada (123, 124)	21-25 ans à 65-70 ans	2 ou 3	Oui dans 9 provinces	Examen cytologique (test HPV en dépistage primaire à l'étude) tous les 2 ou 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Répétition de l'examen cytologique à 6 et 12 mois pour les femmes âgées de 21 à 29 ans - Test HPV ou test HPV réflexe de 30 ans à 65 ans
Corée du Sud (125)	30-74 ans	2	Oui	Examen cytologique	NA
États-Unis (84, 126-129)	21-65 ans	3 (examen cytologique) 5 (test HPV)	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Examen cytologique tous les 3 ans pour les 21-25 ans - Test HPV seul pour les 25-65 ans 	En cas de test HPV+, HPV16/18 ou examen cytologique
Islande (130)	23-65 ans	3	Oui	Examen cytologique	NA
Japon (131)	> 20 ans	2	Oui	Examen cytologique	NA
Norvège (132)	25-69 ans	3	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Examen cytologique - Test HPV en dépistage primaire en cours d'expérimentation chez les femmes de 34 à 69 ans 	Cytologie réflexe après un test HPV+

6. Performances du dépistage primaire du CCU par test HPV

6.1 Performances diagnostiques et efficacité du dépistage fondé sur le test HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique

La plupart des cancers du col de l'utérus peuvent être évités par un traitement efficace des lésions précancéreuses détectées par examen cytologique (55). La découverte du rôle causal des infections à HPV à haut risque (HPV-HR) dans la genèse du CCU au début des années 90 a généré, au cours des 20 dernières années, la mise au point de vaccins contre ces infections ainsi que le développement de tests de détection des HPV-HR comme méthode de dépistage alternative au dépistage par examen cytologique (133). La détection de l'ADN d'HPV-HR est considérée comme potentiellement utile en test de dépistage primaire pour détecter et exclure des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans des populations *a priori* en bonne santé (79).

L'évaluation de l'utilité clinique et de la pertinence de cette méthode de dépistage du CCU nécessite une évaluation des données probantes sur les performances diagnostiques du test HPV-HR et sur la faisabilité et l'efficacité du processus de dépistage utilisant ce test.

Évaluation des performances diagnostiques du test HPV-HR comme test de dépistage primaire

Une première étape a consisté à évaluer, à partir d'études transversales, si le test HPV-HR présentait de meilleures performances diagnostiques que l'examen cytologique pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Une meilleure sensibilité peut impliquer une sécurité accrue (on diminue le risque de passer à côté de lésions précancéreuses) mais la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives (VPP) sont également des éléments importants à prendre en compte. En effet, une spécificité plus faible et une moindre VPP impliquent qu'un tel dépistage entraînera une augmentation du nombre de colposcopies, de traitements inutiles et d'effets indésirables pour les femmes concernées.

Des méta-analyses ont conclu que le dépistage primaire par test HPV-HR présentait une sensibilité supérieure à l'examen cytologique pour détecter les lésions précancéreuses CIN 2+ et CIN 3+. Cependant, le test HPV-HR était moins spécifique, ce qui aboutissait à un nombre accru de faux positifs¹⁹, en particulier chez les femmes les plus jeunes (134-137). Les résultats des méta-analyses de performance diagnostique transversale du test HPV-HR ont été présentés en détails dans les recommandations européennes pour l'assurance qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus de 2015 (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – 2nd edition – Supplements*) (79).

Évaluation de l'efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV-HR

Les indicateurs de performance diagnostique transversale ayant été jugés satisfaisants, l'étape suivante a consisté à évaluer les résultats du dépistage primaire par test HPV dans des études longitudinales (79).

En effet, la démonstration de la meilleure sensibilité du test HPV-HR pour détecter des lésions précancéreuses n'est pas un élément de preuve suffisant pour conclure que l'introduction du test HPV-HR comme test de dépistage primaire réduirait l'incidence du cancer du col de l'utérus. Les lésions précancéreuses CIN 2 et même CIN 3 peuvent, en effet,

¹⁹ Le terme de faux positif définit ici un test HPV-hr positif non confirmé par la présence de lésion de haut grade (CIN2+).

régresser spontanément sans traitement et on ne peut pas exclure, sur le fondement d'études de performance diagnostique transversale, l'hypothèse selon laquelle le test HPV-HR pourrait détecter plus de lésions précancéreuses qui ne progresseront pas que l'examen cytologique. Pour démontrer que le dépistage par test HPV détecte plus de lésions progressives, une incidence plus faible des cancers et lésions précancéreuses chez les femmes dont le test de dépistage était négatif si celui-ci était un test HPV-HR doit être démontrée. Des études longitudinales comparant examen cytologique et test HPV-HR sont donc nécessaires.

Les essais contrôlés randomisés (ECR) fournissent le plus haut niveau de preuve d'efficacité de l'impact du dépistage. Depuis 2004, les résultats de six ECR européens comparant le dépistage primaire par test HPV-HR et par examen cytologique ont été publiés. Ces essais ont été conduits aux Pays-Bas (étude POBASCAM), en Finlande, en Italie (NTTC phase I et phase II), au Royaume-Uni (ARTISTIC) et en Suède (SwedeScreen). Dans un ECR canadien (CCCaST), le test HPV-HR était réalisé en combinaison avec l'examen cytologique (*co-testing*) dans les deux bras de l'essai et l'ordre de réalisation de chacun des tests était attribué par randomisation. En Inde, un essai a évalué le dépistage (une seule vague) par examen cytologique *versus* par test HPV-HR. Les détails de ces essais et les références sont fournis dans les recommandations européennes pour l'assurance qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus de 2015 (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – 2nd edition – Supplements*) (79) et n'ont pas été repris ici. Les résultats de ces essais sont présentés dans une méta-analyse (138) qui a servi de support à l'élaboration de ces recommandations européennes. Ils ne sont donc pas repris dans le présent document.

Outre les ECR, les études de cohortes, en particulier celles fondées sur des registres de programmes de dépistage, montrant une plus faible incidence des lésions CIN 3 ou plus sévères (CIN 3+) ou des cancers après un test HPV-HR négatif comparé à un examen cytologique négatif, peuvent également apporter des preuves de l'efficacité du dépistage primaire par test HPV (139).

La démonstration d'une plus faible incidence du cancer invasif du col de l'utérus après un dépistage par test HPV-HR qu'après un dépistage par examen cytologique constitue une preuve directe de l'efficacité supérieure du dépistage par test HPV-HR. Cependant, le cancer invasif du col de l'utérus étant une maladie relativement rare, en particulier dans les pays où le dépistage est largement répandu, une diminution des lésions précancéreuses CIN 3+ survenues après une 1^{ère} vague de dépistage par test HPV-HR, en comparaison du dépistage par examen cytologique, est considérée comme un critère de preuve intermédiaire acceptable de l'efficacité de ce dépistage.

Les revues systématiques et méta-analyses qui synthétisent les preuves actuelles démontrant la supériorité de l'efficacité du dépistage primaire par test HPV-HR en comparaison de l'examen cytologique dérivées d'ECR précédemment réalisées (134) ont été actualisées.

6.1.1 Méthodologie

Ce travail visait à répondre aux questions suivantes :

- quel est le ratio du taux de détection des CIN 2+ et des CIN 3+ lorsque le dépistage primaire du CCU est fondé sur l'examen cytologique en comparaison du test HPV-HR ou du *co-testing* (HPV-HR et l'examen cytologique) ?
- quel est le taux de l'incidence cumulée (taux de détection) des lésions précancéreuses CIN 3+ et du CCU chez les femmes dépistées par test HPV-HR en comparaison des femmes dépistées par examen cytologique et dont le test de dépistage était négatif au moment de l'inclusion dans les ECR ?

Les critères de sélection des études, fondés sur les composants PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*), sont présentés dans le document annexé.

La méta-analyse d'Arbyn *et al.* (138) évaluant les performances diagnostiques du test HPV par rapport à l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU, mentionné plus haut, a été mise à jour. Pour ce faire, la base Medline a été interrogée. Les termes de recherche sont présentés dans le document annexé. La recherche a été limitée aux articles publiés après le 1^{er} janvier 2012. Les critères d'inclusion des études ont été publiés ((136, 140). La sélection était limitée aux ECR dans lesquels les femmes étaient assignées à l'examen cytologique, au test HPV ou au dépistage combiné.

6.1.2 Résultats

Deux nouveaux ECR ont été ajoutés aux huit essais déjà inclus dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* (134).

- 1) L'étude canadienne HPV FOCAL qui comparait le dépistage par examen cytologique en milieu liquide tous les 2 ans au dépistage par test HPV-HR avec le test HC2 tous les 4 ans. Les taux de détection des lésions précancéreuses lors de la première vague de dépistage ainsi que les taux de détection lors de la deuxième vague de dépistage pour les femmes dont le test de dépistage était négatif lors de la première vague ont été documentés (141-143).
- 2) La première phase de l'essai australien COMPASS qui comparait le dépistage par examen cytologique en milieu liquide (bras témoin) à deux bras expérimentaux de dépistage par test HPV-HR avec géotypage partiel HPV 16/18 et orientation vers la colposcopie des femmes positives pour les géotypes 16 ou 18 et randomisation des femmes positives pour un HPV-HR autre que les géotypes 16 ou 18 vers deux bras (a) triage par cytologie en milieu liquide et (b) triage par immunocytochimie p16/Ki67 (144, 145).

Dans ces deux essais, les ratios du taux de détection (examen cytologique *versus* test HPV) des lésions précancéreuses observées au cours de la 1^{ère} vague de dépistage étaient disponibles. Parmi ces deux essais, seul FOCAL fournissait des résultats de détection des lésions précancéreuses (CIN 3+) chez les femmes qui étaient négatives à la 1^{ère} vague de dépistage.

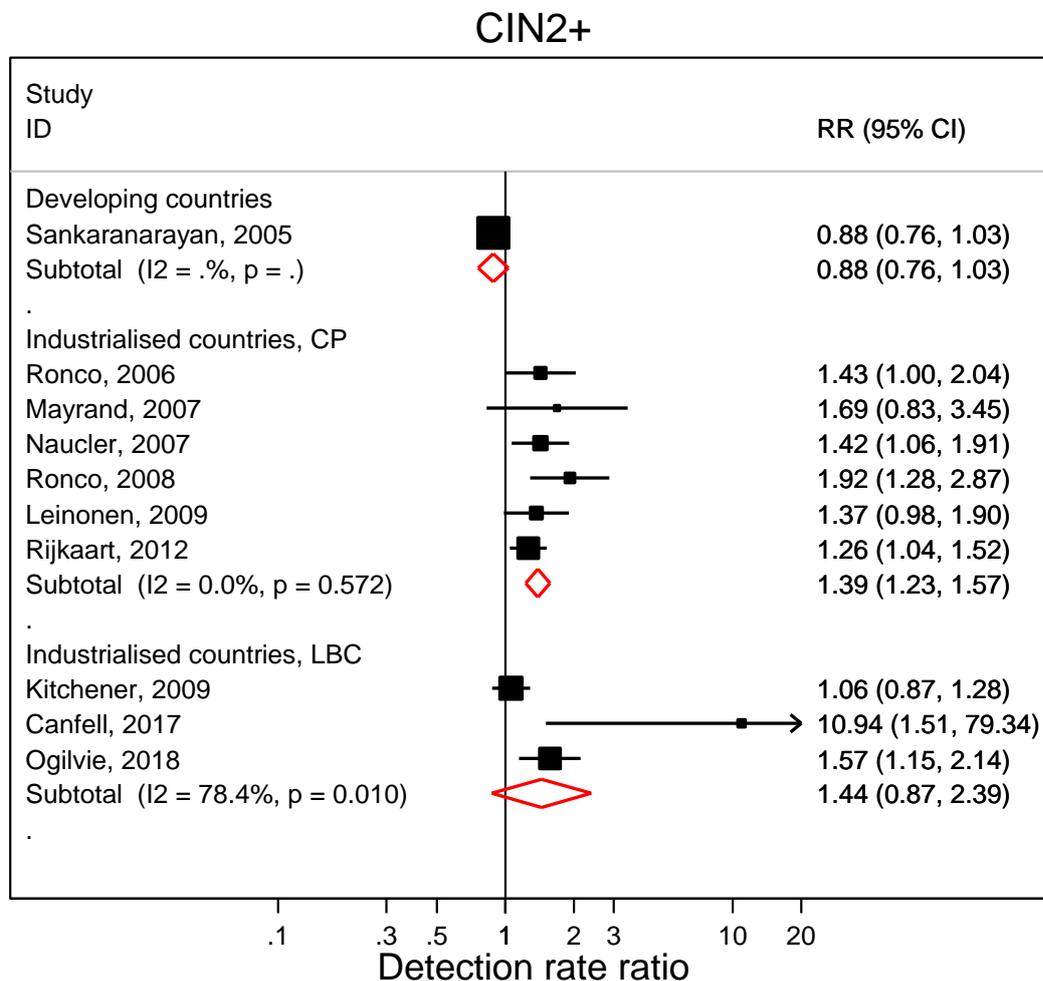
Au total, dix ECR ont été inclus dans la méta-analyse. Les caractéristiques des deux nouveaux essais sont détaillées dans le document annexé. Les essais inclus dans la méta-analyse précédente d'Arbyn *et al.* (134) ont été conduits en Inde (146), Italie (147, 148), Canada (149), Suède (150), Finlande (151), Angleterre (152) et Pays-Bas (153). Leurs caractéristiques sont détaillées dans les recommandations européennes de 2015 *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – 2nd edition – Supplements* (79).

► Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV-HR et de celui fondé sur l'examen cytologique

Ratio du taux de détection des lésions cervicales précancéreuses par test HPV-HR et par examen cytologique, au cours de la 1^{ère} vague de dépistage

La figure 5 présente le taux de détection relatif (qui équivaut à la sensibilité relative dans les études de performance diagnostique) pour les CIN 2+ de l'examen cytologique (bras témoin) en comparaison du test ADN HPV-HR (bras HPV).

Figure 5. Méta-analyse de dix essais randomisés. Ratio du taux de détection des CIN 2+ identifiées par le test HPV-HR en comparaison de l'examen cytologique (méta-analyse conduite par M. Arbyn, Sciensano, 2019 (Annexe 6)).



Les études sont regroupées par type de cytologie (cytologie conventionnelle [CP] ou cytologie en milieu liquide [LBC]) et par pays industrialisés ou en développement. L'analyse est restreinte aux femmes de 35 ans et plus, dans l'essai italien (148) et aux femmes de 30 ans et plus dans l'essai canadien (143). CIN 2+ : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 ou plus sévère.

Dans un essai mené en Inde, comparant le dépistage par examen cytologique, VIA (inspection visuelle après application d'acide acétique), test HPV-HR avec le test HC2 et l'absence de dépistage (154), le taux de détection relatif (HC2 *versus* examen cytologique) était inférieur à l'unité. Ces résultats pourraient s'expliquer par des erreurs de classification des lésions (155).

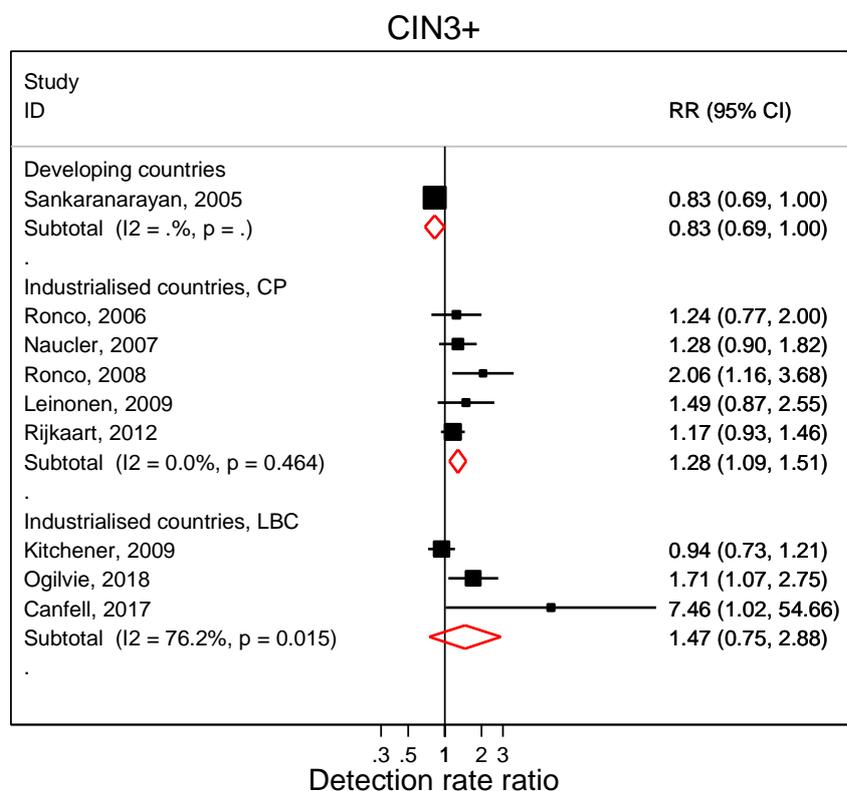
Le dépistage par test HPV-HR a systématiquement montré des taux de détection plus élevés dans les essais menés dans des pays industrialisés où la cytologie conventionnelle était utilisée. Le gain en sensibilité pour la détection des CIN 2+ était de 39 %.

Les essais FOCAL et COMPASS ont fourni des données supplémentaires dans la méta-analyse au groupe d'études dans lesquelles l'examen cytologique était réalisé sur milieu liquide. Globalement, la détection relative (HPV-HR *versus* examen cytologique) ne différait pas entre les deux sous-groupes d'études conduites dans des pays industrialisés (cytologie en milieu liquide et cytologie conventionnelle). Cependant, les résultats étaient hétérogènes

dans le groupe cytologie en milieu liquide. Cette hétérogénéité pourrait être due à des surdiagnostics dans le bras cytologie de l'essai anglais (152). La preuve de cette explication était fournie par la plus faible incidence de CIN 3+ dans l'essai britannique (voir 3.3). Si les ratios de taux de détection qui ne différaient pas de l'unité ne reposaient pas sur un biais, aucune diminution de CIN 3+ ne devrait être observée lors des vagues de dépistage suivantes. L'estimation du ratio de taux de détection dans l'essai australien COMPASS était imprécise car elle était fondée sur un seul cas et pourrait, en outre, être surestimée en raison du suivi conservateur dans le bras témoin. Le gain en sensibilité était de 44 %.

Des résultats similaires ont été observés dans les ratios de taux de détection des CIN 3+ (figure 6).

Figure 6. Méta-analyse de neuf essais randomisés. Ratio du taux de détection des CIN 2+ identifiées par le test HPV-HR en comparaison de l'examen cytologique (méta-analyse conduite par M. Arbyn, Scien-sano, 2019 (annexe 6).

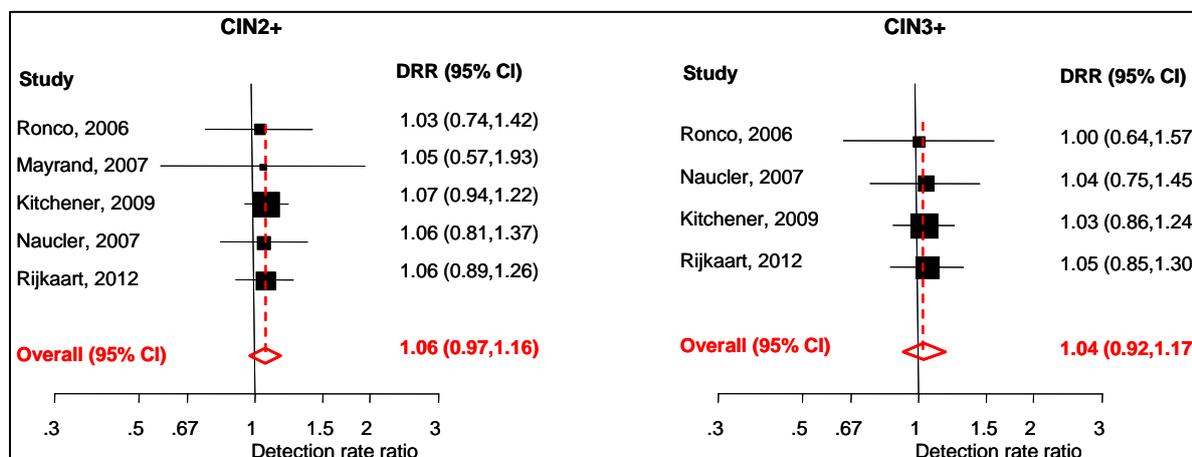


Les études sont regroupées par type de cytologie (cytologie conventionnelle [CP] ou cytologie en milieu liquide [LBC]) et par pays industrialisés ou en développement. L'analyse est restreinte aux femmes de 35 ans et plus, dans l'essai italien (148) et aux femmes de 30 ans et plus dans l'essai canadien (143). CIN 3+ : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 3 ou plus sévère.

Ratio du taux de détection des lésions précancéreuses par test HPV-HR uniquement en comparaison du dépistage combiné (*co-testing*) par test HPV-HR et par examen cytologique, au cours de la 1^{ère} vague de dépistage

Les deux nouveaux essais n'ont pas fourni de données sur le *co-testing* (HPV-HR et examen cytologique). Dans tous les essais incluant un bras expérimental de dépistage par *co-testing*, l'ajout de l'examen cytologique au test du HPV-HR ne produisait qu'une augmentation mineure et non statistiquement significative de la sensibilité (ratios du taux de détection poolés de 1,06 [IC 95 % : 0,97 – 1,16] pour les CIN 2+ et de 1,04 [0,92 – 1,17] pour les CIN 3+ (figure 7).

Figure 7. Méta-analyse essais contrôlés randomisés. Ratios de taux de détection (sensibilité relative) du dépistage par test HPV-HR uniquement en comparaison du dépistage combiné (*co-testing*) HPV-HR et examen cytologique, des CIN 2+ (cinq essais) et des CIN 3+ (quatre essais) (méta-analyse conduite par M. Arbyn, Sciensano, 2019 (annexe 6)).



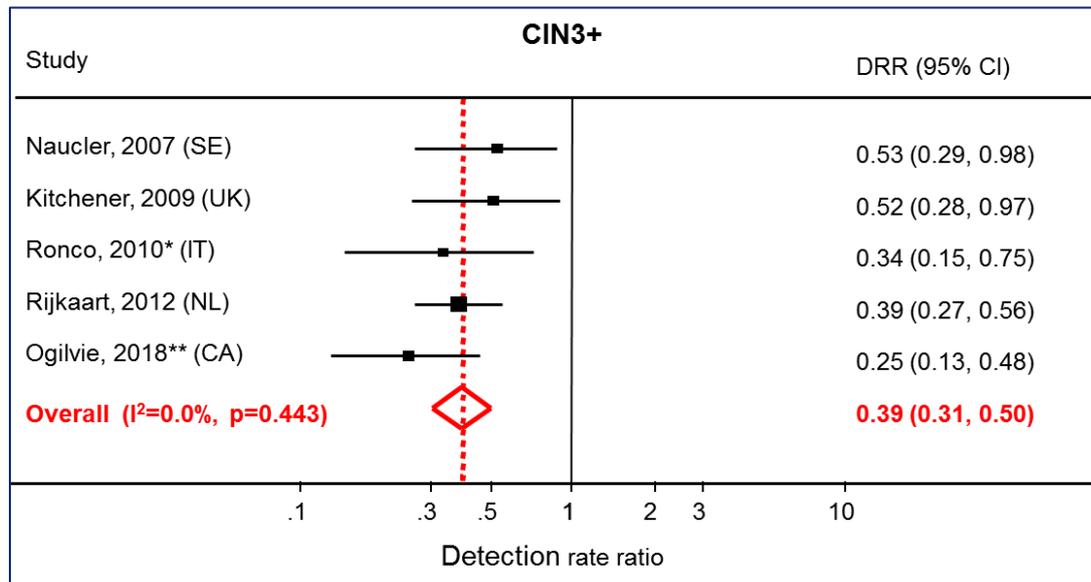
L'analyse est restreinte aux femmes de 35 ans et plus, dans l'essai italien (148) et aux femmes de 30 ans et plus dans l'essai canadien (143). CIN 2 + : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 ou plus sévère.

► Efficacité du dépistage fondé sur le test HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique

L'essai FOCAL a fourni de nouvelles données longitudinales (résultats de suivi), venant compléter les données longitudinales, issues de la 2^e vague de dépistage, des quatre ECR européens inclus dans une revue systématique précédente d'Arbyn *et al.* (134). Ces quatre essais européens ont été réalisés en Suède (150), en Angleterre (152), en Italie (148) et aux Pays-Bas (153). L'ECR canadien CCCaST (149) a été exclu de la méta-analyse car le critère d'inclusion dans le bras témoin n'était pas rempli : dans les deux bras, le dépistage consistait en un *co-testing*, HPV-HR et examen cytologique (l'ordre de réalisation des tests était alloué par randomisation). En outre, cet essai ne prévoyait pas de recueil de données après la 2^e vague de dépistage.

La figure 8 présente le ratio des taux de détection des lésions CIN 3 ou plus sévères détectées lors de la 2^e vague de dépistage chez les femmes dont le test HPV-HR était négatif (bras HPV) et chez celles dont la cytologie était négative (bras témoin) lors de la 1^{ère} vague de dépistage. Dans les quatre essais, le taux de détection des CIN 3+ était nettement et significativement plus faible avec le dépistage par test HPV-HR en comparaison du dépistage par examen cytologique. L'estimation poolée était de 0,39 (IC 95 % : 0,31 – 0,50), ce qui signifie que l'incidence cumulée (au cours de l'intervalle entre deux dépistages) des CIN 3+ était en moyenne de 61 % plus faible chez les femmes qui avaient eu un test de dépistage HPV-HR négatif, comparativement à celles ayant eu un dépistage négatif fondé sur l'examen cytologique.

Figure 8. Méta-analyse des principaux résultats cliniques des ECR comparant le dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV-hr et par examen cytologique (méta-analyse conduite par M. Arbyn, Sciensano, 2019 (annexe 6)).

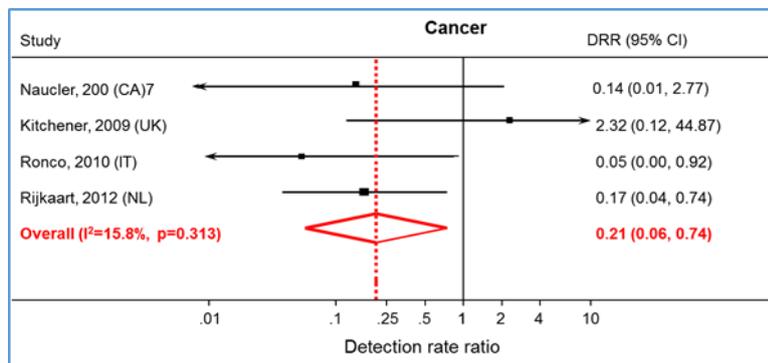


*Le taux de détection relatif des CIN 3+ est celui observé lors de la 2^e vague de dépistage chez les femmes dont le test de dépistage était négatif à la 1^{ère} vague de dépistage. Analyse restreinte aux *femmes de 35 ans et plus, dans l'essai italien (148) et aux **femmes de 30 ans et plus dans l'essai canadien (143).*

La figure 9 présente les mêmes statistiques pour le cancer invasif du col de l'utérus pour les quatre essais pour lesquels des données sur les cancers ont été publiées. Les résultats concernant le CCU n'étaient pas rapportés dans la publication de l'essai britannique (152), mais ils ont pu être extraits de l'analyse poolée des données individuelles des quatre ECR européens (104). Aucune donnée sur les résultats pour le CCU n'a été rapportée pour l'essai FOCAL.

Bien que les essais aient été conçus pour démontrer une réduction de CIN 3+, le ratio du taux de détection poolé, ainsi que les ratios observés dans deux des quatre essais, étaient significativement inférieurs à 1. Le ratio était supérieur à 1 dans l'essai britannique, mais son intervalle de confiance incluait 1. L'estimation poolée était de 0,21 (IC 95 % : 0,06 – 0,74), ce qui signifie que l'incidence cumulée (au cours de l'intervalle entre deux dépistages) du cancer du col de l'utérus était en moyenne cinq fois plus faible chez les femmes ayant eu un dépistage négatif par test HPV que chez celles ayant eu un dépistage négatif fondé sur l'examen cytologique.

Figure 9. Méta-analyse des principaux résultats cliniques des ECR comparant le dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV-hr et par examen cytologique (méta-analyse conduite par M. Arbyn, Sciensano, 2019 (annexe 6)).



Le taux de détection relatif des cancers invasifs du col de l'utérus est celui observé lors de la 2^e vague de dépistage chez les femmes dont le test de dépistage était négatif à la 1^{ère} vague de dépistage. Analyse restreinte aux *femmes de 35 ans et plus, dans l'essai italien (148).

Efficacité du dépistage fondé sur l'HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique chez les femmes de moins de 30 ans

Aucune différence dans l'incidence cumulée du cancer invasif du col utérin chez les jeunes femmes (âgées de moins de 30 ans) dépistées par test HPV-HR, et celles dépistées par examen cytologique, n'a pu être démontrée.

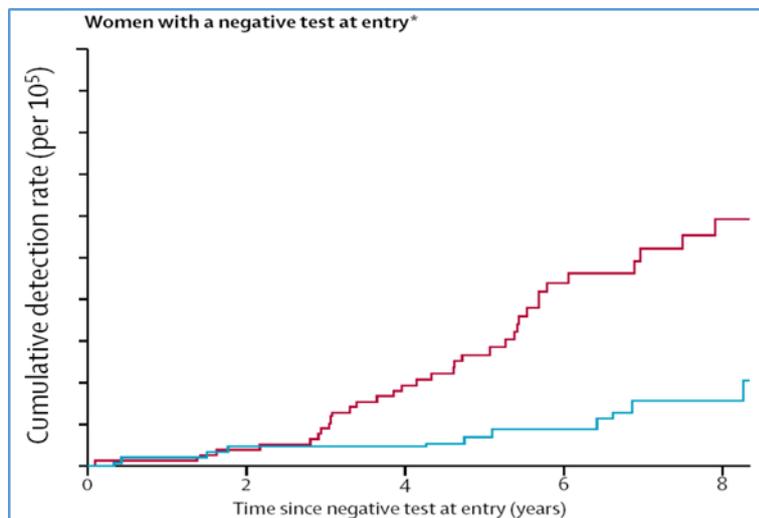
Analyse poolée des données individuelles des quatre ECR européens

Pour compléter les résultats présentés, les principales conclusions de l'analyse poolée des données individuelles issues des quatre essais européens dans lesquels les femmes ont été suivies pendant au moins deux vagues de dépistage (104) ont été résumées.

En effet, cette analyse a pu fournir des informations supplémentaires sur l'effet protecteur contre le CCU du dépistage fondé sur le test HPV-HR en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique :

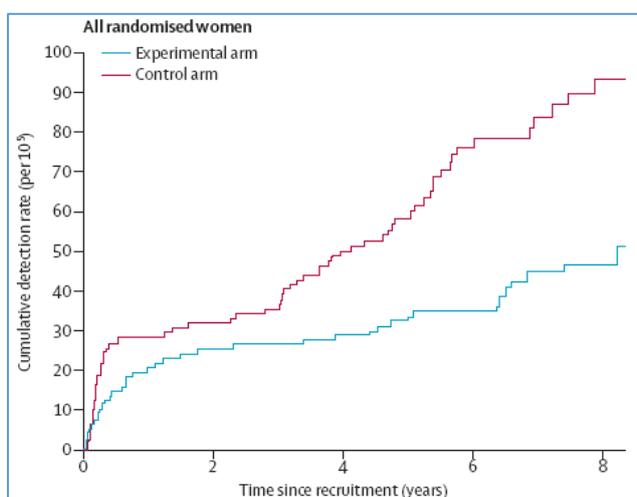
- l'effet protecteur du test HPV n'a été observé que 2,5 ans après le dépistage initial négatif (ratio du taux d'incidence du cancer du col après 2,5 ans : 0,45 ; IC 95 % : 0,25 – 0,81 *versus* 0,79 ; IC 95 % : 0,46 – 1,36, avant 2,5 ans), mais cet effet protecteur augmentait avec le temps de suivi ;
- l'effet protecteur était similaire pour le cancer invasif précoce (stade 1A) et pour le cancer invasif avancé (stades ≥ 1A) ;
- l'effet protecteur a été observé à la fois chez l'ensemble des femmes dépistées par test HPV-HR (ratio du taux d'incidence du cancer du col : 0,60 ; IC 95 % : 0,40 – 0,89) et chez celles dont le test de dépistage HPV-HR était négatif (0,30 ; IC 95 % : 0,15 – 0,60) (figure 10 et figure 11) ;
- aucun effet protecteur n'a été observé chez les femmes de moins de 30 ans ;
- le dépistage fondé sur le test HPV protégeait mieux contre l'adénocarcinome (protection relative de 0,31, IC à 95 % : 0,14 – 0,69) que contre le carcinome malpighien (protection relative de 0,78, IC à 95 % : 0,49 – 1,25).

Figure 10. Nombre de cancers invasifs pour 100 000 femmes dépistées (taux de détection cumulé) et dont le test de dépistage réalisé lors de la 1^{ère} vague était négatif. Source : Ronco et al., 2014 (104).



Femmes dépistées par test HPV-hr (courbe bleue) et femmes du groupe témoin, dépistées par examen cytologique (courbe rouge).

Figure 11. Nombre de cancers invasifs pour 100 000 femmes dépistées (taux de détection cumulé). Source : Ronco et al., 2014 (104)



Femmes qui ont été dépistées par test HPV-hr (courbe bleue) et femmes du groupe témoin, dépistées par examen cytologique (courbe rouge).

6.1.3 Discussion et conclusion

- Détection plus élevée des lésions précancéreuses CIN 2+ et des CIN 3+ dans les bras test HPV par rapport aux bras examen cytologique lors de la 1^{ère} vague de dépistage dans les ECR

La mise à jour de la méta-analyse, incluant les données de la 1^{ère} vague de dépistage de deux nouveaux ECR, a confirmé les résultats de méta-analyses de performance clinique précédentes (134, 156) démontrant une sensibilité plus élevée du test HPV-HR que l'examen cytologique pour détecter les lésions précancéreuses CIN 2+ et CIN 3+. Cette

conclusion s'applique tant pour la cytologie conventionnelle que pour la cytologie en milieu liquide.

Cependant, la meilleure sensibilité transversale du test de dépistage du HPV-HR pour la détection de CIN 2+ et CIN 3+ n'apporte pas de preuves suffisantes que le dépistage fondé sur le test HPV réduira davantage l'incidence du cancer du col de l'utérus que le dépistage fondé sur l'examen cytologique.

► **Incidence cumulative plus faible de CIN 3+ et de cancer observée dans les ECR portant sur le dépistage primaire par test HPV, confirmée dans les cohortes de femmes dépistées**

Il existe de fortes preuves que le dépistage primaire fondé sur le test HPV résulte en une incidence plus faible des CIN 3+ et des cancers du col de l'utérus que le dépistage fondé sur l'examen cytologique. Ceci est dû à la meilleure sensibilité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses. L'essai FOCAL a confirmé cette conclusion pour les CIN 3+. Cette conclusion a conduit à la publication des recommandations européennes pour l'assurance qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus de 2015 (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – 2nd edition – Supplements*) (79). Ces recommandations indiquaient que les États membres de l'UE peuvent opter pour le dépistage fondé sur le test HPV en utilisant des tests validés cliniquement qui offrent une meilleure protection contre le CCU que l'examen cytologique et peuvent être utilisés avec des intervalles plus longs entre deux dépistages (157). L'avantage d'un dépistage offrant un haut niveau de protection par test HPV tous les 5 ans au lieu d'un dépistage par examen cytologique tous les 3 ans rend le premier plus coût-efficace que le second (156, 158, 159).

Les résultats des essais randomisés sont confirmés par les observations de cohortes de femmes dépistées, indiquant une durée de protection plus longue contre les CIN 3+ et le cancer invasif du col utérin après un test négatif du test HPV-HR, comparativement à un résultat d'examen cytologique négatif (160, 161).

Aucun ECR comparant le dépistage fondé sur le test HPV au dépistage par *co-testing* test HPV et examen cytologique n'est disponible. Néanmoins, il existe des données observationnelles sur l'incidence cumulée qui peuvent être extraites d'essais comportant un bras *co-testing* ou de programmes de dépistage offrant les deux tests simultanés aux femmes.

Compte tenu de la prévalence élevée des infections par le HPV-HR transitoires chez les femmes de moins de 30 ans et de l'absence de preuves d'une meilleure protection contre le HPV dans ce groupe d'âge, les données actuelles ne conduisent pas à recommander de commencer le dépistage primaire du CCU par test HPV avant l'âge de 30 ans.

- La mise à jour des méta-analyses (inclusion de nouveaux essais contrôlés randomisés [ECR]) confirme la sensibilité plus élevée du test HPV en dépistage primaire pour détecter les lésions CIN 2+ et CIN 3+.
- Cette mise à jour confirme également la meilleure efficacité du dépistage primaire par test HPV pour réduire l'incidence des lésions CIN 3+.
- L'analyse poolée des données des quatre ECR européens montre que le dépistage par test HPV permet de réduire l'incidence des lésions CIN3+ mais également des cancers.
- Comparé au dépistage par cytologie, le dépistage primaire par test HPV permet de diminuer l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus de 60 à 70 %.
- Cet effet protecteur est similaire pour le cancer invasif précoce (stade 1A) et pour le cancer invasif avancé (stades \geq 1A).
- Cet effet protecteur a été observé à la fois chez l'ensemble des femmes dépistées par test HPV et chez celles dont le test HPV était négatif lors de la 1^{ère} vague de dépistage.

- L'intervalle entre deux dépistages pourrait être augmenté en toute sécurité jusqu'à 5 ans, voire plus, en cas de test HPV négatif.
- Le dépistage fondé sur le test HPV protège encore plus contre l'adénocarcinome que contre le carcinome malpighien.
- La meilleure efficacité du dépistage par test HPV n'est pas démontrée chez les femmes de moins de 30 ans.

6.2 Dépistage par test HPV réalisé sur auto-prélèvement vaginal : performance diagnostique pour la détection des lésions précancéreuses et efficacité pour atteindre des femmes sous-dépistées

La plupart des cancers du col de l'utérus (CCU) se produisent chez des femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées. L'utilisation d'auto-prélèvements vaginaux (APV) pour le dépistage du CCU par test HPV peut potentiellement améliorer l'accès au dépistage des femmes qui ne se font pas dépister régulièrement.

Afin de déterminer si l'APV pourrait améliorer la prévention du CCU chez les femmes éloignées du dépistage en France, un travail de revue systématique de la littérature et de méta-analyse a été mené sur les sujets suivants : (i) performance diagnostique du test HPV à haut risque (HPV-HR) réalisé sur APV pour la détection des lésions cervicales précancéreuses ou plus sévères (lésions CIN 2+ et CIN 3+) ; (ii) impact du type de test, des dispositifs d'APV et des milieux de conservation sur la performance diagnostique du dépistage par test HPV-HR pour la détection des CIN 2+ et CIN 3+ ; (iii) impact de l'APV sur l'amélioration de la participation des femmes au dépistage du CCU.

Ce travail constitue une mise à jour de deux méta-analyses précédentes. Une première méta-analyse, portant sur les performances diagnostiques, avait montré que le test HPV-HR réalisé sur APV était moins sensible que le test HPV-HR réalisé sur un échantillon cervical prélevé par un clinicien (138). Ces résultats étaient cependant fortement influencés par le fait que la majorité des études avaient utilisé des tests HPV-HR reposant sur une méthode d'amplification du signal (AS). Une autre méta-analyse, portant sur la participation des femmes au dépistage, avait montré que l'envoi d'un kit d'APV aux femmes génère une meilleure participation que l'envoi d'invitations ou de rappels pour un dépistage par un clinicien (162).

Depuis la publication de ces méta-analyses, de nouveaux tests HPV-HR et dispositifs d'APV sont apparus sur le marché et de nouvelles études sur les performances diagnostiques et sur la participation des femmes au dépistage ont été menées. Par ailleurs, certains pays ont inclus l'APV dans leurs programmes nationaux de dépistage (Australie et Pays-Bas, notamment) et d'autres ont recommandé la mise en place d'études comparatives rigoureuses sur les performances diagnostiques et sur la mise en œuvre du dépistage par test HPV-HR sur APV (États-Unis, Canada et certains pays européens comme le Danemark) (83, 163, 164).

Les deux méta-analyses précédemment citées (138, 162) ont été mises à jour pour *The Global Coalition Against Cervical Cancer* (financée par les CDC, Atlanta, États-Unis et incluant la littérature publiée jusqu'au 15 novembre 2017) puis dans le cadre de la collaboration entre la HAS et l'Institut Sciensano de Belgique pour inclure la littérature identifiée entre le 16 novembre 2017 et le 15 avril 2018. La mise à jour des méta-analyses, réalisée dans le cadre de ces différentes collaborations, a fait l'objet d'une publication en accès libre et contenant des matériaux complémentaires (165).

6.2.1 Performances diagnostiques

► Objectifs

L'objectif principal de cette première méta-analyse était d'évaluer les performances diagnostiques du test HPV-HR réalisé sur APV pour détecter des lésions CIN 2+ et CIN 3+. L'objectif secondaire était d'évaluer si ces performances variaient selon le type de test HPV-HR utilisé, le dispositif d'APV et le milieu de conservation/transport, ainsi que selon l'âge de la femme.

► Recherche documentaire et sélection des études

La revue systématique de la littérature a été effectuée à partir de l'interrogation des trois bases bibliographiques *Pubmed-Medline*, *Embase*, et *Cochrane Library*, pour la période allant du 1^{er} janvier 2013 au 15 avril 2018. La formulation des questions cliniques, les critères PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*) de sélection des études et les termes utilisés pour la recherche documentaire sont détaillés dans la publication d'Arbyn *et al.* (165).

Les études éligibles étaient :

- des études transversales de performance diagnostique dans lesquelles les femmes incluses avaient toutes deux prélèvements – un APV puis un échantillon prélevé par un clinicien – tous deux testés avec le même test HPV-HR (ADN ou ARN) ;
- des essais contrôlés randomisés (ECR) avec un bras « APV » et un bras « prélèvement par un clinicien », le test HPV-HR (ADN ou ARN) utilisé étant le même dans les deux bras.

La présence de lésions CIN 2+ était vérifiée par colposcopie et biopsie, soit chez l'ensemble des femmes incluses, soit chez toutes celles ayant un test HPV positif. L'éligibilité des études était vérifiée par au moins deux investigateurs. La qualité des études sélectionnées a été évaluée avec l'instrument QUADAS.

► Analyses statistiques

Les sensibilités et spécificités globales (poolées) absolues des tests ont été estimées, ainsi que les sensibilités et spécificités poolées relatives par rapport à l'examen cytologique ou au test HPV-HR réalisé sur un échantillon prélevé par un clinicien en intégrant la catégorie des tests HPV-HR comme co-variable du modèle. Le même type d'analyse a été réalisé pour évaluer la variation des performances relatives selon le contexte clinique des études (population de dépistage de routine, population à haut risque, suivi d'anomalies, surveillance post-traitement), le type de test, le dispositif d'APV, le milieu de conservation/transport.

► Résultats de la revue systématique et de la méta-analyse

Études sélectionnées

Au total, 56 études ont été incluses dans la méta-analyse, dont 22 identifiées sur la période du 16 novembre 2013 au 15 avril 2018, c'est-à-dire depuis la méta-analyse réalisée précédemment (138). Le diagramme de flux PRISMA (70) est fourni dans la publication (165).

Les caractéristiques des schémas et des populations des études ainsi que les tests, dispositifs d'APV et milieux de conservation/transport utilisés dans les études sont présentés sous forme de tableaux détaillés dans le document annexé. Les noms des différentes spécialités et des fabricants des tests, milieux et dispositifs utilisés sont précisés. Les dispositifs d'APV ont été regroupés en cinq catégories (brosse, lavage, spatule, écouvillon et tampon).

Performances diagnostiques du test HPV-HR sur APV

Performances diagnostiques absolues selon le contexte clinique

La sensibilité et surtout la spécificité poolées absolues pour la détection des CIN 2+ et CIN 3+ variaient considérablement selon le contexte clinique et selon la méthodologie du test HPV-HR. Par conséquent, les mesures de performance diagnostique absolue ont été estimées séparément selon le contexte clinique. Le tableau 9 présente les estimations de performance absolue poolées selon le contexte clinique (dépistage primaire de routine, dépistage de groupes à haut risque, suivi en raison d'anomalies et suivi post-traitement), en distinguant deux catégories de tests de détection d'ADN du HPV-HR. Ces deux catégories comprennent (i) les tests HPV-HR fondés sur la méthode d'amplification du signal (AS-HPV-HR) tels que les tests Hybrid capture 2, careHPV et Cervista et (ii) les tests fondés sur la PCR, validés cliniquement (PCR-HPV-HR). La liste des tests de dépistage du HPV-HR répondant aux critères de performance diagnostique acceptable en dépistage primaire du CCU sur des échantillons prélevés par des cliniciens a été publiée en 2015 (166). Depuis cette publication, d'autres tests de dépistage du HPV-HR ont été ajoutés à la liste de tests validés cliniquement (165).

Comparativement à une situation clinique de dépistage primaire de routine en population générale, la spécificité absolue du test HPV-HR était nettement plus faible dans toutes les autres situations cliniques (dépistage de femmes à risque, suivi d'anomalies/clinique de colposcopie, suivi post-traitement), quel que soit le type de test HPV-HR (AS-HPV-HR ou PCR-HPV-HR) et quel que soit l'échantillon (APV ou prélèvement réalisé par un clinicien) (tableau 9).

Dans les études portant sur le dépistage de routine, la sensibilité poolée absolue du test ADN HPV-HR fondé sur une méthode d'amplification de signal (AS) pour la détection des CIN 2+ était nettement plus faible dans les APV (77 %, IC 95 % : 69 % – 82 %) que dans les échantillons prélevés par des cliniciens (93 %, IC 95 % : 89 % – 96 %). La spécificité poolée absolue pour la détection des CIN 2+ était de 84 % (IC 95 % : 77 % – 88 %) dans les APV et de 86 % (IC 95 % : 81 % – 90 %) dans les échantillons prélevés par des cliniciens. La sensibilité poolée pour la détection des CIN 2+ du test ADN-HR fondé sur une méthode de PCR, avec des PCR validées, était de 96 % à la fois sur des APV et sur des échantillons prélevés par des cliniciens, et la spécificité pour l'exclusion des CIN 2+ était similaire pour les deux types d'échantillons (79 %) (voir courbe ROC dans la figure 12).

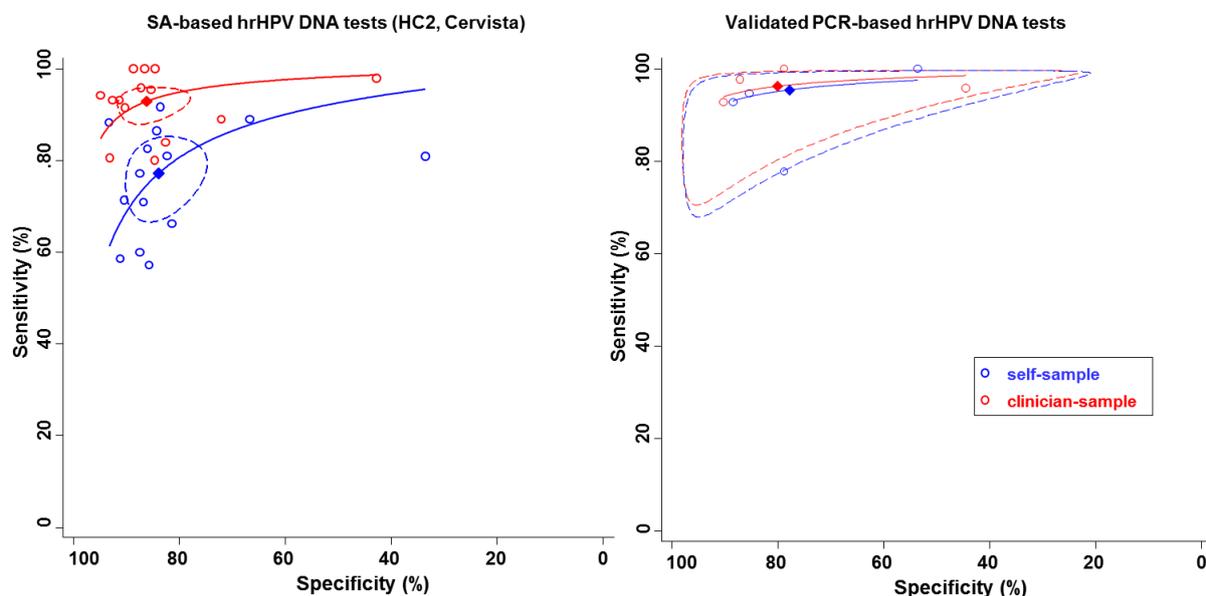
Tableau 9. Méta-analyse des sensibilités et spécificités absolues des tests HPV-HR sur des auto-prélèvements et sur des échantillons prélevés par des cliniciens, pour la détection des CIN 2+ et CIN 3+, par type de test HPV et selon le contexte clinique (dépistage primaire du cancer du col utérin de l'utérus de routine, dépistage de groupes à haut risque, suivi de femmes pour anomalies cervicales et suivi post-traitement). Source : Arbyn et al., 2018 (165).

Echantillon	Test	Nombre d'études		Sensibilité		Spécificité	
		CIN 2+	CIN 3+	CIN 2+	CIN 3+	CIN 2+	CIN 3+
Dépistage primaire de routine							
<i>Auto-prélèvement vaginal</i>	Amplification de signal	14	8	0,77 (0,69 – 0,82)	0,77 (0,67 – 0,85)	0,84 (0,77 – 0,88)	0,87 (0,85 – 0,89)
	PCR, validé	4	2	0,96 (0,89 – 0,99)	0,95 (0,91 – 0,98)†	0,79 (0,65 – 0,89)	0,86 (0,86 – 0,87)†
<i>Prélèvement cervical par un clinicien</i>	Amplification de signal	14	8	0,93 (0,89 – 0,96)	0,96 (0,94 – 0,97)	0,86 (0,81 – 0,90)	0,90 (0,88 – 0,92)
	PCR, validé	4	2	0,96 (0,91 – 0,98)†	0,96 (0,93 – 0,98)†	0,79 (0,60 – 0,90)†	0,88 (0,88 – 0,89)*
Dépistage de groupes à haut risque							
<i>Auto-prélèvement vaginal</i>	Amplification de signal	2	0	0,84 (0,78 – 0,90)†	–	0,77 (0,76 – 0,79)†	–
	PCR, validé	1	0	1,00 (0,83 – 1,00)*	–	0,61 (0,55 – 0,67)*	–
<i>Prélèvement cervical par un clinicien</i>	Amplification de signal	2	0	0,93 (0,89 – 0,97)†	–	0,83 (0,81 – 0,84)†	–
	PCR, validé	1	0	1,00 (0,83 – 1,00)*	–	0,64 (0,58 – 0,70)*	–

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

Échantillon	Test	Nombre d'études		Sensibilité		Spécificité	
		CIN 2+	CIN 3+	CIN 2+	CIN 3+	CIN 2+	CIN 3+
Suivi d'anomalies cervicales/clinique de colposcopie							
<i>Auto-prélèvement vaginal</i>	Amplification de signal	7	4	0,79 (0,69 – 0,86)	0,81 (0,52 – 0,95)	0,50 (0,33 – 0,68)	0,39 (0,21 – 0,61)
	PCR, validé	13	7	0,88 (0,84 – 0,91)	0,90 (0,81 – 0,95)	0,51 (0,43 – 0,59)	0,46 (0,35 – 0,57)
<i>Prélèvement cervical par un clinicien</i>	Amplification de signal	7	4	0,94 (0,86 – 0,98)	0,90 (0,76 – 0,96)*	0,64 (0,42 – 0,82)	0,44 (0,27 – 0,63)*
	PCR, validé	13	7	0,90 (0,86 – 0,93)	0,96 (0,90 – 0,98)	0,48 (0,40 – 0,56)	0,43 (0,30 – 0,56)
Suivi post – traitement							
<i>Auto-prélèvement vaginal</i>	Amplification de signal	1	0	0,55 (0,36 – 0,72)	–	0,64 (0,60 – 0,67)	–
<i>Prélèvement cervical par un clinicien</i>	PCR, validé	1	0	0,85 (0,68 – 0,95)	–	0,73 (0,69 – 0,76)	–

Figure 12. Méta-analyse de la performance diagnostique, pour la détection de CIN 2+, en utilisant le test ADN HPV-HR fondé sur l'amplification du signal (SA) sur auto-prélèvement (bleu) et sur des échantillons prélevés par des cliniciens (rouge) (à gauche) ou en utilisant des tests fondés sur la PCR validée (à droite) dans des études de dépistage primaire de routine du cancer du col utérin. Source : Arbyn *et al.*, 2018 (165).



Les cercles creux représentent des études individuelles, la ligne courbe complète correspond à la courbe récapitulative ROC, les diamants remplis correspondent à la mesure poolée de performance, entourés de l'ellipse de confiance à 95 % (ligne interrompue). Les estimations sont dérivées d'un modèle bivarié pour la mise en commun de données de diagnostic.

Performances diagnostiques relative du test HPV-HR sur des auto-prélèvements comparés à des prélèvements réalisés par des cliniciens

Contrairement aux performances absolues, les performances relatives des tests de dépistage du test HPV-HR sur des APV, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens, ne variaient pas de manière importante selon la situation clinique des études. Les sensibilités et spécificités poolées relatives ont par conséquent pu être estimées pour l'ensemble des situations cliniques, tout en séparant les tests HPV-HR fondés sur une amplification du signal (AS) et les tests fondés sur une PCR validée.

Les tests ADN HPV-HR fondés sur l'AS étaient moins sensibles (ratio = 0,85 [IC 95 % : 0,80 – 0,89] pour la détection des CIN 2+ et ratio = 0,86, IC 95 % : 0,76 – 0,98 pour la détection des CIN 3+) et également moins spécifiques (ratio = 0,96 [IC 95 % : 0,93 – 0,98] pour l'exclusion des CIN 2+) sur des APV, comparés à des échantillons prélevés par des cliniciens (tableau 10). Le taux de positivité du test était en moyenne 14 % plus élevé et la valeur prédictive positive était significativement plus basse pour les CIN 2+ et CIN 3 + pour les APV, comparativement aux prélèvements réalisés par des cliniciens.

Tableau 10. Sensibilités et spécificités poolées relatives du test HPV-HR de dépistage sur des auto-prélèvements comparés à des prélèvements réalisés par des cliniciens, pour la détection des CIN 2+ et CIN 3+. Source : Arbyn *et al.*, 2018 (165).

Test	Détection de lésion	Nombre d'études	Ratio de sensibilité (IC 95%)	Ratio de spécificité (IC 95%)	Ratio de test+ (IC 95%)	Ratio de VPP (IC 95%)
Fondé sur AS	CIN 2+	23	0,85 (0,80 – 0,89)*	0,96 (0,93 – 0,98)*	1,14 (1,05 – 1,24)	0,71 (0,62 – 0,82)
	CIN 3+	9	0,86 (0,76 – 0,98)*	0,97 (0,95 – 0,99)*		0,65 (0,57 – 0,78)
PCR validée	CIN 2+	17	0,99 (0,97 – 1,02)	0,98 (0,97 – 0,99)*	1,00 (0,94 – 1,06)	0,97 (0,90 – 1,04)
	CIN 3+	8	0,99 (0,96 – 1,02)	0,98 (0,97 – 0,99)*		0,90 (0,78 – 1,05)

* *statistiquement différent de 1. AS : amplification de signal ; PCR : polymérase chain reaction ; Ratio test+ ratio : ratio de positivité des tests ; VPP : valeur prédictive positive.*

Les tests ADN HPV-HR par PCR étaient également sensibles (ratio = 0,99 [IC 95 % : 0,97 – 1,02] pour la détection des CIN 2+ et ratio = 0,99 [IC 95 % : 0,96 – 1,02] pour la détection des CIN 3+) et légèrement moins spécifiques (ratio = 0,98 [IC 95 % : 0,97 – 0,99] pour l'exclusion des CIN2+) sur les APV, comparativement aux échantillons prélevés par des cliniciens (voir détails dans le document annexé). Le taux de positivité du test était similaire dans les APV et dans les échantillons prélevés par des cliniciens. La VPP pour les CIN 2+ et les CIN 3+ n'était pas significativement inférieure pour les tests par PCR sur APV, comparativement aux échantillons prélevés par des cliniciens (tableau 10).

Test HPV pour la détection des CIN 2+

Le tableau 11 présente les sensibilités et spécificités poolées relatives des différents tests de dépistage du HPV-HR pour la détection des CIN 2+ sur des auto-prélèvements, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens. Tous les tests HPV-HR fondés sur la méthodologie d'AS (*Hybrid capture 2 [HC2]*, *Cervista*, *CareHPV*) ainsi que le test de détection de l'ARN messager viral des oncoprotéines E6/E7 (*APTIMA*) étaient moins sensibles pour détecter les CIN 2+ sur des auto-prélèvements que sur des échantillons prélevés par des cliniciens. Tous les tests par PCR validés avaient une sensibilité pour la détection des CIN 2+ comparables sur des auto-prélèvements et sur des échantillons prélevés par des cliniciens.

Tableau 11. Variation des sensibilités et spécificités relatives (IC à 95 %) du test de dépistage HPV-HR sur des auto-prélèvements comparés à des échantillons prélevés par des cliniciens pour détecter les CIN 2+, selon le test de dépistage du HPV-HR utilisé. Source : Arbyn *et al.*, 2018 (165).

Test HPV-HR	Nombre d'études	Sensibilité relative	Spécificité relative
AS-HPV-HR			
HC2	22	0,85 (0,81 – 0,89)*	0,96 (0,94 – 0,97)*
Cervista	1	0,76 (0,70 – 0,83)*	0,95 (0,94 – 0,99)*
careHPV	7	0,84 (0,76 – 0,92)*	1,00 (0,99 – 1,00)
PCR-HPV-HR validé			
GP5+/6+ PCR – EIA	6	0,94 (0,88 – 1,02)	1,09 (0,96 – 1,22)
Linear Array	2	1,00 (0,93 – 1,07)	1,11 (1,00 – 1,23)
HPV DNA Chip	1	1,03 (0,89 – 1,19)	0,88 (0,55 – 1,42)
Abbott RealTime hrHPV test	3	1,00 (0,93 – 1,08)	0,98 (0,88 – 1,09)
MALDI – TOF	1	1,00 (0,95 – 1,05)	0,98 (0,97 – 0,99)*
Cobas – 4800†	3	0,98 (0,94 – 1,02)	0,93 (0,86 – 1,01)
SPF10 – DEIA	4	0,97 (0,91 – 1,02)	0,97 (0,97 – 1,02)
Modified GP5+/6+ – Luminex	1	0,96 (0,75 – 1,24)	0,94 (0,67 – 1,33)
HPV Risk	1	0,95 (0,82 – 1,11)	1,04 (0,68 – 1,61)
GP5+/6+ – LMNX	1	1,00 (0,86 – 1,16)	1,11 (0,75 – 1,64)
Xpert	1	1,15 (0,85 – 1,56)	0,90 (0,73 – 1,10)
ARNm HPV-HR			
APTIMA	3	0,69 (0,52 – 0,92)	0,97 (0,92 – 1,02)

*Les valeurs relatives ont été calculées à l'aide d'un modèle bivarié pour les logits de sensibilité et de spécificité. * ratio statistiquement différent de 1.*

Dispositifs d'auto-prélèvement

La sensibilité poolée des tests AS-HPV-HR était inférieure, de 14 à 16 % sur des APV, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens, pour toutes les catégories de dispositifs d'auto-prélèvements (tableau 12). La sensibilité poolée des tests PCR-HPV-HR validés était similaire sur des APV et sur des échantillons prélevés par des cliniciens (l'IC de 95 % pour le ratio incluant 1), pour toutes les catégories de dispositifs d'APV.

De manière générale, le test HPV-HR était moins spécifique sur des APV, sauf lorsque le test utilisé était le test HC2 sur un APV recueilli à l'aide d'un tampon (n = 1) ou lorsque le test était une PCR sur un APV recueilli à l'aide d'un dispositif de lavage vaginal (n = 2).

Tableau 12. Variation des sensibilités et spécificités poolées relatives (IC à 95 %) du test de dépistage HPV-HR sur des auto-prélèvements, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens pour détecter les CIN 2+, selon la catégorie de dispositif d'auto-prélèvement utilisé. Source : Arbyn *et al.*, 2018 (165).

Dispositif d'auto-prélèvement	Nombre d'études	Sensibilité relative	Spécificité relative
Test AS-HPV-HR			
Brosse	12	0,84 (0,78 – 0,90)*	0,93 (0,91 – 0,96)*
Écouvillon	7	0,85 (0,78 – 0,91)*	0,93 (0,90 – 0,95)*
Dispositif de lavage	2	0,84 (0,69 – 1,04)	0,74 (0,55 – 0,98)*
Tampon	1	0,86 (0,78 – 0,96)*	1,02 (1,00 – 1,03)
Test PCR-HPV-HR validé			
Brosse	9	0,98 (0,95 – 1,02)	0,94 (0,91 – 0,98)*
Écouvillon	4	0,98 (0,93 – 1,03)	0,93 (0,89 – 0,98)*
Dispositif de lavage	2	0,95 (0,87 – 1,04)	1,09 (0,91 – 1,30)
Tampon	0	–	–

*Les valeurs relatives ont été calculées à l'aide d'un modèle bivarié en séparant les études utilisant un test AS-HPV-HR et celles utilisant un test PCR-hr validé. * ratio statistiquement différent de 1.*

La performance diagnostique relative des tests de dépistage HPV-HR sur des APV, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens, stratifiés par dispositif d'échantillonnage individuel, est détaillée dans le document annexé. La sensibilité pour la détection des CIN 2+ était toujours plus faible sur des APV que sur des échantillons prélevés par des cliniciens lorsque le test HPV-HR était un test fondé sur la méthodologie d'AS. Cette diminution de sensibilité était statistiquement significative pour les dispositifs d'APV Conical Brush, auto-prélèvement POI/NIH, Evalyn-Brush, écouvillon Dacron, et le tampon. La spécificité sur les APV était significativement plus faible lorsque ceux-ci étaient prélevés avec une Cytobrush, une brosse conique ou un tampon. La spécificité était meilleure lorsque l'échantillon était prélevé à l'aide d'une brosse Evalyn.

Les sensibilités et spécificités relatives n'étaient jamais différentes de 1 lorsque le test HPV de dépistage était un test par PCR, validé.

Milieux de conservation

Pour les différentes catégories de conservation/transport, la sensibilité du test HPV-HR était plus faible sur les auto-prélèvements que sur des échantillons prélevés par des cliniciens lorsque le test HPV-HR était fondé sur la méthode d'AS et similaire lorsque le test HPV était un test par PCR validée (tableau 13). La spécificité relative était généralement inférieure à l'unité, sauf lorsqu'une PCR était utilisée sur un échantillon sec.

Tableau 13. Variation des sensibilités et spécificités poolées relatives (IC à 95 %) du test de dépistage du HPV-HR sur des auto-prélèvements, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens pour détecter les CIN 2+, selon le milieu de conservation/transport utilisé. Source : Arbyn et al., 2018 (165).

Milieu de conservation/transport	Nombre d'études	Sensibilité relative	Spécificité relative
Milieu de conservation/transport, tests AS-HPV-HR			
Milieus de conservation cellulaire	3	0,84 (0,78 – 0,90)*	0,93 (0,91 – 0,96)*
Milieus virologique	16	0,86 (0,81 – 0,91)*	0,95 (0,92 – 0,98)*
Échantillon sec	0	–	–
Autres milieux	1	0,90 (0,71 – 1,13)	0,92 (0,71 – 1,21)
Milieu de conservation/transport, PCR HPV-HR validé			
Milieus de conservation cellulaire	4	1,00 (0,96 – 1,04)	0,92 (0,88 – 0,97)*
Milieus virologique	3	0,97 (0,91 – 1,04)	0,94 (0,89 – 0,99)*
Échantillon sec	7	0,96 (0,90 – 1,02)	1,01 (0,94 – 1,10)
Autres milieux	1	0,95 (0,80 – 1,13)	1,05 (0,69 – 1,58)

AS = amplification de signal

Les valeurs relatives ont été calculées à l'aide d'un modèle bivarié en séparant les études utilisant un test AS-HPV-HR et celles utilisant un test PCR-HPV-HR validé. * ratio statistiquement différent de 1.

La performance diagnostique relative des tests de dépistage HPV-HR sur des APV, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens, stratifiés par milieu de conservation/transport individuel, est détaillée dans le document annexé. Pour la plupart des milieux, le test HPV-HR de dépistage était moins sensible sur des APV que sur des échantillons prélevés par des cliniciens lorsque le test HPV-HR était un test fondé sur la méthodologie d'AS que lorsqu'il s'agissait d'un test par PCR, validé.

La performance diagnostique relative des tests de dépistage HPV-HR sur des auto-prélèvements, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens, stratifiés par milieu de conservation/transport individuel (par nom de spécialité et fabricant), est détaillée dans le matériel complémentaire à la publication (165).

Influence de l'âge sur les performances diagnostiques du dépistage par test HPV-HR sur des APV

Toutes les études incluses dans la méta-analyse sur les performances diagnostiques du test HPV-HR sur APV ont été examinées en vue d'extraire des données sur les performances stratifiées par groupes d'âge. Plusieurs études fournissaient des données sur les taux de positivité du test HPV sur des APV et sur échantillons prélevés par des cliniciens pour des groupes d'âge spécifiques. Cependant, seule une étude a fourni des données de performance diagnostique par âge (167). Cette étude a documenté les performances diagnostiques dans les groupes d'âge 20 à 29 ans et 30 ans et plus, mais seulement pour la détec-

tion des lésions de bas grade et plus sévères (CIN 1+). Les résultats sont présentés dans la publication (165).

Trop peu de données étaient disponibles pour conclure sur les variations des performances absolues ou relatives du test HPV-HR réalisé sur APV en fonction de l'âge.

Influence de la qualité des études sur les résultats de la méta-analyse

Aucune tendance importante dans la relation entre les performances diagnostiques et la qualité des études (items QUADAS) n'a pu être mise en évidence (voir document annexé). Cependant, dans les études de dépistage, dans lesquelles les biais de vérification partielle ont été évités, la spécificité du test de dépistage du HPV-HR fondé sur l'AS dans les auto-prélèvements était significativement plus faible (83 %) que dans les études où les biais de vérification n'ont pas pu être évités ou celles où cette information était incertaine (87 % ; $p = 0,03$).

Conclusion

Cette mise à jour a permis d'inclure 22 études en plus des 34 études incluses dans la méta-analyse précédente comparant la performance diagnostique du test HPV-HR sur un auto-prélèvement et sur un échantillon prélevé par un clinicien.

Cette méta-analyse a montré que le dépistage du HPV-HR avec un test validé fondé sur la méthode de PCR était aussi sensible pour la détection des CIN 2+ et des CIN 3+ et légèrement moins spécifique sur des APV comparativement aux échantillons prélevés par des cliniciens. En revanche, les tests *Hybrid capture 2* et *Cervista*, deux tests reposant sur le principe d'AS de l'ADN des HPV-HR, présentaient une sensibilité plus faible pour détecter les CIN 2+ et les CIN 3+ et étaient moins spécifiques pour l'exclusion des CIN 2+ lorsqu'ils étaient appliqués sur des APV. Le test d'ARNm APTIMA et le test ADN HPV-HR *careHPV* étaient moins sensibles mais aussi spécifiques sur les APV que sur des échantillons prélevés par des cliniciens. Aucun impact significatif des dispositifs d'auto-prélèvement ou des milieux de conservation/transport n'a pu être démontré.

La méta-analyse a confirmé le fait que les estimations de performance relative du test de dépistage du HPV-HR sur des APV, comparativement à des échantillons prélevés par des cliniciens étaient des estimations robustes qui variaient peu selon le contexte clinique.

- Différents types de tests (ADN PCR, amplification du signal de l'ADN, détection de l'ARN messenger), de dispositifs d'APV (brosse, écouvillon, dispositif de lavage, tampon) et milieux de conservation/transport (milieu de conservation cellulaire, milieu virologique, échantillon sec) ont été utilisés sur des auto-prélèvements (APV).
- Le dépistage primaire par test HPV avec un test validé fondé sur la méthode de PCR est aussi sensible pour la détection des CIN 2+ et CIN 3+ et légèrement moins spécifique sur des (APV), comparativement aux échantillons cervicaux, prélevés par des cliniciens.
- En revanche, les autres tests de détection des HPV-HR présentent de moins bonnes performances diagnostiques lorsqu'ils sont appliqués sur des APV. Les tests fondés sur l'amplification du signal de l'ADN étaient moins spécifiques lorsqu'ils étaient appliqués sur des APV que sur des échantillons prélevés par des cliniciens.
- Aucun impact significatif des dispositifs d'auto-prélèvement ou des milieux de conservation/transport n'a pu être démontré sur les performances diagnostiques.

6.2.2 Efficacité pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées

► Objectifs

L'objectif principal de la deuxième méta-analyse était d'évaluer la capacité des APV à atteindre les femmes insuffisamment dépistées, c'est-à-dire les femmes jamais dépistées ou trop peu souvent au regard des recommandations. L'objectif secondaire était de comparer chez les femmes dépistées sur APV et chez celles dépistées sur un échantillon prélevé par un clinicien : la qualité du prélèvement, le taux de positivité, le taux de suivi des résultats anormaux, la valeur prédictive positive (VPP), la proportion de CIN 2+ et de CIN 3+ détectées.

► Recherche documentaire et sélection des études

La revue systématique de la littérature a été effectuée à partir de l'interrogation des trois bases bibliographiques *Pubmed-Medline*, *Embase* et *Cochrane Library*, pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 15 avril 2018. La formulation des questions cliniques, les critères PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*) et les termes utilisés pour la recherche documentaire sont détaillés dans la publication (165).

Les études éligibles étaient les ECR incluant des femmes jamais ou sous-dépistées ou des femmes n'ayant pas répondu à une invitation pour un dépistage conventionnel (*i.e.* prélèvement par un clinicien). Dans le bras APV, les femmes étaient invitées à réaliser un APV pour test HPV-HR ; dans le bras contrôle, les femmes étaient invitées à se faire dépister à partir d'un échantillon prélevé par un clinicien, soit par examen cytologique, soit par test HPV-HR. La participation au dépistage (le fait de réaliser ou non un dépistage) devait être documentée dans les deux bras et au minimum 400 femmes devaient être incluses dans l'étude. Diverses méthodes d'invitation étaient acceptées : courrier, porte-à-porte, action de proximité (*community counselling*) (voir la description des méthodes d'invitation). L'éligibilité des études était vérifiée par plusieurs investigateurs. La qualité des études a été évaluée avec l'instrument développé par la *Cochrane Collaboration* pour évaluer le risque de biais des études randomisées (168).

► Analyse statistique

Des analyses per protocole (PP) et en intention de traiter (ITT) ont été réalisées. Dans les analyses PP, seules les femmes du bras « APV » ayant effectué un APV ont été prises en compte. Dans les analyses en ITT, qui reflètent davantage l'effet de l'APV en vie réelle, les femmes du bras « APV » qui se sont vues proposer un APV mais ont choisi de faire un dépistage conventionnel ont également été prises en compte.

Pour l'analyse des stratégies de remise de kits d'APV, les groupes suivants ont été définis : envoi du kit d'APV par courrier à toutes les femmes, « *opt-in* », campagne/action communautaire et porte-à-porte. Concernant l'envoi par courrier, un kit était envoyé directement à l'adresse de la femme afin qu'elle puisse réaliser l'APV et le renvoyer par la poste ou le déposer en personne dans une clinique locale. La participation en « *opt-in* » offrait à la femme la possibilité de réaliser un APV, mais nécessitait l'étape supplémentaire consistant à demander elle-même un kit. Les campagnes/actions communautaires comprenaient des actions de terrain et de sensibilisation par les médias. Dans l'approche de porte-à-porte, des agents de santé communautaires remettaient des kits au domicile ou sur le lieu de travail des femmes. Compte tenu des différences intrinsèques de ces différentes stratégies, les taux de participation poolés ont été calculés séparément pour chacun des groupes de stratégies.

Un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour estimer les ratios et différences de proportions. L'influence des caractéristiques des études sur la mesure de résultat a été estimée par méta-régression.

Les méthodes statistiques sont détaillées dans la publication (165).

► Résultats de la revue systématique et de la méta-analyse

Études sélectionnées

Au total, 25 études ont été incluses dans la méta-analyse, dont neuf identifiées pour la période du 16 février 2015 au 15 avril 2018.

Trois des études sélectionnées (169-171) sont des études françaises.

Le diagramme de flux PRISMA, les caractéristiques des études sélectionnées, ainsi que l'évaluation de leur qualité, sont présentés dans la publication (165).

Participation dans les bras auto-prélèvement (APV) et contrôle

Le taux de participation variait de manière significative selon la stratégie d'invitation au dépistage, tant dans les bras APV que dans les bras contrôle (p pour l'hétérogénéité entre les groupes $< 0,001$). Par conséquent, l'analyse a été faite séparément par stratégie d'invitation.

Participation dans le bras auto-prélèvement (APV)

La proportion de femmes du groupe APV ayant eu un test de dépistage HPV-HR lorsque le kit était envoyé à domicile variait de 6,4 % à 34,0 % dans l'analyse en ITT avec une moyenne poolée de 19,2 % (IC 95 % : 15,7 – 23,0 %) (tableau 14) (voir détails dans la publication (165)).

Le taux de participation poolé était de 7,8 % (IC 95 % : 5,2 – 10,9 %) lorsque les femmes devaient demander à recevoir un kit d'APV (« *opt-in* »), 15,6 % (IC 95 % : 12,4 – 19,5 %) lorsque les femmes étaient informées par le biais de campagnes/actions communautaires, 19,2 % (IC 95 % : 15,7-23,0) lorsque le kit était envoyé à toutes les femmes et 94,2 % (IC 95 % : 80,2 – 100 %) lorsque les kits d'APV étaient remis directement aux femmes par des agents de santé communautaire lors de visites à domicile ou sur leur lieu de travail. Cependant, dans les analyses en ITT du bras APV, le taux de participation poolé était plus élevé que dans les analyses en *per protocol* pour la stratégie « *opt-in* » (17,7 (IC 95 % : 12,3 – 23,9) *versus* 7,8 (IC 95 % : 5,2 – 10,9)), ainsi que lorsque le kit était envoyé à toutes les femmes (24,8 (IC 95 % : 21,6 – 28,1) *versus* 19,2 (IC 95 % : 15,7 – 23,0)). Dans les analyses en ITT du bras APV, le taux de participation poolé était de 17,7 % (IC 95 % : 12,3 – 23,9 %) si les femmes devaient demander leur kit d'APV (« *opt-in* ») et de 94,6 % (IC 95 % : 83,0 – 99,9 %) dans la stratégie de porte-à-porte. Il est à noter que les études avec une distribution des kits par la méthode du porte-à-porte ont été réalisées au Mexique, en Argentine, en Ouganda et dans des communautés inuit du nord du Canada ; ces contextes ne sont pas nécessairement transposables à la France.

Tableau 14. Participation absolue dans le bras APV et dans le bras contrôle, participation relative et différence de participation dans le bras APV par rapport au bras contrôle, par scénario d'invitation. Source : Arbyn *et al.*, 2018 (165).

Stratégie d'invitation	Nombre d'études/bras	Participation absolue		Participation relative % (IC 95 %)	Différence de participation % (IC 95 %)
		APV % (IC 95 %)	Contrôle % (IC 95 %)		
Per protocole					
Envoi du kit d'APV à toutes les femmes	19/21†	19,2 (15,7-23,0)	11,5 (8,3-15,1)	1,87 (1,43-2,44)	7,3 (4,1-10,6)
<i>Opt-in</i>	6/8†	7,8 (5,2-10,9)	13,4 (10,2-16,9)	0,73 (0,51-1,04)	-5,1 (-10,0 à -0,2)
Campagne communautaire	1	15,6 (12,4-19,5)	6,0 (4,2-8,7)	2,58 (1,67-3,99)	9,5 (5,4-13,7)
Porte à porte	4	94,2 (80,2-100)	53,3 (10,5-93,2)	1,99 (0,68-5,85)	39,7 (4,0-75,4)
Intention de traiter					
Envoi du kit d'APV à toutes les femmes	19/21†	24,8 (21,6-28,1)	11,5 (8,3-15,1)	2,33 (1,86-2,91)	12,8 (10,4-15,1)
<i>Opt-in</i>	6/8†	17,7 (12,3-23,9)	13,4 (10,2-16,9)	1,22 (0,93-1,61)	3,3 (-0,7 à 7,3)
Campagne communautaire	1	15,6 (12,4-19,5)	6,0 (4,2-8,7)	2,58 (1,67-3,99)	9,5 (5,4-13,7)
Porte-à-porte	4	94,6 (83,0-99,9)	53,3 (10,5-93,2)	2,01 (0,66-6,15)	40,5 (3,0-78,0)

† Certaines études avaient plus d'un bras contrôle (voir détails dans le document annexé).

Participation dans le bras contrôle

Dans le bras contrôle, le pourcentage de femmes ayant participé était de 11,5 % (IC 95 % : 8,3 – 15,1 %) avec la stratégie d'envoi de courrier à toutes les femmes, de 13,4 % (IC 95 % : 10,5 – 16,9 %) avec la stratégie « *opt-in* », de 6,0 % (IC 95 % : 4,2 – 8,7 %) avec la stratégie de campagnes communautaires et 53,3 % (IC 95 % : 10,5 – 83,2 %) avec la stratégie de porte-à-porte. Par défaut, les taux de participation dans le groupe contrôle étaient les mêmes dans l'analyse en ITT.

Différence de participation entre le bras APV et le bras contrôle

Analyse per protocole

Dans l'analyse PP de la stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes, la différence de participation globale était de 7 % (IC 95 % : 4 – 11 %, I₂ = 99 %) (tableau 14). La différence entre les taux de participation était presque toujours positive. Dans une étude, cependant, la différence était significativement inférieure à zéro (- 9 %, IC 95 % : - 11 à - 7 %) (172). Dans la stratégie « *opt-in* », la différence était négative dans plusieurs études et était également inférieure à zéro dans l'estimation poolée des essais (- 5 %, IC 95 % : - 10 à - 0,2 %). Dans la stratégie de campagnes communautaires, la différence de participation était de 10 % (IC 95 % : 5 – 14 %), tandis que dans la stratégie de porte-à-porte, la différence était de 40 % (IC 95 % : 4 – 75 %, quatre études, fourchette allant de 11 à 61 %, I₂ = 99,9 %).

Analyse en intention de traiter

Dans l'analyse en ITT de la stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes, la différence de participation globale était de 13 % (IC 95 % : 10 – 15 %, I₂ = 97 %, fourchette de 5 à 30 %), alors que dans la stratégie « *opt-in* », la différence n'était pas significativement différente de zéro (PD = 3,3 % [IC 95 % - 0,7 à 7,3 %]). Pour les autres stratégies, les analyses en ITT ont montré des différences de participation similaires à celles des analyses PP.

Participation relative du bras APV par rapport au bras contrôle

La comparaison des taux de participation exprimée en taux relatifs est présentée dans le tableau 14 et détaillée dans le document annexé. En moyenne, la participation était 1,87 fois (IC 95 % : 1,43 – 2,44) et 2,33 fois (IC 95 % : 1,86 – 2,91) plus élevée dans le bras APV que dans le bras contrôle des essais évaluant la stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes, dans les analyses PP et en ITT, respectivement. Dans l'analyse PP des essais avec la stratégie « *opt-in* », la participation globale était plus faible dans le bras APV que dans le bras contrôle, bien que de manière non significative (ratio : 0,73, IC 95 % : 0,51 – 1,04), alors que dans l'analyse en ITT, la participation relative globale ne différait pas significativement de 1 (ratio : 1,22, IC 95 % : 0,93 – 1,61). La participation était en moyenne deux fois plus élevée, voire plus, dans le bras APV que dans les bras contrôle pour les stratégies de campagnes communautaires ou de visites à domicile.

Analyse de sensibilité

Des taux de participation faibles ont été observés dans les bras APV d'un essai dans lequel seules les jeunes femmes de 20 à 29 ans avaient été invitées pour la première fois à un dépistage du CCU (172). L'exclusion de cet essai a donné des résultats légèrement plus favorables pour l'APV pour la stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes, mais nettement plus favorables pour la stratégie « *opt-in* » (tableau 15).

Tableau 15. Analyse de sensibilité après exclusion de l'étude de Kitchener *et al.*, 2018 (172)

Stratégie d'invitation	Nombre d'études/bras	Participation absolue		Participation relative % (IC 95 %)	Différence de participation % (IC 95 %)
		APV % (IC 95 %)	Contrôle % (IC 95 %)		
Per protocole					
Envoi courrier à toutes les femmes	18/20†	20,0 (16,4-23,8)	11,3 (8,0-15,0)	1,87 (1,43-2,44)	8,1 (5,1-11,1)
<i>Opt-in</i>	5/7†	9,6 (6,1-11,3)	13,0 (9,7-16,8)	0,73 (0,51-1,04)	-3,9 (-8,1 to 0,4)
Intention de traiter					
Envoi courrier à toutes les femmes	18/20†	25,0 (21,7-28,4)	11,3 (8,0-15,0)	2,33 (1,86-2,91)	12,9 (10,6-15,2)
<i>Opt-in</i>	5/7†	18,0 (11,7-25,3)	13,0 (9,7-16,8)	1,22 (0,93-1,61)	3,3 (-0,7-7,3)

† Certaines études avaient plus d'un bras contrôle (voir détails dans le document annexé).

Qualité des échantillons

Seize des essais ont rapporté la qualité des APV. En moyenne, 0,7 % des APV (IC 95 % : 0,4 – 1,0 %, fourchette allant de 0,0 à 2,7 %, I2 < 0,001) étaient inadéquats pour réaliser le test (tableau 16).

Tableau 16. Échantillons non satisfaisants, taux de positivité du test, compliance au suivi chez les femmes ayant un test de dépistage positif et taux de détection des CIN 2+ : proportion absolue dans le bras APV et comparaisons entre le bras APV et le bras contrôle. Source : Arbyn et al., 2018 (165).

Paramètre	N°	Proportion absolue APV (95 % IC)	N°	Proportion relative (95 % IC)	Différence de proportions (95 % IC)
Échantillons inadéquats	16	0,7% (0,4-1,0%)	-	-	-
Positivité du test†	21	11,0% (9,7-12,3%)	-	-	-
Compliance au suivi	20	80,7% (67,1-91,5%)	11	0,91 (0,80-1,05)	-4,8% (-13,1-3,5%)
CIN 2+/1000 invitées *‡	18	2,6‰ (1,4-4,1‰)	14	2,28 (1,44-3,61)	1,6‰ (0,1-3,1‰)
CIN 2+/1000 dépistées**	18	9,8‰ (7,1-13,0‰)	14	1,13 (0,63-2,04)	2,9‰ (-1,7 to 7,5‰)

N° nombre d'études ; † positivité du test HPV-HR dans le bras APV (*per* protocole).

* Dépend de la participation, de la compliance au suivi, de la prévalence des CIN 2+ parmi les participantes et de la sensibilité des tests (dépistage et suivi).

** Dépend de la compliance au suivi, de la prévalence des CIN 2+ parmi les participantes et de la sensibilité des tests (dépistage et suivi).

Positivité du test HPV-HR

La positivité du test HPV-HR variait entre 6,0 % et 29,4 % (voir détails dans le document annexé). Le taux de positivité moyen était de 11,0 % (IC 95 % : 9,7 – 12,3). Cependant, une grande hétérogénéité a été observée entre les études ($p < 0,01$ et $I^2 = 92$ %).

Compliance au suivi

Dans les 20 essais dans lesquels la compliance au suivi chez les femmes avec un test HPV-HR positif sur un APV était rapportée, en moyenne 80,6 % des femmes (IC 95 % : 67,0 – 91,5 %) avaient eu un examen de suivi. Ce taux variait selon le schéma de triage appliqué dans les études et variait de 41 % à 100 %. Dans les 11 essais dans lesquels la compliance était rapportée pour les deux bras, la compliance au suivi était plus faible chez les femmes ayant un test HPV-HR positif sur APV que chez celles des bras contrôle dont le dépistage était positif²⁰ mais la différence n'était pas statistiquement significative (différence de taux : - 4,8 %, IC 95 % : - 13,1 à 3,5 %; taux relatif : 0,91, IC 95 % : 0,80 à 1,05, tableau 16).

Détection des CIN 2+

Le taux de détection des CIN 2+ dans les bras APV variait entre 0 et 11 pour 1 000 femmes invitées. En moyenne, le taux de détection était de 2,28 fois (IC 95 % : 1,44 – 3,61 ; fourchette 0,17 – 6,17; $I^2 = 41,4$ %) plus élevé dans le bras APV que dans le bras contrôle (tableau 16).

Le taux de détection pour 1 000 femmes dépistées variait entre 0 et 35. En moyenne, la détection de CIN 2+ par nombre de femmes dépistées était similaire dans les deux bras des essais (taux relatif : 1,13, IC 95 % : 0,63 – 2,04, fourchette 0,05 – 4,31, $I^2 = 64,8$ %).

Influence des co-variables

Différentes catégories de populations cibles ont été incluses dans les essais (voir détails dans le document annexé). Les femmes ne répondant jamais aux invitations au dépistage pouvaient être distinguées des autres non répondantes. Une méta-régression appliquée aux études avec une stratégie d'envoi par courrier à toutes les femmes n'a pas révélé de différence dans la participation relative entre les deux catégories de population (ratio de partici-

²⁰ Les femmes du bras contrôle ayant un dépistage positif avaient, soit une cytologie anormale, soit un test HPV-hr positif, selon l'étude.

pation relative de 0,92 (IC 95 % : 0,46 – 1,82, $p = 0,81$). La différence entre les populations cibles rurales et urbaines n'était pas significative ($p = 0,74$).

La stratification par âge, fondée sur les données de huit études (voir détail dans le document annexé), n'a pas montré de différence significative entre les groupes d'âge (méta-régression : $p > 0,55$). La participation relative (APV *versus* contrôle) augmentait légèrement avec l'âge (mais de manière non significative) du groupe d'âge 20-29 ans au groupe d'âge 30-39 ans, puis diminuait légèrement pour devenir stable pour les groupes plus âgés.

► Discussion

L'envoi direct de kits d'APV est une stratégie efficace pour améliorer la couverture du dépistage. Cependant, l'envoi de courriers personnalisés accompagnés de kit d'APV pourrait être difficilement applicable dans certaines situations (femmes sans domicile stable ou en habitat mobile ou précaire, Guyane, Mayotte...). Dans ces situations, d'autres modalités de remise de kits (action de proximité/campagne, visite à domicile par des travailleurs sociaux) pourraient être plus appropriées et devraient être évaluées.

Étant donné qu'une cytologie réflexe de triage ne peut se faire sur un prélèvement vaginal en raison des mauvaises performances diagnostiques de la cytologie sur prélèvement vaginal, une visite chez un clinicien pour un prélèvement cervical est nécessaire pour qu'une cytologie de triage puisse être réalisée en cas de test HPV positif sur APV. Le gain en termes de couverture du dépistage apporté par les APV pourrait être partiellement compromis par une faible compliance au suivi des femmes ayant un test HPV positif sur APV. Il reste à déterminer si le taux élevé de compliance au suivi (80 % globalement) observé dans les essais pourront être reproduits en routine dans les programmes de dépistage organisé. Développer un test de triage moléculaire pouvant être réalisé en réflexe sur un prélèvement vaginal constitue un enjeu de recherche prioritaire. La méthylation de certains gènes viraux ou humains impliqués dans la carcinogénèse est une technique prometteuse qui pourrait être appliquée sur des auto-prélèvements, mais qui nécessite des études de validation supplémentaires (173, 174)

- L'envoi direct de kits d'APV est plus efficace pour atteindre les femmes qui ne participent pas régulièrement au programme de dépistage ou qui appartiennent à des groupes de population sous-dépistés, comparativement à l'envoi de lettres d'invitation ou de rappel pour un prélèvement par un clinicien. La taille de l'effet est cependant très variable parmi les essais inclus.
- Les stratégies d'invitation au dépistage, dans lesquelles les femmes devaient demander un kit d'APV (*opt-in*), ne sont pas plus efficaces que les lettres d'invitation. Toutefois, certaines études de cohortes non incluses dans la méta-analyse ont montré que des stratégies *opt-in* pouvaient donner de bons résultats en pratique.
- Les études dans lesquelles les kits d'APV sont fournis directement aux femmes lors de visite à domicile montrent une très grande efficacité pour atteindre les populations sous-dépistées. Ces études ont cependant été conduites dans des contextes très particuliers, dont la transposabilité à la population française est probablement limitée.
- L'envoi de kits d'APV ou de courriers personnalisés accompagnés de kit d'APV pourraient être difficilement applicables dans certaines situations (femmes sans domicile stable ou en habitat mobile ou précaire, femmes vivant en Guyane, à Mayotte, etc.). Dans ces situations, d'autres modalités de remise de kits (action de proximité/campagne, visite à domicile par des travailleurs sociaux) pourraient être plus appropriées et devraient être évaluées.
- La proportion d'échantillons inadéquats pour un test HPV-HR est faible parmi les APV.
- La détection des lésions CIN 2+ parmi les femmes invitées est plus élevée dans les bras APV des essais contrôlés randomisés avec une stratégie d'envoi par courrier à

toutes les femmes que dans les bras contrôle, alors que la détection des lésions CIN 2+ parmi les femmes dépistées est similaire dans les deux bras.

- Le gain en termes de couverture du dépistage apporté par les APV pourrait être partiellement compromis par une faible compliance au suivi des femmes ayant un test HPV positif sur APV.
- Il reste à déterminer si le taux élevé de compliance au suivi en cas de test HPV positif sur APV observé dans les essais pourra être reproduit en routine dans les programmes de dépistage organisé.

6.3 Performances diagnostiques du test HPV-HR sur prélèvement urinaire

Le test HPV-HR peut être réalisé sur des urines (67, 175). Le recueil d'urine peut être plus acceptable du point de vue social et culturel ou plus confortable pour certaines femmes qui hésitent à effectuer un APV. L'urine peut être recueillie par les femmes lors de consultations médicales ou de visites dans des cliniques mais les dispositifs de collecte d'urine peuvent également être envoyés à l'adresse des femmes. Une méta-analyse, publiée en 2014, a évalué les performances analytiques du test HPV sur des échantillons d'urine, mais elle n'a pas évalué ses performances diagnostiques pour la détection des lésions précancéreuses (176).

Une méta-analyse a été réalisée par Monsieur Arbyn, Sciensano, 2019 (annexe 6) pour évaluer les performances diagnostiques du test HPV-HR réalisé pour la détection des CIN 2+ et des CIN 3+ sur des prélèvements urinaires.

6.3.1 Méthodologie

Les questions cliniques auxquelles la méta-analyse a tenté de répondre étaient : (i) le test HPV-HR réalisé sur des prélèvements urinaires est-il aussi sensible et aussi spécifique que le test HPV-HR réalisé sur des prélèvements cervicaux effectués par des cliniciens ? (ii) dans quelle mesure les performances diagnostiques du test HPV-HR sur prélèvement urinaire sont-elles influencées par le test HPV-HR, par la méthode de collecte des urines et par le milieu de transport utilisés ?

La revue systématique de la littérature a été effectuée au 15 avril 2018 à partir de l'interrogation de trois bases bibliographiques : *Pubmed-Medline*, *Embase* et *Cochrane Library*. La formulation des questions cliniques, les critères PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*) de sélection des études et les termes utilisés pour la recherche documentaire sont détaillés dans le document annexé.

Les études éligibles étaient :

- des études transversales de performance diagnostique dans lesquelles toutes les femmes incluses avaient chacune deux prélèvements (un échantillon urinaire et un prélèvement cervical réalisé par un clinicien), tous deux testés avec le même test HPV-HR (ADN ou ARN) ;
- des essais contrôlés randomisés (ECR) avec un bras « prélèvement urinaire » et un bras « prélèvement par un clinicien », le test HPV-HR (ADN ou ARN) utilisé étant le même dans les deux bras.

La qualité des études a été évaluée avec l'instrument QUADAS-2 (71).

Les analyses statistiques ont été décrites dans la méta-analyse comparant les performances du test HPV-HR sur des auto-prélèvements vaginaux et sur des prélèvements cervicaux réalisés par des cliniciens (165). En résumé, des indicateurs poolés de performances absolue et relative ont été calculés par méta-analyse.

6.3.2 Résultats

► Études sélectionnées

Au total, sept études (177-183) ont été jugées pertinentes et conformes aux critères PICOS. Une étude a été réalisée chez des femmes dépistées (178) et les six autres chez des femmes suivies pour anomalies cervicales. Le test HPV-HR utilisé était un test de détection de l'ADN dans toutes les études, sauf une qui a utilisé un test de détection de l'ARN messager (test APTIMA) (181). Dans toutes les études, excepté l'une d'elles (178), le premier jet d'urine était recueilli et deux études (180, 183) ont utilisé Colli-Pee, un dispositif permettant de recueillir les premiers 20 ml d'urine. Les caractéristiques des études sont détaillées dans le document annexé, y compris la description des populations d'étude, les tests HPV-HR utilisés et les méthodes de recueil des urines.

► Performance diagnostique du test HPV-HR sur des échantillons urinaires

La sensibilité du test HPV-HR pour la détection des CIN 2+ était globalement plus faible sur des urines que sur des prélèvements cervicaux (ratio de sensibilité : 0,83 ; IC 95 % : 0,71 – 0,97). Le test APTIMA présentait une sensibilité relative particulièrement basse (ratio : 0,45 ; 0,35 – 0,59). Après exclusion de l'étude utilisant le test de détection de l'ARN messager APTIMA, la sensibilité poolée relative était de 88,7 % (79,0 – 99,6 %). La restriction de l'analyse aux études ayant utilisé le dispositif Colli-Pee pour recueillir les urines aboutissait à une estimation de la sensibilité relative poolée de 0,95 (0,89 – 1,00). La sensibilité relative pour la détection des CIN 3+ était de 0,89 (0,79 – 1,00), légèrement plus élevée que pour la détection des CIN 2+. Aucune estimation n'était disponible pour le test APTIMA. La restriction aux études ayant utilisé le dispositif Colli-Pee a conduit à une sensibilité relative de 0,96 (IC 95 % : 0,89 – 1,03).

La spécificité relative du test HPV-HR sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux pour exclure les CIN 2+ était de 1,05 (1,03 - 1,06). La spécificité relative la plus élevée a été observée pour le test *ADN linear assay* (1,33) et APTIMA (1,26), mais les effectifs des études concernées étaient trop faibles pour atteindre une signification statistique. La spécificité relative poolée pour les trois études où Colli-Pee était utilisé était de 1,02 (0,84 – 1,24).

6.3.3 Discussion et conclusion

Très peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV-HR sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux. Dans ces études, le test HPV-HR sur des urines tendait à être moins sensible mais plus spécifique que le test HPV réalisé sur des prélèvements cervicaux. Cependant, la perte de sensibilité était réduite si on utilisait un dispositif spécial permettant de recueillir le premier jet urinaire. La sensibilité du test HPV-HR de détection de l'ARN messager (APTIMA) était nettement plus faible dans l'urine que dans un échantillon cervical. D'autres études seraient nécessaires pour documenter l'impact de la méthode de recueil des urines, le traitement des échantillons et le choix du test HPV-HR sur les performances diagnostiques.

Le test HPV est réalisable sur l'urine. Une procédure de collecte adéquate semblait influencer les performances analytiques et les performances diagnostiques. Il serait utile de réaliser une méta-analyse de données individuelles permettant d'établir une corrélation entre les performances analytiques et les performances diagnostiques. De même, il serait intéressant de vérifier si le test HPV sur des échantillons d'urine pourrait être rendu plus sensible en ajustant le seuil de positivité du test virologique avec une perte minimale de spécificité diagnostique.

- Très peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux.
- Le test HPV sur des urines tend à être moins sensible mais plus spécifique que le test sur échantillons cervicaux.
- La perte de sensibilité tend à être réduite avec l'utilisation d'un dispositif permettant de recueillir le 1^{er} jet urinaire.
- D'autres études sont nécessaires pour documenter l'impact de la méthode de recueil des urines, le traitement des échantillons et le choix du test HPV sur les performances diagnostiques.

7. Performances du dépistage primaire du CCU par double immuno-marquage p16/Ki67

Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour évaluer les performances des tests d'immuno-marquage p16 et p16/Ki67 comme test de dépistage primaire et de les comparer à celles de l'examen cytologique et du test HPV. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la collaboration entre la HAS et l'unité d'épidémiologie des cancers de l'Institut Scien-sano, Belgique. Le rapport est proposé en annexe 6.

7.1 Méthodologie

Les critères PICOS (= *Population, Intervention, Control action, Outcomes, Study*) de sélection des études et les termes utilisés pour la recherche documentaire sont détaillés dans le document annexé.

Le critère de jugement préférentiel pour évaluer la performance des tests était la réduction de l'incidence de la maladie (incidence cumulée des CIN 3 + ou cancer du col de l'utérus). En l'absence de résultats d'études longitudinales, les indicateurs de performance diagnostique ont été évalués. Les taux d'orientation en colposcopie et les taux de faux positifs ont également été définis *a priori* comme critère de jugement, s'ils s'avéraient être disponibles.

La recherche systématique de la littérature a été réalisée le 2 octobre 2018 dans trois bases de données bibliographiques : *Medline, Embase, Cochrane Library*. Par ailleurs, les articles faisant référence aux deux études précédemment incluses (184, 185) ont été identifiés à l'aide de Scopus. Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Une date limite a été fixée au 1^{er} janvier 2013. En effet, une méta-analyse avait été réalisée en 2014 sur la performance de différents biomarqueurs, y compris p16 et p16/Ki67.

Les études ont été incluses si un test d'immunocytochimie p16 ou p16/Ki67 était utilisé sur des échantillons cervicaux dans une population de femmes se faisant dépister. Le diagnostic devait être vérifié (par colposcopie-biopsie) pour au moins toutes les femmes dont le test était positif. Les études avec et sans test comparateur étaient éligibles. Les études devaient inclure au moins 1 000 femmes. Les études pour lesquelles le contexte clinique n'était pas clairement indiqué ont été exclues. L'éligibilité des études a été évaluée par deux personnes.

La qualité des études a été évaluée avec l'instrument QUADAS-2 (71).

Les indicateurs poolés de performances absolue et relative par rapport au test HPV-HR et à l'examen cytologique ont été calculés par méta-analyse.

7.2 Résultats

7.2.1 Études sélectionnées

Au total, trois études (184-186) ont été jugées pertinentes et conformes aux critères PICOS. Le diagramme de flux PRISMA (70) est fourni dans le document annexé.

Les trois études ont évalué la surexpression de la protéine p16 par un test ELISA anti-p16 (184) ou par un double immuno-marquage des protéines p16 et Ki-67 (185, 186). Les trois études ont fourni des résultats pour le test ADN HPV-HR ainsi que pour l'examen cytologique, comme comparateurs. Dans les trois études, la vérification du diagnostic a été réalisée sur toutes les participantes qui avaient au moins un des trois tests de dépistage positif et dans une des études, la vérification du diagnostic a également été réalisée sur un échantillon de femmes dont les trois tests étaient négatifs (184). Les caractéristiques des études, y compris la description de la population et les tests utilisés, sont détaillées dans le document annexé.

7.2 Performance diagnostique des tests p16 ou p16/Ki67 en dépistage primaire

Étant donné que la p16 n'a été évaluée que dans une seule étude (184), seules les études évaluant le double immuno-marquage p16/Ki67 (185, 186) ont pu être combinées par méta-analyse.

L'étude sur la p16 a utilisé différentes méthodologies (un test ELISA initial et une version améliorée de ce test développée au cours de l'étude) et différents seuils de positivité. Elle a montré que le dépistage avec la p16, utilisant une version améliorée du test initial au seuil de 8 pg/ml était plus sensible (ratio de sensibilité : 1,42 ; IC 95 % : 1,13 – 1,79) et plus spécifique (1,18 ; 1,14 – 1,23) que le test HPV-HR pour la détection des CIN 3+ (pas de données pour la détection des CIN 2+). Cependant, ce seuil a été défini *a posteriori*. Ces résultats ne sont fondés que sur une seule étude. Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de test disponible sur le marché.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 était moins sensible (ratio poolé : 0,86 ; IC 95 % : 0,75 – 0,99) mais plus spécifique (1,06 ; 1,05 – 1,06) que le test ADN HPV-HR pour la détection des CIN 2+. La perte de sensibilité était de 10 % pour une des études (185) et de 24 % pour l'autre (186). La performance diagnostique relative en comparaison du test HPV-HR, pour la détection des CIN 3+, n'a été étudiée que dans une de ces deux études. La sensibilité était inférieure (ratio : 0,85 ; IC 95 % : 0,55 – 1,31) et la spécificité légèrement supérieure (1,04 ; IC 95 % : 0,99 – 1,10) mais les intervalles de confiance incluaient 1.

En comparaison de la cytologie au seuil ASC-US, le double immuno-marquage p16/Ki67 était plus sensible pour la détection des CIN 2+ (ratio : 1,21 ; IC 95 % : 1,08 – 1,34) et des CIN 3+ (ratio : 1,16 ; IC 95 % : 1,02 – 1,33) et avait une spécificité similaire pour la détection des CIN 2+ ainsi que des CIN 3+ (ratio : 1,01 ; IC 95 % : 0,97 – 1,06).

7.3 Discussion et conclusion

Le dépistage par test p16 ELISA était plus sensible et plus spécifique que le dépistage par test ADN HPV-HR, mais ce résultat reposait sur une seule étude et sur des seuils de positivité du test définis *a posteriori*. Le test p16 ELISA n'est actuellement pas disponible sur le marché. Aucune recommandation ne peut être faite concernant son utilisation en dépistage primaire du CCU.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 était moins sensible mais plus spécifique que le test ADN HPV-HR. L'efficacité de ce test, mesurée en termes d'incidence cumulée des lésions précancéreuses CIN 3+ ou des cancers, dans des études longitudinales avec au moins 5 ans de suivi chez les femmes négatives pour le double immuno-marquage à la 1^{ère} vague de dépistage, n'a pas encore été démontrée. Cette incidence doit être comparable (ou inférieure) à celle observée chez des femmes dépistées par test HPV-HR (critère de sécurité). Pour que le double immuno-marquage p16/Ki67 puisse être considéré comme une option possible en dépistage primaire, de tels résultats longitudinaux doivent être disponibles.

Le dépistage par double immuno-marquage p16/Ki67 était plus sensible et également plus spécifique que le dépistage par cytologie au seuil ASC-US. Cependant, ce comparateur est peu pertinent puisqu'il a été démontré que le dépistage fondé sur le test HPV-HR était plus efficace que le dépistage fondé sur la cytologie (diminution de l'incidence du cancer invasif dans les ECR).

Il n'existe pas de données probantes à ce jour permettant de recommander un dépistage primaire par p16/Ki67 ou par p16.

8. Performances diagnostiques des différents tests et stratégies de triage²¹ des femmes ayant un test HPV de dépistage positif

Des méta-analyses ont montré que l'utilisation du test HPV (recherche d'ADN d'HPV à haut risque [HPV-HR]) comme modalité de dépistage primaire augmentait la sensibilité du dépistage des lésions précancéreuses, comparativement à l'examen cytologique (104, 134). Cette meilleure sensibilité s'accompagne cependant d'une diminution de la spécificité et de la valeur prédictive positive (VPP) du test de dépistage, ce qui peut entraîner des suivis et des prises en charge inutiles (sur-diagnostics et sur-traitements). Le triage des femmes avec un test HPV (ADN HPV-HR) positif constitue, dès lors, un enjeu important.

Dans le cadre de la collaboration entre la HAS et l'Institut Sciensano de Belgique, une méta-analyse a été menée sur l'évaluation des performances des principales stratégies de triage des femmes ayant un test de dépistage HPV positif. Le rapport complet est proposé en annexe 6.

Une analyse de l'influence de l'âge sur les performances des stratégies de triage a également été réalisée (document annexé). En effet, la prévalence des infections à HPV transitoires étant plus élevée chez les jeunes femmes (âgées de 30 ans ou moins) que chez les femmes plus âgées (187, 188), on s'attend à ce que, non seulement le test HPV-HR de dépistage, mais également les tests de triage, aient une valeur prédictive positive moins élevée chez les jeunes femmes.

8.1 Méthodologie

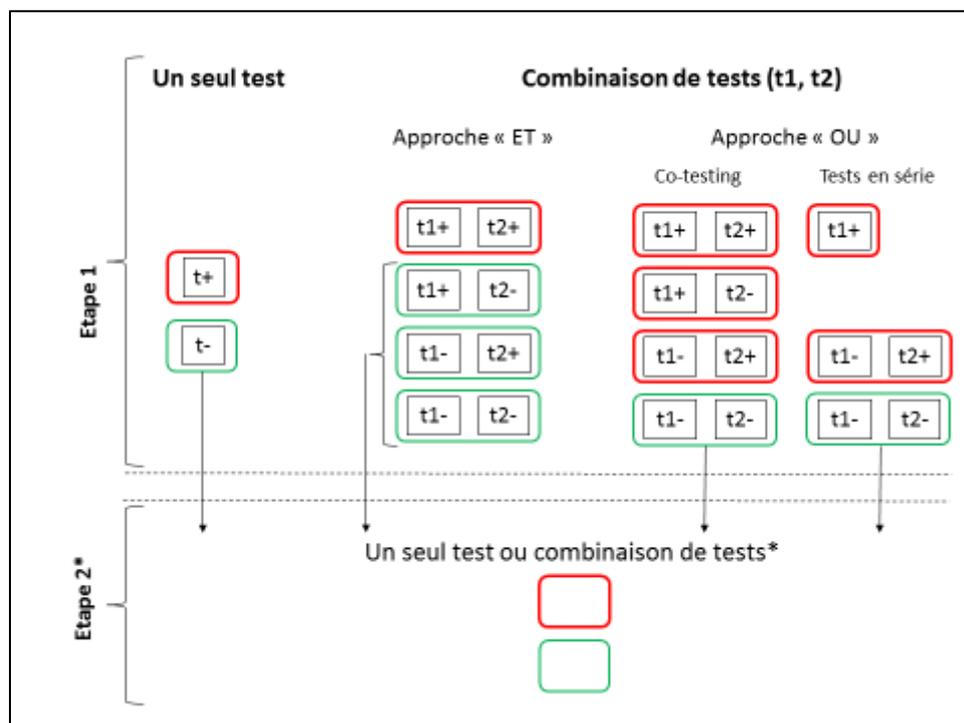
L'objectif de la méta-analyse réalisée était d'identifier le meilleur test ou la meilleure combinaison de tests permettant d'obtenir la sensibilité la plus élevée pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus avec le moins de colposcopies et de suivis inutiles possibles.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée à partir de l'interrogation de deux bases de données (*Medline* et *Embase*) jusqu'en janvier 2018. Les termes utilisés pour la recherche documentaire sont présentés dans le document annexé. Les études éligibles étaient les études transversales ou longitudinales incluant des femmes avec un test de dépistage HPV positif pour lesquelles une vérification de la présence ou de l'absence de lésion cervicale par colposcopie et biopsie ciblée a été effectuée. Le test de dépistage HPV pouvait avoir été réalisé sur un prélèvement par un clinicien ou sur un auto-prélèvement.

Les méthodes de triage pouvaient être des méthodes en un temps ou en deux temps (voir figure 13). Chaque temps (ou étape) du triage consistait, soit en un test unique, soit en une combinaison de deux tests. Dans ce dernier cas, soit chacun des deux tests devait être positif (approche « ET »), soit au moins un des deux tests devait être positif (approche « OU »). Dans une approche « OU », soit les deux tests sont réalisés systématiquement (ce qu'on appelle *co-testing*), soit le test 2 est réalisé seulement si le test 1 est négatif (= stratégie en série).

²¹ Un test de triage est un test réalisé en seconde intention après un test de dépistage primaire dont le résultat est positif et qui permet de décider de la nécessité de rappeler la femme pour des investigations supplémentaires (colposcopies).

Figure 13. Méthodes de triage



* Lorsque la stratégie de triage est réalisée en deux étapes (deux temps), l'étape 2 est réalisée 6 à 12 mois après l'étape 1 chez les femmes dont l'étape 1 était négative. Cette deuxième étape, comme la première, peut comprendre, soit un seul test, soit une combinaison de tests (non détaillé dans le schéma pour raison de simplification). Les résultats entourés en vert sont considérés comme négatifs et ceux en rouge comme positifs.

Les performances des stratégies de triage ont été évaluées pour détecter les lésions précancéreuses du CCU, c'est-à-dire les lésions histologiques de haut grade CIN 2 ou plus sévères (CIN 2+) et celles de haut grade CIN 3 ou plus sévères (CIN 3+).

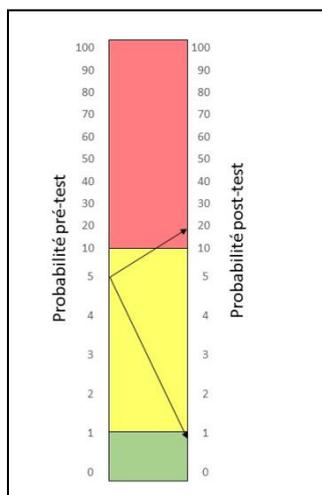
Les analyses statistiques sont décrites dans le document annexé. Les mesures globales (= poolées) absolues et relatives de sensibilité et spécificité des différentes stratégies de triage ont été calculées. Les mesures relatives ont été calculées en utilisant comme stratégie de référence l'examen cytologique réflexe montrant un résultat ASC-US. Les résultats sont présentés graphiquement à l'aide de *forest plots*. Des courbes ROC (= *receiver operating characteristics*) ont été produites. Les valeurs prédictives et les taux de rappel (c'est-à-dire les prévalences des stratégies positives) ont également été calculés.

Pour assurer un triage et une prise en charge appropriée des femmes présentant un résultat positif au dépistage du CCU, le modèle de stratification du risque, permettant de stratifier les femmes en fonction de leur risque de développer une lésion précancéreuse du col de l'utérus, est de plus en plus utilisé (189-193). Ce modèle vise à définir des seuils de risque à partir desquels les femmes doivent être envoyées immédiatement en colposcopie ainsi que des seuils en dessous desquels elles sont réintégrées dans le dépistage de routine. Le risque de développer un CCU est représenté par un gradient de couleur, allant du risque le plus faible (vert : dépistage de routine) au risque le plus élevé (rouge : colposcopie immédiate), en passant par une zone intermédiaire (jaune : surveillance et suivi). Il n'existe pas de seuils universels (figure 14). Un « bon test de triage » permet de sortir de la zone jaune. Il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. Des seuils de risque de CIN 3+ de 10 % (VPP) pour l'envoi immédiat en colposcopie et de 1 % (1-VPN) pour une réintégration au dépistage de routine ont été proposés en Europe (191). Des seuils respectivement de 20

% et de 2 % sont utilisés aux Pays-Bas (194, 195) et de 5,2 % et de 2,6 % aux États-Unis (196).

Les probabilités de lésions CIN 3+ après triage ont été estimées pour trois types de situations/populations : (i) une population à faible risque, dans laquelle la prévalence moyenne des CIN 3+ était de 5 % ; (ii) une population à risque moyen, dans laquelle la prévalence des CIN 3+ était de 9 % et (iii) une population à risque plus élevé, avec une prévalence de CIN 3+ de 15 %. Les trois situations de risque simulées sont des situations théoriques. Sur le terrain, le risque dépendra de la population considérée. Seules deux études françaises publiées fournissant des données sur la prévalence des lésions précancéreuses chez des femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif ont pu être identifiées (32, 197). Elles indiquaient une prévalence des CIN3+ de l'ordre de 5 à 6 %. Dans la première étude auprès de femmes réalisant un dépistage dans le CHU de Reims, la prévalence des lésions histologiques de haut grade chez les femmes d'un âge ≥ 30 ans ayant un test de dépistage HPV-HR positif était de 10 % (197). Cette étude ne donnait pas de détails sur les CIN 2 et CIN 3, mais si les parts relatives de CIN 2 et CIN 3 retrouvées dans le programme de dépistage organisé en Alsace étaient appliquées (198), la prévalence des CIN 3+ parmi les femmes ayant un test de dépistage HPV positif était de l'ordre de 6 %. Dans la deuxième étude, réalisée chez des femmes ayant une visite chez un gynécologue libéral en région parisienne, la prévalence des CIN 3+ parmi les femmes d'un âge ≥ 25 ans était de 5,3 % (32).

Figure 14. Diagramme de probabilité pré-test – post-test d'après Arbyn *et al.*, 2017 (191)



Dans cette figure, la probabilité pré-test (avant le triage) de CIN 3+ est présentée sur l'axe des ordonnées à gauche et la probabilité post-test (après le triage), sur l'axe des ordonnées à droite. Dans cet exemple, les seuils décisionnels sont définis aux niveaux de risque CIN 3+ de 1 % et 10 %. Lorsque le risque est dans la zone rouge, l'envoi direct en colposcopie est indiqué ; dans la zone jaune, la femme doit être suivie ; dans la zone verte, la femme peut réintégrer le dépistage de routine.

Au total, 64 études ont été incluses dans la méta-analyse. Le schéma d'identification et de sélection ainsi que les caractéristiques de ces études sont présentés dans le document annexé. La qualité des études a été évaluée à l'aide de la grille QUADAS, un instrument conçu pour évaluer la qualité des études de performances diagnostiques. Parmi les 64 études identifiées, 31 avaient une méthodologie complète de vérification, c'est-à-dire que des examens complémentaires (colposcopie et biopsie) étaient réalisés chez toutes les femmes ayant un test de dépistage HPV-HR afin de vérifier si elles présentaient ou non des lésions précancéreuses. Dans les 33 autres études, les examens complémentaires n'étaient réalisés que lorsque le triage était positif. Des ajustements ont pu être apportés pour six de ces études, notamment au travers de contacts avec les auteurs ; pour les 27 études restantes, les parti-

cipantes ont été soumis à plusieurs tests ou combinaisons de tests lors de différentes étapes de triage après 6 ou 24 mois, ce qui permet de considérer comme vrais négatifs les résultats qui ont été négatifs sur tous les tests, et n'ont donc pas été référés pour une vérification par colposcopie.

Différentes stratégies de triage étaient disponibles dans les études incluses, allant de stratégies de triage en un temps à des stratégies en deux temps avec divers types de tests tels que l'examen cytologique, le test HPV-HR répété, le génotypage du HPV 16 ou 16/18 et l'immunocytochimie p16 ou p16/Ki67. Les études différaient également quant à l'échantillon biologique sur lequel était réalisé le dépistage par test HPV : il pouvait s'agir d'échantillons prélevés par des cliniciens ou d'auto-prélèvements réalisés par les femmes elles-mêmes. Les différentes stratégies de triage, ainsi que la mesure de leur performance, sont présentées dans les tableaux 18 (prélèvement effectué par un clinicien) et 20 (auto-prélèvement).

L'influence de l'âge sur les performances des stratégies de triage a été réalisée en analysant les performances des stratégies chez (i) les femmes de moins de 30 ans et celles de 30 ans et plus ; (ii) les femmes de moins de 35 ans et celles de 35 ans et plus ; (iii) les femmes de moins de 30 ans, celles de 30 à 34 ans et celles de 35 ans et plus.

Sept études disposaient de données par âge. Toutes étaient fondées sur un échantillon prélevé par un clinicien.

8.2 Résultats pour des femmes ayant un test HPV-HR de dépistage positif sur un échantillon prélevé par un clinicien

Les résultats détaillés de la méta-analyse sont présentés dans le document annexé. Ils incluent les mesures absolues et les mesures relatives des performances des différentes stratégies. Sont présentés ci-dessous les mesures de performance absolues du triage par examen cytologique seul (au seuil ASC-US), ainsi que les mesures relatives des différentes stratégies de triage, en comparaison de l'examen cytologique seul (ASC-US) qui est considéré comme la stratégie de référence.

8.2.1 Triage par examen cytologique au seuil ASC-US

Le triage par examen cytologique au seuil ASC-US représentait la stratégie de triage la mieux documentée avec 36 études sur les performances du triage pour détecter les CIN 2+ et 27 études pour détecter les CIN 3+.

► Mesures de performance absolues globales

Le tableau 17 présente les mesures de performances absolues globales (poolées par méta-analyse) de cette stratégie. Le taux de rappel correspond à la proportion de femmes dont le résultat de triage est positif (c'est-à-dire dont le résultat d'examen cytologique est ASC-US ou plus sévère) parmi les femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif.

Tableau 17. Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative et taux de rappel pour le triage par examen cytologique réflexe au seuil de positivité ASC-US, parmi les femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif

Lésion	Nombre d'études	Sensibilité % (95% IC)	Spécificité % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)	Taux de rappel % (95% IC)
CIN 2+	36	70,9 (64,3-77,1)	75,0 (70,6-79,2)	34,6 (29,7-39,7)	94,0 (92,7-95,1)	33,0 (28,4-37,8)
CIN 3+	27	76,3 (67,6-84,0)	70,7 (66,5-74,7)	20,7 (17,0-24,7)	97,1 (96,2-97,9)	34,2 (29,7-38,9)

Cette stratégie a été considérée comme stratégie de référence dans le calcul des sensibilités et spécificités relatives des autres stratégies de triage, présentées dans la section 8.2.2 ci-dessous.

► Influence de la connaissance par le cytologiste du statut HPV de la femme

La sensibilité et la spécificité du triage par cytologie au seuil ASC-US + pour détecter les CIN 2+ ne varient pas de manière statistiquement significative en fonction de la connaissance par le cytologiste du statut HPV de la femme (données non présentées). Cependant, la sensibilité semble plus élevée dans les groupes où le statut du HPV est connu du cytologiste ou dans lesquels l'information est manquante que dans le groupe où le statut HPV est inconnu du cytologiste. De la même manière, la spécificité semble plus faible dans le groupe où le statut du HPV est connu par rapport aux autres groupes.

Ces résultats sont cohérents avec l'attendu. En pratique, le cytologiste connaîtra le statut HPV de la femme puisque la cytologie est réalisée chez des femmes dont le test HPV est positif.

8.2.2 Performance relative des différentes stratégies de triage par rapport à l'examen cytologique au seuil ASC-US

► Stratégie de triage en un temps

Triage en un temps avec un seul test

Les mesures de sensibilité et spécificité relatives (par rapport à l'examen cytologique au seuil ASC-US) des différentes stratégies de triage en un temps sont présentées graphiquement à l'aide de *forest plots* dans les figures 33 et 34 du document proposé en annexe.

Examen cytologique à différents seuils de positivité

L'augmentation du seuil de positivité de l'examen cytologique (c'est-à-dire le fait de considérer comme positif un résultat plus sévère que l'ASC-US) entraînait une diminution de la sensibilité et une augmentation de la spécificité, par rapport au triage au seuil ASC-US.

Lorsque LSIL était utilisé comme seuil pour la détection des CIN 2+, la sensibilité diminuait de 14 % (ratio : 0,86 ; IC à 95 % : 0,82 – 0,90) et la spécificité augmentait de 22 % (ratio : 1,22 ; IC à 95 % : 1,15 – 1,30). Pour la détection des CIN 3+, le seuil LSIL entraînait une diminution de 17 % de la sensibilité (ratio : 0,83 ; IC à 95 % : 0,74 – 0,92) et une augmentation de 22 % de la spécificité (ratio : 1,22 ; IC à 95 % : 1,14 – 1,30).

Lorsque HSIL était utilisé comme seuil pour la détection des CIN 2+, la sensibilité diminuait de 56 % (ratio : 0,44, IC à 95 % : 0,35 – 0,56) et la spécificité augmentait de 34 % (ratio : 1,34, IC à 95 % : 1,12 – 1,60). Pour la détection des CIN 3+, le seuil HSIL entraînait une diminution de 46 % de la sensibilité (ratio : 0,54 ; IC à 95 % : 0,36 – 0,81) et une augmentation de 29 % de la spécificité (ratio : 1,29 ; IC à 95 % : 1,01 – 1,24).

Génotypage HPV 16 ou HPV 16/18

L'utilisation du génotypage HPV 16/18 en triage, pour la détection des CIN 2+, entraînait une diminution de la sensibilité de 14 % (ratio : 0,86 ; IC à 95 % : 0,77 – 0,97), comparativement à l'examen cytologique au seuil ASC-US, sans gain de spécificité (ratio : 1,02 ; IC à 95 % : 0,94 – 1,10). Pour la détection des CIN 3+, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs puisque les intervalles de confiance des ratios de sensibilité et spécificité incluaient la valeur 1.

L'utilisation du génotypage HPV 16 en triage, pour la détection des CIN 2+, entraînait une diminution de la sensibilité de 24 % (ratio : 0,76 ; IC à 95 % : 0,60 – 0,97), comparativement à l'examen cytologique au seuil ASC-US et un gain en spécificité de 11 % (ratio : 1,11 ; IC à 95 % : 1,03 – 1,20). Pour la détection des CIN 3+, les ratios de sensibilité et spécificité incluaient la valeur 1.

Double immuno-marquage p16/Ki67

Le triage par p16/Ki67 était la seule méthode de triage à un seul test présentant une sensibilité supérieure pour la détection des CIN 2+, bien que cette différence soit non statistiquement significative (ratio : 1,15 ; IC à 95 % : 0,97 – 1,36), à l'examen cytologique au seuil ASC-US, sans perte de spécificité (ratio : 1,01 ; IC à 95 % : 0,91 – 1,12). Pour la détection des CIN 3+, les résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs puisque les intervalles de confiance des ratios de sensibilité et spécificité incluaient la valeur 1.

Triage en un temps avec une combinaison de deux tests

De manière générale, l'ajout d'un deuxième test augmente la sensibilité et diminue la spécificité de la stratégie de triage lorsque les tests sont utilisés avec une approche « OU », et inversement, diminue la sensibilité et augmente la spécificité lorsqu'ils sont utilisés avec une approche « ET ».

Deux tests de triage avec une approche « OU » (co-testing)

Examen cytologique et génotypage (pour la détection de CIN 2+)

Parmi les stratégies de triage à deux tests avec une approche « OU » (*co-testing*), combinant l'examen cytologique à différents seuils et le génotypage HPV 16 ou HPV 16/18, les stratégies présentant les meilleures sensibilités relatives étaient les suivantes : examen cytologique LSIL OU HPV 16/18 (ratio : 1,32 ; IC à 95 % : 1,11 – 1,56) ; examen cytologique ASC-US OU HPV 16/18 (ratio : 1,31 ; IC à 95 % : 1,16 – 1,48) ; examen cytologique ASC-US OU HPV 16 (ratio : 1,25 ; IC à 95 % : 1,10 – 1,42). Les spécificités relatives de ces stratégies étaient respectivement de 0,87 (IC à 95 % : 0,64 – 1,17), 0,74 (IC à 95 % : 0,70 – 0,79) et 0,81 (IC à 95 % : 0,73 – 0,89) (voir figure 35 du document proposé en annexe).

Immunocytochimie et examen cytologique ou génotypage (pour la détection des CIN 2+)

Une stratégie, évaluée dans une seule étude, combinant l'examen cytologique à différents seuils et l'immunocytochimie p16/Ki67, présentait une meilleure sensibilité (ratios : 1,24 à 1,32, selon le seuil de positivité de l'examen cytologique) mais une moins bonne spécificité (ratios : 0,81 à 0,86) que la stratégie de référence (voir figure 36 du document annexé).

Une stratégie combinant le génotypage HPV 16/18 et l'immunocytochimie p16/Ki67 (une seule étude) permettait de gagner en sensibilité (ratio : 1,39 ; IC à 95 % : 1,16 – 1,67) au dépend d'une perte importante de spécificité (ratio : 0,67 ; IC à 95 % : 0,56 – 0,71).

Examen cytologique et génotypage ou immunocytochimie (pour la détection des CIN 3+)

Un moins grand nombre d'études portaient sur des stratégies de triage en un temps combinant deux tests pour la détection de CIN 3+ que pour la détection de CIN 2+.

Les stratégies combinant l'examen cytologique au seuil ASC-US et le génotypage HPV 16 ou le génotypage HPV 16/18 présentaient une meilleure sensibilité que le triage par examen cytologique seul au seuil ASC-US (ratios de respectivement 1,28 ; IC à 95 % : 1,03 – 1,58 et 1,23 ; IC à 95 % : 1,05 – 1,45) mais une moindre spécificité (ratios : 0,84 ; IC à 95 % : 0,82 – 0,87 et 0,77 ; IC à 95 % : 0,73 – 0,80). La stratégie combinant l'examen cytologique au seuil ASC-US et l'immunocytochimie p16/Ki67 était moins spécifique (ratio : 0,78 ; IC à 95 % : 0,69 – 0,88) sans apporter de gain en sensibilité (ratio : 1,04 ; IC à 95 % : 0,94 – 1,15) (voir figure 37 du document annexé).

Deux tests de triage avec une approche « ET »

Examen cytologique à différents seuils de positivité et génotypage

Les différentes stratégies combinant l'examen cytologique à différents seuils de positivité et le génotypage HPV 16 ou HPV 16/18, avec une approche « ET », étaient nettement moins sensibles (ratios allant de 0,23 à 0,57) mais plus spécifiques (ratios de 1,30 à 1,47) que l'examen cytologique seul au seuil ASC-US pour la détection des CIN 2+ et des CIN 3+ (ratios de sensibilité : 0,31 à 0,65 ; ratios de spécificité : 1,26 à 1,37) (voir figures 38 et 39 du document annexé).

► **Stratégie de triage en deux temps**

Examen cytologique réflexe au seuil ASC-US en 1^{ère} étape de triage

Le fait d'ajouter une deuxième étape de triage à distance (6 à 12 mois) du premier examen cytologique réflexe de triage (ASC-US) pour les femmes chez lesquelles ce premier examen cytologique était négatif permettait d'améliorer la sensibilité (ratio : 1,11 à 1,30 selon le ou les 2^e tests de triage utilisés), mais avec une perte importante en spécificité (ratio : 0,48 à 0,77) pour la détection des CIN 2+. La stratégie incluant un 2^e examen cytologique de triage (au seuil ASC-US) à distance du 1^{er} faisait cependant exception puisque la perte en spécificité n'était pas significative (ratio : 0,95 ; IC à 95 % : 0,86 – 1,06) ; le gain en sensibilité était de 20 % (ratio : 1,20 ; IC à 95 % : 1,11 – 1,29) (voir figure 40 du document proposé en annexe).

Pour la détection des CIN 3+, l'ajout d'une deuxième étape de triage après un premier examen cytologique négatif entraînait un gain en sensibilité (ratio : de 1,08 à 1,22) et une perte en spécificité (ratio : de 0,46 à 0,77). De la même manière, la stratégie incluant un 2^e examen cytologique de triage (au seuil ASC-US) à distance du 1^{er} faisait cependant exception, puisque la perte en spécificité n'était pas significative (ratio : 0,91 ; IC à 95 % : 0,76 – 1,10) ; le gain en sensibilité était de 18 % (ratio : 1,18 ; IC 95 % : 1,11 – 1,25) (voir figure 41 du document proposé en annexe).

Génotypage HPV 16/18 réflexe en 1^{ère} étape de triage

Les stratégies incluant un génotypage HPV 16/18 réflexe comme 1^{ère} étape de triage, suivi d'un examen cytologique (au seuil de positivité ASC-US) ou d'une immunocytochimie à distance (6 à 12 mois plus tard) comme 2^e étape de triage lorsque la 1^{ère} étape par génotypage était négative, présentaient une meilleure sensibilité que le triage par examen cytologique seul (au seuil ASC-US) (ratio de respectivement 1,51 et 1,60) mais une moindre spécificité (ratio : 0,77) pour la détection des CIN 2+. Pour la détection des CIN 3+, ces deux stratégies de triage en deux temps permettaient une augmentation de la sensibilité (ratio de respectivement 1,49 et 1,67) et une diminution de la spécificité (ratio de 0,76 et 0,77) (voir figures 42 et 43 du document proposé en annexe).

Combinaison de l'examen cytologique et du génotypage HPV 16/18 comme 1^{ère} étape de triage

Les stratégies de triage combinant en 1^{ère} étape le génotypage HPV 16/18 et l'examen cytologique (au seuil ASC-US) et en 2^e étape un test HPV-HR et/ou un 2^e examen cytologique

(au seuil ASC-US) étaient plus sensibles que l'examen cytologique réflexe (au seuil ASC-US) seul (ratio de 1,26 à 1,30) mais moins spécifiques (ratio de 0,38 à 0,71) pour la détection des CIN 2+ et pour celle des CIN 3+ (ratio de sensibilité : 1,20 à 1,22 ; ratio de spécificité : 0,35 à 0,66).

8.2.3 Risque de CIN 3+ chez les femmes avec un test de dépistage HPV-HR positif et selon les résultats de triage sur un prélèvement réalisé par un clinicien

Le tableau 18 résume les estimations globales (poolées par méta-analyse) de sensibilité et spécificité absolues des différentes stratégies de triage pour la détection des CIN 3+. Il présente également, pour chacune des stratégies de triage analysées, les nombres de résultats vrais et faux positifs et négatifs pour 1 000 femmes dont le test de dépistage HPV-HR sur un prélèvement réalisé par un clinicien était positif et ayant eu un triage, ainsi que le risque de CIN 3+ pour les femmes dont le résultat de triage était positif (VPP) et pour celles dont le résultat de triage était négatif (VPNc = 1-VPN). Ces deux chiffres correspondent aux probabilités post-triage décrites précédemment (figure 14). La proportion de femmes positives au triage qui devaient être rappelées pour colposcopie a également été calculée, ainsi que le nombre de femmes devant être rappelées pour colposcopie, afin de détecter un cas de CIN 3+ (1/VPP). Ces paramètres ont été calculés pour trois situations/populations : (i) une population à faible risque, dans laquelle la prévalence moyenne des CIN 3+ était de 5 % ; (ii) une population à risque moyen, dans laquelle la prévalence des CIN 3+ était de 9 % (ce qui correspondait à la prévalence moyenne poolée des études incluses dans la méta-analyse) et (iii) une population à risque plus élevé, avec une prévalence de CIN 3+ de 15 %.

Les stratégies de triage ont été considérées comme acceptables lorsque la VPP était supérieure à 10 % (c'est-à-dire le risque de CIN 3+ lorsque le triage était positif) et le complément de la VPN (VPNc), inférieur à 1 % (c'est-à-dire le risque de CIN 3+ lorsque le triage était négatif). Comme expliqué en 8.1., il n'existe pas de seuils universels et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. Les stratégies remplissant ces critères sont indiquées en gras et italique dans les colonnes VPP et VPNc. Les stratégies pour lesquelles les deux critères étaient remplis sont marquées par un « x » dans la dernière colonne du tableau.

► Populations à faible risque

Dans les populations à faible risque (prévalence des CIN 3+ de 5 %), trois stratégies de triage acceptables ont pu être identifiées :

- triage en deux temps, avec un premier examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US), suivi d'un second examen cytologique de triage (seuil ASC-US) 6 à 12 mois plus tard (stratégie 2 du tableau 18) ;
- triage en deux temps, avec un premier examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US) combiné à un génotypage 16/18, suivi d'un génotypage 6 à 12 mois plus tard, indiquant la persistance du même génotype que celui identifié par le test de dépistage (stratégie 4) ;
- triage en un temps avec la combinaison d'un examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US) et d'un double immuno-marquage p16/Ki67. Cette stratégie n'a cependant été évaluée que dans une seule étude (stratégie 13).

► Populations à risque moyen

Dans les populations à risque moyen (prévalence des CIN 3+ de 9 %), sept stratégies de triage acceptables ont pu être identifiées :

- triage en deux temps, avec un premier examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US), suivi d'un second examen cytologique de triage (seuil ASC-US) 6 à 12 mois plus tard (stratégie 2 du tableau 18) ;

- triage en deux temps, avec un premier examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US), suivi d'un test HPV 12 mois plus tard (stratégie 3) ;
- triage en deux temps, avec un premier examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US), suivi d'un génotypage 16/18 12 mois plus tard (stratégie 5) ;
- triage en deux temps, avec en première étape, en réflexe, un *co-testing* examen cytologique (ASC-US) et HPV 16/18, suivi 6 à 12 mois plus tard, d'un deuxième examen cytologique de triage (ASC-US) (stratégie 10) ;
- triage en deux temps, avec en première étape, en réflexe, un *co-testing* examen cytologique (ASC-US) et HPV 16/18, 6 à 12 mois plus tard, d'un test HPV-HR de triage (stratégie 11) ;
- triage en deux temps, avec en première étape, en réflexe, un *co-testing* examen cytologique (ASC-US) et HPV 16/18, suivi à distance d'une combinaison d'un 2^e examen cytologique de triage « OU » d'un test HPV-HR de triage, 6 à 12 mois plus tard (stratégie 12) ;
- triage en un temps avec la combinaison d'un examen cytologique réflexe de triage (seuil ASC-US) et d'une immunocytochimie p16/Ki67 (stratégie 13). Comme mentionné plus haut, cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude.

► Populations à risque élevé

Dans les populations à risque élevé (prévalence des CIN 3+ de 15 %), les stratégies de triage acceptables identifiées étaient les mêmes que celles pour les populations à risque moyen. Seule la stratégie en deux temps avec deux examens cytologiques de triage (ASC-US) (stratégie 2) n'était pas considérée comme acceptable dans ces populations : le critère de sécurité n'était pas rempli mais était à la limite (VPNc = 0,01).

Tableau 18. Nombre de vrais positifs (VP) et de faux positifs (FP) pour 1 000 femmes dont le test de dépistage HPV-HR était positif sur un prélèvement réalisé par un clinicien, et ayant eu un triage selon les 29 stratégies indiquées, valeur prédictive positive (VPP = risque de CIN 3+ si le triage est positif), 1/VPP (nombre de femmes à rappeler pour détecter un cas de CIN 3+, valeur prédictive négative (VPN) et complément de VPN (VPNc = 1-VPN = risque de CIN 3+ si le triage est négatif), et la proportion de triage positif, estimés pour trois situations de risque, c'est-à-dire de prévalence des CIN 3+ (risque faible = 5 %, risque moyen = 9 % et risque élevé = 15 %). |=OU ; &=ET

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère rempli, c-à-d VPP ≥ 10% ET VPNc < 1%
Situation/population à risque faible : prévalence des CIN 3+ de 5% chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,76	0,71	0,05	38	12	278	672	0,12	8,32	0,98	0,018	0,32	
2	ASC-US+	ASC-US+	0,96	0,67	0,05	48	2	316	634	0,13	7,58	1,00	0,003	0,36	x
3	ASC-US+	hrHPV	1,00	0,35	0,05	50	0	621	329	0,07	13,42	1,00	0,000	0,67	
4	ASC-US+	hrHPV génotype spécifique persistant	0,90	0,58	0,05	45	5	399	551	0,10	9,87	0,99	0,009	0,44	x
5	ASC-US+	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,33	0,05	50	0	636	314	0,07	13,72	1,00	0,000	0,69	
6	ASC-US+ HPV16		0,83	0,63	0,05	42	8	356	594	0,11	9,48	0,99	0,013	0,40	
7	ASC-US+&HPV16		0,29	0,94	0,05	14	36	53	897	0,21	4,79	0,96	0,039	0,07	
8	ASC-US+ HPV1618		0,89	0,55	0,05	44	6	432	518	0,09	10,82	0,99	0,011	0,48	
9	ASC-US+&HPV1618		0,35	0,92	0,05	17	33	73	877	0,19	5,29	0,96	0,036	0,09	
10	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+	0,99	0,48	0,05	50	0	490	460	0,09	10,80	1,00	0,000	0,54	
11	ASC-US+ HPV1618	hrHPV	1,00	0,32	0,05	50	0	651	299	0,07	14,02	1,00	0,000	0,70	
12	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,26	0,05	50	0	707	243	0,07	15,14	1,00	0,000	0,76	
13	ASC-US+ p16/Ki67		1,00	0,54	0,05	50	0,05	441	510	0,10	9,82	1,00	0,000	0,49	x

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère rempli, c-à-d VPP ≥ 10% ET VPNc < 1%
14	LSIL+		0,68	0,83	0,05	34	16	159	791	0,18	5,68	0,98	0,020	0,19	
15	LSIL+ HPV16		0,68	0,72	0,05	34	16	268	682	0,11	8,88	0,98	0,023	0,30	
16	LSIL+ & HPV16		0,22	0,97	0,05	11	39	32	918	0,26	3,91	0,96	0,041	0,04	
17	LSIL+ HPV1618		0,72	0,65	0,05	36	14	331	619	0,10	10,19	0,98	0,022	0,37	
18	LSIL+ & HPV1618		0,27	0,96	0,05	14	36	43	907	0,25	4,07	0,96	0,038	0,06	
19	HSIL+		0,38	0,98	0,05	19	31	24	926	0,44	2,26	0,97	0,032	0,04	
20	HSIL+ HPV16		0,60	0,82	0,05	30	20	176	774	0,15	6,87	0,97	0,025	0,21	
21	HSIL+ & HPV16		0,16	0,99	0,05	8	42	9	941	0,47	2,13	0,96	0,043	0,02	
22	HSIL+ HPV1618		0,66	0,74	0,05	33	17	248	702	0,12	8,52	0,98	0,024	0,28	
23	HSIL+ & HPV1618		0,20	0,99	0,05	10	40	10	941	0,50	2,00	0,96	0,041	0,02	
24	HPV16		0,51	0,80	0,05	26	24	190	760	0,12	8,31	0,97	0,031	0,22	
25	HPV1618		0,65	0,72	0,05	33	17	263	687	0,11	8,97	0,98	0,024	0,30	
26	HPV1618	ASC-US+	0,79	0,58	0,05	40	10	398	552	0,09	10,95	0,98	0,018	0,44	
27	HPV1618	p16/Ki67	0,87	0,57	0,05	43	7	405	545	0,10	10,42	0,99	0,013	0,45	
28	p16		0,85	0,59	0,05	42	8,1	389	563	0,10	10,26	0,99	0,014	0,43	
29	p16/Ki67		0,88	0,62	0,05	44	6	360	590	0,11	9,18	0,99	0,010	0,40	
Situation/population à risque moyen : prévalence des CIN 3+ de 9% chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,76	0,71	0,09	69	21	267	643	0,21	4,87	0,97	0,032	0,34	
2	ASC-US+	ASC-US+	0,96	0,67	0,09	87	3	303	607	0,22	4,48	1,00	0,005	0,39	x
3	ASC-US+	hrHPV	1,00	0,35	0,09	90	0	595	315	0,13	7,61	1,00	0,000	0,69	x

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3		VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère rempli, c-à-d VPP ≥ 10% ET VPNc < 1%
4	ASC-US+	hrHPV génotype spécifique persistant	0,90	0,58	0,09	81	9	382	528	0,17	5,72	0,98	0,017	0,46		
5	ASC-US+	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,33	0,09	90	0	609	301	0,13	7,77	1,00	0,000	0,70	x	
6	ASC-US+ HPV16		0,83	0,63	0,09	75	15	341	569	0,18	5,55	0,97	0,026	0,42		
7	ASC-US+&HPV16		0,29	0,94	0,09	26	64	51	859	0,34	2,96	0,93	0,069	0,08		
8	ASC-US+ HPV1618		0,89	0,55	0,09	80	10	414	496	0,16	6,18	0,98	0,020	0,49		
9	ASC-US+&HPV1618		0,35	0,92	0,09	31	59	70	840	0,31	3,26	0,93	0,066	0,10		
10	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+	0,99	0,48	0,09	89	1	470	440	0,16	6,28	1,00	0,002	0,56	x	
11	ASC-US+ HPV1618	hrHPV	1,00	0,32	0,09	90	0	623	287	0,13	7,92	1,00	0,000	0,71	x	
12	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,26	0,09	90	0	677	233	0,12	8,52	1,00	0,000	0,77	x	
13	ASC-US+ p16/Ki67		1,00	0,54	0,09	90	0,09	423	488	0,18	5,70	1,00	0,000	0,51	x	
14	LSIL+		0,68	0,83	0,09	61	29	152	758	0,29	3,49	0,96	0,037	0,21		
15	LSIL+ HPV16		0,68	0,72	0,09	61	29	257	653	0,19	5,21	0,96	0,043	0,32		
16	LSIL+ & HPV16		0,22	0,97	0,09	20	70	31	879	0,39	2,55	0,93	0,074	0,05		
17	LSIL+ HPV1618		0,72	0,65	0,09	65	25	317	593	0,17	5,88	0,96	0,040	0,38		
18	LSIL+ & HPV1618		0,27	0,96	0,09	25	65	41	869	0,38	2,64	0,93	0,070	0,07		
19	HSIL+		0,38	0,98	0,09	34	56	23	887	0,60	1,68	0,94	0,059	0,06		
20	HSIL+ HPV16		0,60	0,82	0,09	54	36	168	742	0,24	4,11	0,95	0,046	0,22		
21	HSIL+ & HPV16		0,16	0,99	0,09	15	75	8	902	0,65	1,53	0,92	0,077	0,02		
22	HSIL+ HPV1618		0,66	0,74	0,09	59	31	238	672	0,20	5,03	0,96	0,044	0,30		

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère rempli, c-à-d VPP ≥ 10% ET VPNc < 1%
23	HSIL+ & HPV1618		0,20	0,99	0,09	18	72	9	901	0,67	1,50	0,93	0,074	0,03	
24	HPV16		0,51	0,80	0,09	46	44	182	728	0,20	4,96	0,94	0,057	0,23	
25	HPV1618		0,65	0,72	0,09	59	31	252	658	0,19	5,27	0,96	0,045	0,31	
26	HPV1618	ASC-US+	0,79	0,58	0,09	71	19	381	529	0,16	6,37	0,97	0,035	0,45	
27	HPV1618	p16/Ki67	0,87	0,57	0,09	78	12	388	522	0,17	5,97	0,98	0,022	0,47	
28	p16		0,85	0,59	0,09	76	14,18	373	539	0,17	5,91	0,97	0,026	0,45	
29	p16/Ki67		0,88	0,62	0,09	79	11	345	565	0,19	5,37	0,98	0,019	0,42	
Situation/population à risque élevé : prévalence des CIN 3+ de 15% chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,76	0,71	0,15	114	36	249	601	0,31	3,18	0,94	0,057	0,36	
2	ASC-US+	ASC-US+	0,96	0,67	0,15	144	6	283	567	0,34	2,97	0,99	0,010	0,43	
3	ASC-US+	hrHPV	1,00	0,35	0,15	149	1	556	294	0,21	4,73	1,00	0,003	0,71	x
4	ASC-US+	hrHPV génotype spécifique persistant	0,90	0,58	0,15	134	16	357	493	0,27	3,66	0,97	0,031	0,49	
5	ASC-US+	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,33	0,15	150	0	569	281	0,21	4,79	1,00	0,000	0,72	x
6	ASC-US+ HPV16		0,83	0,63	0,15	125	25	319	531	0,28	3,55	0,96	0,045	0,44	
7	ASC-US+&HPV16		0,29	0,94	0,15	43	107	48	802	0,47	2,12	0,88	0,118	0,09	
8	ASC-US+ HPV1618		0,89	0,55	0,15	133	17	387	463	0,26	3,91	0,96	0,035	0,52	
9	ASC-US+&HPV1618		0,35	0,92	0,15	52	98	65	785	0,44	2,25	0,89	0,111	0,12	
10	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+	0,99	0,48	0,15	149	1	439	411	0,25	3,95	1,00	0,002	0,59	x

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère rempli, c-à-d VPP ≥ 10% ET VPNc < 1%
11	ASC-US+ HPV1618	hrHPV	1,00	0,32	0,15	150	0	582	268	0,20	4,88	1,00	0,000	0,73	x
12	ASC-US+ HPV1618	ASC-US+ hrHPV	1,00	0,26	0,15	150	0	632	218	0,19	5,21	1,00	0,000	0,78	x
13	ASC-US+ p16/Ki67		1,00	0,54	0,15	150	0,15	395	456	0,28	3,63	1,00	0,000	0,54	x
14	LSIL+		0,68	0,83	0,15	102	48	142	708	0,42	2,39	0,94	0,063	0,24	
15	LSIL+ HPV16		0,68	0,72	0,15	102	48	240	610	0,30	3,35	0,93	0,073	0,34	
16	LSIL+ & HPV16		0,22	0,97	0,15	33	117	29	821	0,53	1,88	0,88	0,125	0,06	
17	LSIL+ HPV1618		0,72	0,65	0,15	108	42	296	554	0,27	3,74	0,93	0,070	0,40	
18	LSIL+ & HPV1618		0,27	0,96	0,15	41	109	38	812	0,52	1,93	0,88	0,118	0,08	
19	HSIL+		0,38	0,98	0,15	57	93	21	829	0,73	1,37	0,90	0,101	0,08	
20	HSIL+ HPV16		0,60	0,82	0,15	90	60	157	693	0,36	2,74	0,92	0,080	0,25	
21	HSIL+ & HPV16		0,16	0,99	0,15	24	126	8	842	0,75	1,33	0,87	0,130	0,03	
22	HSIL+ HPV1618		0,66	0,74	0,15	98	52	222	628	0,31	3,27	0,92	0,076	0,32	
23	HSIL+ & HPV1618		0,20	0,99	0,15	30	120	9	842	0,77	1,30	0,88	0,125	0,04	
24	HPV16		0,51	0,80	0,15	77	73	170	680	0,31	3,21	0,90	0,097	0,25	
25	HPV1618		0,65	0,72	0,15	98	52	235	615	0,29	3,40	0,92	0,078	0,33	
26	HPV1618	ASC-US+	0,79	0,58	0,15	119	31	356	494	0,25	3,99	0,94	0,059	0,48	
27	HPV1618	p16/Ki67	0,87	0,57	0,15	130	20	362	488	0,26	3,78	0,96	0,039	0,49	
28	p16		0,85	0,59	0,15	127	23,3	348	503	0,27	3,74	0,96	0,044	0,47	
29	p16/Ki67		0,88	0,62	0,15	132	18	322	528	0,29	3,44	0,97	0,033	0,45	

8.2.4 Performance du triage selon l'âge

► Femmes de moins de 30 ans et femmes de 30 ans et plus

Le triage par examen cytologique au seuil ASC-US, pour la détection des CIN 2+, ne variait pas avec l'âge en termes de sensibilité mais était moins spécifique chez les femmes les plus jeunes ($p = 0,05$). Pour la détection des CIN 3+, la sensibilité n'a pas pu être estimée de manière fiable en raison de la grande hétérogénéité statistique et méthodologique des deux études disponibles ; la spécificité était nettement plus faible chez les femmes les plus jeunes ($p < 0,001$).

Le triage par génotypage HPV16/18, pour la détection de CIN 2+, ne variait pas avec l'âge, en termes de sensibilité mais était significativement moins spécifique chez les femmes les plus jeunes. Pour la détection des CIN 3+, le génotypage était plus sensible et significativement moins spécifique chez les femmes les plus jeunes.

Dans une étude, le triage de femmes (positives pour l'ADN HPV-HR) par test ARNm à haut risque a montré une sensibilité très élevée et une spécificité très faible, ce qui s'explique par le fait que les tests de dépistage et de triage sont relativement similaires. La sensibilité du triage par test ARNm-hr ne variait pas avec l'âge, mais la spécificité était légèrement mais non significativement plus faible chez les femmes plus jeunes, pour la détection des CIN 2+ et des CIN 3+.

► Femmes de moins de 35 ans et femmes de 35 ans et plus

Dans les études analysées, le triage par examen cytologique, aux seuils ASC-US+ et LSIL+, était toujours plus sensible et moins spécifique chez les femmes plus jeunes, à la fois pour les CIN 2+ et pour les CIN 3+.

► Femmes de moins de 30 ans, femmes de 30 à 34 ans et femmes de 35 ans et plus

Le triage par cytologie au seuil ASC-US présentait une sensibilité et une spécificité qui diminuaient avec l'âge. Cependant, l'analyse ne comprenait qu'une seule étude et les différences étaient faibles et non significatives.

8.3 Résultats pour des femmes ayant un test HPV-HR de dépistage positif sur auto-prélèvement

Dix études fournissaient des résultats pour le triage de femmes ayant eu un test de dépistage HPV-HR positif sur un auto-prélèvement. Les stratégies de triage comprenaient l'examen cytologique, le génotypage HPV16 ou HPV 16/18 et l'immunocytochimie, seuls ou en combinaison, en un temps ou en deux temps.

Le triage par examen cytologique ou par immunocytochimie nécessitait une consultation supplémentaire afin de permettre au clinicien de réaliser un prélèvement cervico-utérin ; un triage par génotypage pouvait être réalisé en réflexe sur l'auto-prélèvement lui-même.

8.3.1 Triage par examen cytologique au seuil ASC-US

Cinq études comprenaient des données sur le triage par examen cytologique au seuil ASC-US de femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif sur auto-prélèvement, pour détecter des CIN 2+ ou des CIN 3+. La sensibilité et la spécificité pour détecter les CIN 2+ étaient respectivement de 82,7 % (IC 95 % : 68,8 – 93,3 %) et de 82,3 % (IC 95 % : 71,6 – 90,9 %). Pour la détection des CIN 3+, la sensibilité était supérieure (89,6 % ; 81,2 % – 96,0 %) tandis

que la spécificité était inférieure (70,6 % ; 59,4 % – 80,7 %) (voir figures 46 et 47 du document proposé en annexe).

Tableau 19. Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative et taux de rappel pour le triage par examen cytologique au seuil de positivité ASC-US, parmi les femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif sur auto-prélèvement

Lésion	Nombre d'études	Sensibilité % (95 % IC)	Spécificité % (95 % IC)	VPP % (95 % IC)	VPN % (95 % IC)	Taux de rappel % (95 % IC)
CIN 2+	4	82,7 (68,8-93,3)	82,3 (71,6-90,9)	55,4 (47,8-63,0)	94,6 (92,5-96,4)	30,3 (16,0-46,9)
CIN 3+	4	89,6 (81,2-96,0)	70,6 (59,4-80,7)	31,8 (22,3-42,0)	97,5 (95,9-98,7)	37,3 (26,6-48,7)

8.3.2 Performance relative des différentes stratégies de triage par rapport à l'examen cytologique au seuil ASC-US

► Stratégie de triage en un temps

Triage en un temps avec un seul test

Les mesures de sensibilité et spécificité relatives (par rapport à l'examen cytologique au seuil ASC-US) des différentes stratégies de triage en un temps avec un seul test sont présentées graphiquement à l'aide de *forest plots* dans les figures 61 et 62 du document proposé en annexe.

Examen cytologique à différents seuils de positivité

L'augmentation du seuil de positivité de l'examen cytologique (c'est-à-dire le fait de considérer comme positif un résultat plus sévère que l'ASC-US) entraînait une diminution de la sensibilité et une augmentation de la spécificité, comparativement au triage au seuil ASC-US (voir figures 61 et 62 du document proposé en annexe).

Génotypage

L'utilisation du génotypage HPV 16/18 en triage entraînait, pour la détection des CIN 2+ une diminution de la sensibilité (ratio : 0,72 ; IC 95 % : 0,66 – 0,80), avec une spécificité similaire (ratio : 1,01 ; IC 95 % : 0,83 – 1,23). Le génotypage HPV16 entraînait un gain en spécificité (ratio : 1,22 ; IC 95 % : 1,12 – 1,33), mais une baisse importante de sensibilité (ratio : 0,54 ; IC à 95 % : 0,46 – 0,63). Les variations allaient dans le même sens pour la détection des CIN 3+.

Immunocytochimie

Le triage par immunocytochimie p16/Ki67 présentait des sensibilités et spécificités similaires à celles du triage par examen cytologique au seuil ASC-US pour la détection des CIN 2+ (sensibilité, ratio : 1,03, IC 95 % : 0,79 – 1,36 ; spécificité, ratio : 1,01, IC à 95 % : 0,77 – 1,34) comme pour la détection des CIN 3+ (sensibilité, ratio : 0,99, IC à 95 % : 0,90 – 1,08 ; spécificité, ratio : 1,27, IC à 95 % : 1,04 – 1,54) (voir figures 61 et 62 du document proposé en annexe).

Aucune étude n'a comparé le triage par immunocytochimie par p16 seule au triage par cytologie (ASC-US).

Triage en un temps avec une combinaison de deux tests

Deux tests de triage avec une approche « OU » (co-testing)

Examen cytologique et génotypage HPV 16/18 (pour la détection des CIN 2+)

Parmi les stratégies de triage à deux tests avec une approche « OU » (*co-testing*), combinant l'examen cytologique à différents seuils et le génotypage HPV 16 ou HPV 16/18, les stratégies présentant les meilleures sensibilités relatives étaient les suivantes : « examen cytologique ASC-US OU HPV 16/18 » (ratio : 1,15 ; IC à 95 % : 0,93 – 1,43), « examen cytologique LSIL OU HPV 16/18 » (ratio : 1,07 ; IC à 95 % : 0,88 – 1,29) et « examen cytologique ASC-US OU HPV 16 » (ratio : 1,05 ; IC à 95 % : 1,00 – 1,11). Ces sensibilités n'étaient cependant pas statistiquement différentes de la sensibilité du triage par examen cytologique seul (au seuil ASC-US) puisque les intervalles de confiance des ratios incluaient 1. Les spécificités relatives de ces stratégies étaient plus faibles, respectivement de 0,75 (IC à 95 % : 0,65 – 0,87), 0,87 (IC à 95 % : 0,63 – 1,20) et 0,88 (IC à 95 % : 0,78 – 0,98) (voir figure 63 du document proposé en annexe).

Immunocytochimie et examen cytologique ou génotypage (pour la détection des CIN 2+)

Une stratégie évaluée dans une seule étude combinant l'examen cytologique à différents seuils et l'immunocytochimie p16/Ki67 présentait une meilleure sensibilité (ratio : 1,20 à 1,27, selon le seuil de positivité de l'examen cytologique) mais une moins bonne spécificité (ratio : 0,86 à 0,90) que le triage par examen cytologique seul au seuil ASC-US (voir figure 64 du document proposé en annexe).

Une stratégie combinant le génotypage HPV 16/18 et l'immunocytochimie p16/Ki67 permettait de gagner en sensibilité (ratio : 1,13 ; IC à 95 % : 0,85 – 1,49) au dépend d'une perte, non statistiquement significative, de spécificité (ratio : 0,82 ; IC à 95 % : 0,52 – 1,29).

Génotypage et examen cytologique ou immunocytochimie (pour la détection des CIN 3+)

Une seule étude a comparé le triage par examen cytologique au seuil ASC-US à des stratégies en un temps en *co-testing* avec une combinaison de tests (génotypage ou examen cytologique ou immunocytochimie) pour la détection des CIN 3+.

Toutes les stratégies présentaient une sensibilité similaire ou légèrement supérieure à l'examen cytologique au seuil ASC-US (ratio : 1,01 à 1,07 selon la stratégie). Les stratégies combinant l'examen cytologique au seuil ASC-US et le génotypage HPV 16 ou HPV 16/18 avaient une moins bonne sensibilité (ratio : 0,81 à 0,87) que le triage par examen cytologique seul (seuil ASC-US) alors que toutes les autres stratégies (combinant l'examen cytologique au seuil LSIL ou HSIL, HPV 16 ou HPV 16/18, et l'immunocytochimie p16/Ki67) avaient une meilleure spécificité (1,05 à 1,20).

Deux tests de triage avec une approche « ET »

Examen cytologique et génotypage HPV 16/18

La combinaison de l'examen cytologique à différents seuils et du génotypage HPV 16 ou HPV 16/18, avec une approche « ET » présentait une sensibilité notablement plus faible (ratio : 0,36 à 0,60) mais une spécificité plus élevée (ratio : 1,33 à 1,43) qu'un triage par examen cytologique seul (au seuil ASC-US) pour la détection des CIN 2+ comme pour la détection des CIN 3+ (ratios de sensibilité : 0,54 à 0,73 ; ratios de spécificité : 1,48 à 1,66) (voir figures 67 et 68 du document proposé en annexe).

► Stratégie de triage en deux temps

Une seule étude a comparé l'examen cytologique au seuil ASC-US à des stratégies de triage en deux temps. Ces stratégies utilisaient l'examen cytologique (aux seuils ASC-US et HSIL) comme premier test de triage (voir figures 69 et 70 du document annexé).

Pour la détection des CIN 2+, le fait d'ajouter l'immunocytochimie p16/Ki67 comme deuxième test de triage, 6 à 12 mois après l'examen cytologique, résultait en une sensibilité similaire (ratio : 1,03 ; IC à 95 % : 0,97 – 1,09) et en une diminution non significative de la spécificité (ratio : 0,88 ; IC à 95 % : 0,71 – 1,08) pour la stratégie utilisant ASC-US comme

seuil du premier examen cytologique et une sensibilité similaire (ratio : 0,97 ; IC à 95 % : 0,95 – 1,35) avec une augmentation non significative de la spécificité (ratio : 1,14 ; IC à 95 % : 0,95 – 1,35) pour la stratégie utilisant HSIL comme seuil. Pour la détection des CIN 3+, les sensibilités de ces stratégies étaient légèrement plus élevées, mais de manière non significative (ratio 1,03 si le seuil du 1^{er} examen cytologique était ASC-US et de 1,04 si le seuil était HSIL) ; la spécificité était légèrement et non significativement plus faible si le seuil de l'examen cytologique était ASC-US (ratio : 0,97) et plus élevée mais de manière non significative si le seuil était LSIL (ratio : 1,19).

Pour toutes les autres stratégies, les intervalles de confiance autour des ratios de sensibilité et de spécificité incluaient 1.

8.3.3 Risque de CIN 3+ chez les femmes avec un test de dépistage HPV-HR positif et selon les résultats de triage sur un auto-prélèvement

Le tableau 20 résume les estimations globales (poolées par méta-analyse) de sensibilité et de spécificité absolues de 20 stratégies de triage pour la détection des CIN 3+. Il présente également, pour chacune des stratégies de triage analysées, le nombre de résultats vrais et faux positifs et négatifs pour 1 000 femmes dont le test de dépistage HPV-HR était positif sur auto-prélèvement et ayant eu un triage, ainsi que le risque de CIN 3+ pour les femmes dont le résultat de triage était positif (VPP) et pour celles dont le résultat du triage était négatif (VPNc = 1-VPN). La proportion de femmes positives au triage qui devaient être rappelées pour colposcopie a également été calculée, de même que le nombre de femmes devant être rappelées pour colposcopie afin de détecter un cas de CIN 3+ (1/VPP). Ces paramètres ont été calculés pour trois populations : (i) une population à faible risque, dans laquelle la prévalence moyenne des CIN 3+ était de 5 % ; (ii) une population à risque moyen, dans laquelle la prévalence des CIN 3+ était de 9 % (ce qui correspondait à la prévalence moyenne poolée des études incluses dans la méta-analyse) et (iii) une population à risque plus élevé, avec une prévalence de CIN 3+ de 15 %.

Les stratégies de triage ont été considérées comme acceptables lorsque la VPP était supérieure à 10 % (c'est-à-dire le risque de CIN 3+ lorsque le triage était positif) et le complément de la VPN (VPNc), inférieur à 1 % (le risque de CIN 3+ lorsque le triage était négatif). Les stratégies remplissant ces critères sont indiquées en gras et en italique dans les colonnes VPP et VPNc. Les stratégies pour lesquelles les deux critères sont remplis sont marquées par un « x » dans la dernière colonne du tableau.

► **Triage en un temps**

Plusieurs stratégies de triage en un temps remplissaient les deux critères d'acceptabilité. La stratégie 3 (examen cytologique au seuil ASC-US et génotypage HPV 16) et la stratégie 13 (examen cytologique au seuil HSIL et génotypage HPV 16) étaient des stratégies acceptables pour toutes les situations de risque. La stratégie 10 (examen cytologique au seuil LSIL et génotypage HPV 16) remplissait les deux critères pour des populations à risque faible et à risque moyen. La stratégie 5 (examen cytologique au seuil ASC-US et génotypage HPV 16/18) et la stratégie 19 (génotypage HPV 16/18 et immunocytochimie p16/Ki678) donnaient des résultats acceptables pour des populations à risque moyen et à risque élevé.

La stratégie 1 (examen cytologique au seuil ASC-US) et la stratégie 7 (*co-testing* par examen cytologique au seuil LSIL et génotypage HPV 16) remplissaient les deux critères pour des populations/situations à faible risque. La stratégie 2 (examen cytologique au seuil ASC-US et génotypage HPV 16/18) et la stratégie 8 (examen cytologique au seuil LSIL et génotypage HPV 16) étaient acceptables dans les populations à risque moyen.

► **Triage en deux temps**

La stratégie incluant un premier examen cytologique au seuil HSIL suivi d'immunocytochimie p16/Ki67 à distance semblait être intéressante dans des populations à risque faible et à risque moyen.

Les estimations de risque de CIN 3+ post-triage étaient souvent fondées sur une seule étude. En outre, dans les études évaluant les stratégies de triage en un temps, le suivi était de courte durée, ce qui impliquait que la sensibilité de la stratégie sur la durée complète d'un intervalle de dépistage de 5 ans pouvait être très surestimée et le risque de CIN 3+, si le triage était négatif (VPNc), sous-estimé. En conséquence, le niveau de preuve associé aux performances du triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif sur auto-prélèvement doit être considéré comme très faible.

Tableau 20. Nombre de vrais positifs (VP) et de faux positifs (FP) pour 1 000 femmes dont le test de dépistage HPV-HR était positif sur un auto-prélèvement, et ayant eu un triage selon les 20 stratégies indiquées, valeur prédictive positive (VPP = risque de CIN 3+ si le triage était positif), 1/VPP (nombre de femmes à rappeler pour détecter un cas de CIN 3+, valeur prédictive négative (VPN) et complément de VPN (VPNc = 1 - VPN = risque de CIN 3+ si le triage était négatif), et la proportion de triage positif, estimés pour trois situations de risque, c'est-à-dire de prévalence des CIN 3+ (risque faible = 5 %, risque moyen = 9 % et risque élevé = 15 %). |=OU ; &=ET

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère Rempli, cad VPP ≥ 10 % ET VPNc < 1 %
Situation/population à risque faible : prévalence des CIN 3+ de 5 % chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,90	0,71	0,05	45	5	279	671	0,14	7,20	0,99	0,007	0,32	x
2	ASC-US+	p16/Ki67	0,97	0,43	0,05	49	1	544	406	0,08	12,10	1,00	0,002	0,59	
3	ASC-US+ HPV16		0,99	0,51	0,05	50	0	468	482	0,10	10,36	1,00	0,000	0,52	x
4	ASC-US+&HPV16		0,57	0,90	0,05	29	21	100	850	0,22	4,45	0,98	0,024	0,13	
5	ASC-US+ HPV1618		1,00	0,47	0,05	50	0	501	449	0,09	11,02	1,00	0,000	0,55	
6	ASC-US+&HPV1618		0,68	0,87	0,05	34	16	125	825	0,21	4,68	0,98	0,019	0,16	
7	LSIL+		0,81	0,80	0,05	40	10	188	762	0,18	5,70	0,99	0,013	0,23	
8	LSIL+ HPV16		0,96	0,66	0,05	48	2	327	623	0,13	7,81	1,00	0,003	0,38	x
9	LSIL+ & HPV16		0,53	0,94	0,05	27	23	56	894	0,33	3,07	0,97	0,025	0,08	
10	LSIL+ HPV1618		0,98	0,62	0,05	49	1	366	584	0,12	8,47	1,00	0,002	0,42	x
11	LSIL+ & HPV1618		0,64	0,92	0,05	32	18	74	876	0,30	3,31	0,98	0,020	0,11	
12	HSIL+		0,76	0,81	0,05	38	12	178	772	0,18	5,68	0,98	0,015	0,22	
13	HSIL+ HPV16		0,94	0,75	0,05	47	3	238	712	0,16	6,06	1,00	0,004	0,29	x
14	HSIL+ & HPV16		0,51	0,97	0,05	25	25	28	922	0,47	2,12	0,97	0,026	0,05	

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère Rempli, cad VPP ≥ 10 % ET VPNc < 1 %
15	HSIL+ HPV1618		0,96	0,75	0,05	48	2	238	712	0,17	5,96	1,00	0,003	0,29	x
16	HSIL+ & HPV1618		0,60	0,96	0,05	30	20	39	911	0,43	2,30	0,98	0,021	0,07	
17	HSIL+	p16/Ki67	0,96	0,58	0,05	48	2	400	550	0,11	9,33	1,00	0,004	0,45	x
18	HPV1618		0,71	0,70	0,05	35	15	283	667	0,11	9,09	0,98	0,022	0,32	
19	HPV1618 p16/Ki67		0,97	0,52	0,05	49	1	456	494	0,10	10,31	1,00	0,002	0,51	x
20	p16/Ki67		0,93	0,55	0,05	47	3	432	518	0,10	10,19	0,99	0,006	0,48	x
Situation/population à risque moyen : prévalence des CIN 3+ de 9 % chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,90	0,71	0,09	83	10	267	640	0,24	4,22	0,98	0,015	0,35	
2	ASC-US+	p16/Ki67	0,97	0,43	0,09	91	2	520	387	0,15	6,71	0,99	0,005	0,61	x
3	ASC-US+ HPV16		0,99	0,51	0,09	92	1	447	460	0,17	5,86	1,00	0,002	0,54	x
4	ASC-US+&HPV16		0,57	0,90	0,09	53	40	95	812	0,36	2,79	0,95	0,047	0,15	
5	ASC-US+ HPV1618		1,00	0,47	0,09	93	0	478	429	0,16	6,14	1,00	0,000	0,57	x
6	ASC-US+&HPV1618		0,68	0,87	0,09	63	30	120	787	0,34	2,90	0,96	0,037	0,18	
7	LSIL+		0,81	0,80	0,09	75	18	180	727	0,29	3,40	0,98	0,024	0,26	
8	LSIL+ HPV16		0,96	0,66	0,09	90	3	312	595	0,22	4,47	0,99	0,005	0,40	x
9	LSIL+ & HPV16		0,53	0,94	0,09	50	43	54	853	0,48	2,08	0,95	0,048	0,10	
10	LSIL+ HPV1618		0,98	0,62	0,09	91	2	349	558	0,21	4,84	1,00	0,004	0,44	x
11	LSIL+ & HPV1618		0,64	0,92	0,09	59	34	71	836	0,45	2,20	0,96	0,039	0,13	
12	HSIL+		0,76	0,81	0,09	70	23	170	737	0,29	3,43	0,97	0,030	0,24	
13	HSIL+ HPV16		0,94	0,75	0,09	88	5	228	679	0,28	3,59	0,99	0,007	0,32	x

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère Rempli, cad VPP ≥ 10 % ET VPNc < 1 %
14	HSIL+ & HPV16		0,51	0,97	0,09	47	46	26	881	0,64	1,55	0,95	0,050	0,07	
15	HSIL+ HPV1618		0,96	0,75	0,09	90	3	228	679	0,28	3,53	1,00	0,004	0,32	x
16	HSIL+ & HPV1618		0,60	0,96	0,09	56	37	37	870	0,60	1,66	0,96	0,041	0,09	
17	HSIL+	p16/Ki67	0,96	0,58	0,09	89	4	382	525	0,19	5,29	0,99	0,008	0,47	x
18	HPV1618		0,71	0,70	0,09	66	27	270	637	0,20	5,09	0,96	0,041	0,34	
19	HPV1618 p16/Ki67		0,97	0,52	0,09	91	2	435	472	0,17	5,78	1,00	0,004	0,53	x
20	p16/Ki67		0,93	0,55	0,09	86	7	413	494	0,17	5,80	0,99	0,014	0,50	
Situation/population à risque élevé : prévalence des CIN 3+ de 15 % chez les femmes ayant un test de dépistage HPV positif															
1	ASC-US+		0,90	0,71	0,15	134	16	250	600	0,35	2,87	0,97	0,026	0,38	
2	ASC-US+	p16/Ki67	0,97	0,43	0,15	146	4	487	363	0,23	4,34	0,99	0,011	0,63	
3	ASC-US+ HPV16		0,99	0,51	0,15	149	1	419	431	0,26	3,81	1,00	0,002	0,57	x
4	ASC-US+&HPV16		0,57	0,90	0,15	86	64	89	761	0,49	2,03	0,92	0,078	0,18	
5	ASC-US+ HPV1618		1,00	0,47	0,15	150	0	448	402	0,25	3,99	1,00	0,000	0,60	x
6	ASC-US+&HPV1618		0,68	0,87	0,15	102	48	112	738	0,48	2,10	0,94	0,061	0,21	
7	LSIL+		0,81	0,80	0,15	121	29	168	682	0,42	2,39	0,96	0,041	0,29	
8	LSIL+ HPV16		0,96	0,66	0,15	144	6	292	558	0,33	3,03	0,99	0,011	0,44	
9	LSIL+ & HPV16		0,53	0,94	0,15	80	70	50	800	0,62	1,63	0,92	0,080	0,13	
10	LSIL+ HPV1618		0,98	0,62	0,15	121	29	168	682	0,42	2,39	0,96	0,041	0,29	
11	LSIL+ & HPV1618		0,64	0,92	0,15	144	6	292	558	0,33	3,03	0,99	0,011	0,44	
12	HSIL+		0,76	0,81	0,15	80	70	50	800	0,62	1,63	0,92	0,080	0,13	

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

	Triage 1	Triage 2	Sensibilité	Spécificité	Prévalence des CIN 3	VP	FN	FP	VN	VPP	1/VPP	VPN	VPNc	Triage positif	Critère Rempli, cad VPP ≥ 10 % ET VPNc < 1 %
13	HSIL+ HPV16		0,94	0,75	0,15	147	3	327	523	0,31	3,22	0,99	0,006	0,47	x
14	HSIL+ & HPV16		0,51	0,97	0,15	95	55	66	784	0,59	1,69	0,93	0,066	0,16	
15	HSIL+ HPV1618		0,96	0,75	0,15	113	37	159	691	0,42	2,41	0,95	0,051	0,27	
16	HSIL+ & HPV1618		0,60	0,96	0,15	90	60	35	815	0,72	1,39	0,93	0,069	0,13	
17	HSIL+	p16/Ki67	0,96	0,58	0,15	144	6	358	492	0,29	3,49	0,99	0,012	0,50	
18	HPV1618		0,71	0,70	0,15	106	44	253	597	0,30	3,39	0,93	0,069	0,36	
19	HPV1618 p16/Ki67		0,97	0,52	0,15	146	4	408	442	0,26	3,79	0,99	0,009	0,55	x
20	p16/Ki67		0,93	0,55	0,15	140	10	387	463	0,27	3,76	0,98	0,021	0,53	

8.4 Conclusion

La prise en charge optimale des femmes infectées par l'HPV-HR constitue un enjeu important, car le test du HPV-HR présente une spécificité inférieure à celle de l'examen cytologique. Le triage des femmes ayant un test HPV-HR positif est en effet nécessaire pour diminuer le nombre de suivis inutiles et pour éviter autant que possible les sur-diagnostics et les sur-traitements.

8.4.1 Stratégies de triage chez les femmes présentant un test HPV-HR positif sur un échantillon recueilli par un clinicien

► Performance des stratégies de triage en un temps

La stratégie de triage des femmes présentant un test HPV-HR positif sur un échantillon recueilli par un clinicien la mieux documentée reposait sur l'examen cytologique réflexe (un seul test) pour lequel un résultat ASC-US ou plus péjoratif (ASC-US+) était considéré comme un triage positif. Les sensibilités et spécificités poolées étaient respectivement de 71 % et de 75 % pour la détection des lésions précancéreuses CIN 2+ (36 études) et de 76 % et 71 % pour la détection des lésions précancéreuses CIN 3+ (27 études).

Les sensibilités et spécificités relatives (ratios de sensibilité et de spécificité) des autres stratégies de triage étaient calculées par rapport à la stratégie de triage par l'examen cytologique au seuil ASC-US.

La stratégie de triage en un temps la plus sensible était une stratégie à deux tests comprenant le géotypage HPV 16/18 et l'immunocytochimie p16/Ki67, avec une approche « OU » (ratio de sensibilité par rapport à l'examen cytologique au seuil ASC-US : 1,39 ; IC à 95 % : 1,16 – 1,67). La spécificité de cette stratégie était cependant faible (ratio : 0,63 ; IC à 95 % : 0,56 – 0,71). En outre, cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude.

La stratégie de triage ayant la spécificité la plus élevée était une combinaison de l'examen cytologique (au seuil de positivité HSIL) et du géotypage HPV 16/18, où la positivité du triage était définie par la positivité simultanée des deux tests (approche « ET ») (ratio : 1,47 ; IC à 95 % : 1,14 – 1,90). En revanche, la sensibilité de cette stratégie était la plus faible (ratio : 0,24 ; IC à 95 % : 0,13 – 0,44).

L'immunocytochimie p16/Ki67 comme test de triage unique était plus sensible et aussi spécifique que l'examen cytologique au seuil ASC-US (ratio de sensibilité : 1,15 ; IC à 95 % : 0,97 – 1,36 ; rapport de spécificité : 1,01 ; IC à 95 % : 0,91 – 1,12), bien que la différence de sensibilité ne soit pas statistiquement significative.

Le géotypage HPV 16/18 seul était moins sensible (ratio : 0,86, IC 95 % : 0,77 – 0,97) mais avait une spécificité similaire (ratio : 1,02 ; IC à 95 % : 0,94 – 1,10) à l'examen cytologique au seuil ASC-US.

Une combinaison de l'examen cytologique (au seuil de positivité LSIL) et de géotypage HPV 16, pour laquelle un seul des tests devait être positif (approche « OU »), a montré une sensibilité plus élevée (ratio : 1,23 ; IC à 95 % : 0,86 – 1,76) (comparaison : examen cytologique réflexe au seuil \geq ASC-US) ainsi qu'une spécificité plus élevée (ratio : 1,14 ; IC à 95 % : 1,03 – 1,26). La différence était significative pour la spécificité mais pas pour la sensibilité.

► Performance des stratégies de triage en deux temps

La stratégie de triage impliquant un premier test réflexe, suivi d'un deuxième test réalisé à distance si le premier test était négatif, a montré une sensibilité plus élevée et une spécificité plus faible que le triage par examen cytologique seul au seuil ASC-US. La sensibilité la plus élevée était obtenue par la stratégie de triage avec géotypage HPV 16/18 réflexe comme premier test de triage et

l'immunocytochimie p16/Ki67 comme deuxième test de triage (ratio : 1,52 ; IC 95 % : 1,33 – 1,74), mais sa spécificité était faible (ratio : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 – 0,86). Une stratégie de triage en deux temps avec un examen cytologique au seuil ASC-US, répété 6 à 12 mois plus tard, était la seule stratégie qui était plus sensible (ratio 1,20 ; IC à 95 % : 1,11 – 1,29) sans être moins spécifique (ratio : 0,95 ; IC à 95 % : 0,86 – 1,06) qu'un seul examen cytologique réflexe au seuil ASC-US. Deux options de triage comprenant un premier examen cytologique réflexe avec un test HPV-HR réalisé dans un deuxième temps, 6 à 12 mois plus tard, étaient également caractérisées par une sensibilité équivalente au seul examen cytologique réflexe (ASC-US), mais avec cependant une perte significative de spécificité.

► **Stratégies de triage acceptables pour les femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif sur un échantillon prélevé par un clinicien**

Une stratégie de triage optimale vise à combiner une VPP suffisamment élevée pour éviter de rappeler un nombre trop important de femmes qui n'auraient aucun bénéfice du dépistage, voire en subiraient des effets négatifs (anxiété, sur-traitement), et une VPN suffisamment élevée pour ne pas passer à côté d'une lésion devant être traitée.

Les stratégies de triage acceptables ont été définies comme celles pour lesquelles la VPP, pour détecter une lésion précancéreuse CIN 3+, était supérieure à 10 % et le complément de la VNP (1-VPN) inférieure à 1 % (voir 8.1). Les valeurs prédictives ont été calculées pour des situations où la prévalence des CIN 3+ était de 5 % (population à risque faible), 9 % (risque modéré) et 15 % (risque élevé).

La stratégie en deux temps incluant deux examens cytologiques (seuil ASC-US) était acceptable dans les situations à risque faible et à risque moyen, et à la limite de l'acceptable dans une situation à risque élevé.

La stratégie en deux temps incluant un examen cytologique réflexe ASC-US, suivi d'un test HPV-HR avec ou sans un 2^e examen cytologique, était également acceptable dans les situations à risques moyen et élevé mais était moins efficace (VPP < 10 %) dans une situation à risque faible. La stratégie incluant une combinaison d'examen cytologique (seuil ASC-US) et de génotypage HPV 16/18, pour laquelle un seul des deux tests devait être positif, suivi en cas de 1^{ère} étape négative d'un examen cytologique et/ou d'un test HPV-HR 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans des situations à risques moyen et élevé mais pas dans une situation à risque faible où ces stratégies présentaient une VPP trop faible.

Seule une stratégie de triage en un temps était acceptable (combinaison de l'examen cytologique et de l'immunocytochimie p16/Ki67 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif). Cependant, cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude.

8.4.2 Performance des stratégies de triage chez des femmes avec un test HPV-HR positif sur auto-prélèvement

Dix études permettant d'évaluer la performance de stratégies de triage des femmes ayant un test positif sur auto-prélèvement ont été identifiées. Les estimations étaient hétérogènes et le niveau de preuve associé aux estimations poolées ou souvent à étude unique doit donc être considéré comme faible.

Comme pour les stratégies de triage pour des prélèvements recueillis par des cliniciens, les scénarios de triage pour les auto-prélèvements avec une sensibilité et une spécificité au moins équivalentes à l'examen cytologique (ASC-US) étaient l'immunocytochimie p16/Ki67 (ratio de sensibilité : 1,03 ; IC 95 % : 0,79 – 1,36 ; ratio de spécificité : 1,01 ; IC 95 % : 0,77 – 1,34) et la combinaison de l'examen cytologique (LSIL) et du génotypage HPV 16 (ratio de sensibilité : 0,97 ; IC à 95 % : 0,91 – 1,04 ; ratio de spécificité : 1,09 ; IC à 95 % : 0,99 – 1,20). Contrairement au triage des femmes avec un prélèvement recueilli par un clinicien, le génotypage HPV 16/18 seul était moins spécifique que l'examen cytologique seul (ASC-US) (ratio : 0,72 ; IC à 95 % : 0,66 – 0,8).

8.4.3 Compliance à des stratégies de triage en deux temps

Les stratégies en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés, impliquant un examen cytologique réflexe associé à un génotypage HPV 16/18. Cependant, ces stratégies n'atteignent pas le critère de sécurité lorsque le risque est modéré ou élevé.

8.4.4 Performances des stratégies de triage selon l'âge

Les différences de sensibilité du triage par examen cytologique en fonction de l'âge sont hétérogènes, probablement en raison du faible nombre d'études et de la variabilité intrinsèque de l'examen cytologique. Cependant, la spécificité augmente avec l'âge. De même, le génotypage HPV16/18 et le triage par ARNm sont toujours moins spécifiques pour les femmes plus jeunes.

Il est utile de rappeler qu'aucun élément de la littérature ne permet de recommander le dépistage par test HPV-HR chez les femmes de moins de 30 ans associé à une méthode de triage plus spécifique.

8.4.5 Limites et forces de la revue systématique

Dans la plupart des études disponibles, les résultats cliniques du triage n'ont été évalués que sur une durée de quelques mois après le dépistage par test HPV. Les études incluant une durée de suivi plus longue, jusqu'à 3 à 4 ans, fourniraient des informations plus utiles que celles avec un suivi de seulement 3 à 6 mois ou sans suivi du tout. La sensibilité et la valeur prédictive négative (VPN) peuvent en effet être surestimées et le complément de la VPN (VPNc), sous-estimé dans les stratégies de triage en un temps avec un suivi limité.

De nombreux scénarios de triage n'ont été évalués que dans un nombre restreint d'études et parfois même, dans une seule étude. Par ailleurs, l'hétérogénéité entre les études évaluant les mesures de performance absolues d'une stratégie donnée était généralement importante. Le fait d'évaluer les mesures de performance relatives a cependant permis de réduire la variabilité entre les études.

Une future évaluation des stratégies de triage à plusieurs étapes devrait inclure la proportion de lésions CIN 3+ identifiée à chaque étape successive du triage, après l'étape initiale et la proportion de femmes perdues de vue à chaque étape.

D'autres marqueurs pourraient également être utiles pour le triage des femmes ayant un test HPV-HR positif (notamment le génotypage étendu, les profils d'hyper-méthylation, l'expression d'oncoprotéines telles que E6 et E7, les aberrations chromosomiques, le test de l'ARNm viral, l'évolution de la charge virale de type d'HPV spécifique) et pourraient être inclus dans des stratégies de triage autres que celles évaluées dans la présente revue systématique. Il existe une masse de possibilités de triage moléculaire et des centaines de combinaisons de tests possibles. La présente méta-analyse s'est concentrée sur les tests de triage les mieux documentés à ce jour, les autres tests étant encore insuffisamment documentés dans la littérature.

Une étude évaluant le double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de triage a été publiée après la réalisation de la méta-analyse (199). Cette étude prospective, avec jusqu'à 5 années de suivi, montre la supériorité du triage par p16/K67 par rapport au triage par cytologie.

La définition des stratégies acceptables est fondée sur l'utilisation de probabilités de lésions CIN 3+ après triage, définissant les seuils de risque à partir desquels les femmes doivent être envoyées immédiatement en colposcopie (VPP), ainsi que ceux en-dessous desquels elles sont réintégrées dans le dépistage de routine (1-VPN). Il n'existe pas de seuil universel et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. Des seuils de risque de CIN 3+ de 10 % (VPP) et de 1 % (1-VPN) ont été utilisés dans la présente analyse. Ces seuils sont discutables. Des seuils

différents sont utilisés dans d'autres pays, notamment aux Pays-Bas (respectivement 20 % et 2 %) et aux États-Unis (5,2 % et 2,6 %).

Dans la présente revue systématique, les stratégies de triage en deux temps par examen cytologique réflexe (1^{er} temps) et examen cytologique répété (2^e temps), ainsi que par examen cytologique (1^{er} temps), puis par un test HPV (2^e temps), semblaient être des stratégies acceptables. Toutefois, il convient de mentionner que la qualité de l'examen cytologique dans les conditions réelles pourrait être plus hétérogène que dans les essais inclus dans cette revue. Le triage à l'aide de biomarqueurs objectifs pourrait réduire cette variabilité.

Un défi important

- La sensibilité plus élevée du dépistage par test HPV en comparaison de la cytologie est associée à une perte de spécificité, entraînant une diminution de la valeur prédictive positive du test de dépistage et potentiellement, un suivi et des traitements inutiles des femmes ayant un test de dépistage HPV positif.
- Le triage des femmes ayant un test HPV positif de dépistage représente un défi important.
- La stratégie de triage la mieux documentée est l'examen cytologique (au seuil ASC-US). Cette stratégie de triage n'est cependant pas optimale car les femmes dépistées positives par test HPV et ayant une cytologie de triage négative nécessitent un suivi. Elles présentent en effet un risque trop élevé de développer une lésion précancéreuse ou un cancer pour pouvoir être réintégrées dans le dépistage de routine.

Triage des femmes dépistées positives sur un échantillon prélevé par un clinicien

- Au total, 59 études incluant 29 stratégies de triage chez des femmes dépistées positives sur un échantillon prélevé par un clinicien ont été incluses dans la méta-analyse. Les stratégies incluaient des stratégies en un temps et des stratégies en deux temps, chacun de ces temps pouvant impliquer un seul test ou une combinaison de tests, et le 2^e temps intervenant 6 à 12 mois après le 1^{er} temps, qui était concomittant du dépistage (réalisé en réflexe sur l'échantillon de dépistage).
- Les sensibilités et spécificités absolues des différentes stratégies de triage ont été estimées, ainsi que les sensibilité et spécificités relatives des différentes stratégies en comparaison de la stratégie de triage par cytologie (ASC-US). Le modèle de stratification du risque permettant de classer les groupes de femmes en fonction de leur risque de développer une lésion précancéreuse du col de l'utérus a été utilisé pour juger de la pertinence des stratégies de triage. Ce modèle vise à définir des seuils de risque à partir duquel les femmes doivent être envoyées immédiatement en colposcopie, ainsi que des seuils en dessous desquels elles sont réintégrées dans le dépistage de routine.
- Des seuils de risque de CIN 3+ de 10 % (VPP) pour l'envoi immédiat en colposcopie et de 1 % (1-VPN) pour réintégration au dépistage de routine ont été proposés en Europe et utilisés dans la présente analyse. Ces seuils sont discutables et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. Des seuils différents sont utilisés dans d'autres pays, notamment aux Pays-Bas (respectivement 20 % et 2 %) et aux États-Unis (5,2 % et 2,6 %).
- Les valeurs prédictives d'une stratégie de triage dépendent des performances diagnostiques intrinsèques de cette stratégie (sensibilité et spécificité) ainsi que de la prévalence des lésions précancéreuses dans la population à qui la stratégie est appliquée. Pour chacune des stratégies de triage examinées, le pourcentage de femmes ayant un triage positif (donc nécessitant un rappel pour colposcopie), ainsi que le risque de CIN 3+ pour les femmes dont le résultat de triage était positif (VPP) et pour celles dont le résultat de triage était négatif (1-VPN), ont été estimés pour trois situations/populations : (i) population à faible risque (prévalence moyenne des CIN 3+ de 5 %) ; (ii) population à risque moyen (prévalence des CIN 3+ de 9 %) et (iii) population à risque plus élevé (prévalence de CIN 3+ de 15 %). Ces trois situations de risque simulées sont des situations théoriques.

- Sur le terrain, le risque dépendra de la population considérée. Seules deux études françaises publiées fournissant des données sur la prévalence des lésions précancéreuses chez des femmes ayant un test de dépistage HPV-HR positif ont pu être identifiées. Elles indiquent une prévalence des CIN 3+ de l'ordre de 5 à 6 %. La stratégie en deux temps incluant une 1^{ère} cytologie réflexe (au seuil ASC-US), suivie d'une 2^e cytologie (ASC-US) 6 à 12 mois plus tard, est acceptable dans les situations à risque faible et à risque moyen, et à la limite de l'acceptable dans une situation à risque élevé. La stratégie en deux temps incluant un examen cytologique réflexe ASC-US, suivi d'un test HPV 12 mois plus tard, avec ou sans un examen cytologique, est également acceptable dans les situations à risques moyen et élevé mais est moins efficace (VPP < 10 %) dans une situation à risque faible. La stratégie incluant une combinaison d'examen cytologique (seuil ASC-US) et de génotypage HPV 16/18, pour laquelle un seul des deux tests devait être positif, suivi en cas de 1^{ère} étape négative d'un examen cytologique et/ou d'un test HPV-HR 6 à 12 mois plus tard, est acceptable dans des situations à risques moyen et élevé mais pas dans une situation à risque faible où ces stratégies présentent une VPP trop faible.
- Une seule stratégie de triage en un temps est acceptable : combinaison de l'examen cytologique et du double immuno-marquage p16/Ki67 pour laquelle un seul des deux tests doit être positif. Cependant, cette stratégie n'a été évaluée que dans une seule étude.

Triage des femmes dépistées positives sur un auto-prélèvement vaginal

- Seules dix études ont été identifiées permettant d'évaluer les performances du triage des femmes dépistées sur un auto-prélèvement vaginal (APV). Les résultats étaient variables entre les études. De même, le niveau de preuve était associé à des estimations poolées ou souvent à une étude unique et doit donc être considéré comme faible.
- Le triage par examen cytologique ou par double immuno-marquage nécessite le rappel des femmes puisque ces tests ne peuvent se faire en réflexe sur un APV.

Compliance à des stratégies de triage en deux temps

Les stratégies en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés.

9. Analyse économique de l'utilisation des tests de dépistage du CCU

9.1 Données internationales

Treize études ont été analysées dans ce chapitre. Leurs caractéristiques méthodologiques sont détaillées dans le tableau présenté en annexe 7.

9.1.1 Examen cytologique *versus* test HPV

Aux Pays-Bas, les stratégies de vaccination HPV et de dépistage du CCU sont complémentaires. Des alternatives à l'examen cytologique (test HPV et double immuno-marquage) ont été développées afin d'améliorer l'efficacité du dépistage. Une analyse coût-utilité a été menée dans ce contexte visant à évaluer la place du test HPV dans la stratégie de dépistage primaire du CCU aux Pays-Bas (200). Selon les hypothèses formulées dans cette étude, la stratégie la plus efficiente consistait en la réalisation d'un test HPV en dépistage primaire et d'un examen cytologique en test de triage tous les 3 ans pour une valeur seuil de 20 000 € par QALY ou tous les 7 ans pour une valeur seuil de 50 000 € par QALY. Les résultats présentés étaient sensibles à plusieurs paramètres du modèle dont le plus important était le prix du test HPV. Une analyse complémentaire a montré que le test HPV en dépistage primaire n'était pas la stratégie la plus efficiente pour les femmes âgées de moins de 33 ans : une stratégie associant un examen cytologique chez les femmes de moins de 33 ans et un test HPV chez les femmes de plus de 33 ans s'avérait plus efficiente qu'une stratégie reposant sur le test HPV seul pour les femmes de tout âge. Ce résultat était principalement lié à la faible VPP du test HPV pour des lésions cervicales chez les femmes les plus jeunes. Les auteurs concluaient que l'augmentation de l'intervalle entre deux dépistages et l'utilisation du test HPV en dépistage primaire à la place de l'examen cytologique pouvaient permettre d'améliorer l'efficacité et de diminuer les coûts liés au dépistage du CCU aux Pays-Bas.

Une seconde étude menée aux Pays-Bas (159) a analysé l'efficacité et les coûts du dépistage primaire du CCU par test HPV *versus* par examen cytologique à partir de différents scénarios reposant sur les variables observées dans plusieurs pays européens. L'objectif était de mettre en évidence la situation dans laquelle le test HPV pouvait être préféré à l'examen cytologique en termes de ratio coût-efficacité. Dans plusieurs des scénarios envisagés, le test HPV en dépistage primaire était préféré à l'examen cytologique pour les femmes de plus de 30 ans, malgré une sensibilité et une spécificité plus faibles. L'examen cytologique était préféré dans les scénarios présentant un faible coût de l'examen et dans ceux associant une prévalence élevée de l'infection à HPV et un coût élevé du test HPV.

En Belgique, le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) a mené une étude coût-efficacité pour évaluer l'impact de l'introduction d'un dépistage du CCU fondé sur le test HPV (156). Un modèle théorique comparant deux cohortes a été construit : une cohorte de 100 000 femmes réalisant un dépistage tous les 3 ans avec un examen cytologique (« stratégie Pap-test ») et une cohorte de 100 000 femmes réalisant un dépistage par test HPV tous les 5 ans (« stratégie HPV-test »). En cas de cytologie ASC-US, les femmes avaient un test de triage par test HPV et celles qui avaient un test HPV positif avaient un test de triage par examen cytologique. Les femmes étaient suivies à partir de l'âge de 30 ans et sur un horizon temporel de 74 ans. Comparativement à la situation telle qu'elle existait en 2015 en Belgique, c'est-à-dire si les 100 000 femmes de la cohorte étaient dépistées tous les 3 ans par un examen cytologique, les résultats du modèle indiquaient l'apparition de 462 cas de CCU, dont 178 seraient suivis de décès. Le coût du dépistage et du traitement de ces cas représenterait un total de 83 millions d'euros (valeur actualisée²² : 51,8 millions d'euros). Selon les prévisions du modèle, le remplacement de l'examen cytologique

²² Pour les valeurs actualisées, un taux de 3 % a été appliqué aux coûts et de 1,5 % aux bénéfiques.

effectué tous les 3 ans par un test HPV effectué tous les 5 ans permettrait d'éviter 240 cas de CCU et 96 décès, et donc de gagner 2 878 années de vie (valeur actualisée : 1 618 années de vie). Le passage au test HPV tous les 5 ans permettrait d'économiser près de 15 millions d'euros (valeur actualisée : 5,8 millions d'euros) sur la durée de vie de la cohorte de 100 000 femmes, comparativement aux coûts totaux de dépistage et de traitement avec l'examen cytologique. Ces coûts évités étaient principalement liés à l'allongement de l'intervalle de 3 à 5 ans entre deux dépistages. Les résultats du modèle indiquaient donc que la stratégie de dépistage par test HPV était dominante : elle permettait d'éviter davantage de cancers et de décès, pour un coût total moins élevé, comparativement à l'examen cytologique. Tous les scénarios de l'analyse de sensibilité univariée menée confirmaient cette conclusion à l'exception d'un, celui dans lequel le prix fixé pour le test HPV en dépistage primaire était le même que celui du test HPV actuellement utilisé en test de suivi (dans ce cas, la stratégie de dépistage par test HPV n'était plus dominante, même si son rapport coût-efficacité restait peu élevé). Par ailleurs, une analyse de sensibilité multivariée « *worst case* » (en faisant varier simultanément plusieurs paramètres cliniques à leur estimation la moins favorable) a montré que la stratégie HPV restait dominante, même dans l'hypothèse où elle ne procurait aucun bénéfice additionnel, comparativement à la stratégie Pap-test en termes de réduction du nombre de CCU et de décès.

En Allemagne, des scénarios fondés sur l'utilisation du test HPV en dépistage primaire du CCU, comparativement à l'examen cytologique, ont été modélisés pour évaluer l'efficacité et les coûts annuels (201). Un modèle de Markov a ainsi été construit pour comparer l'efficacité et l'impact budgétaire de la réalisation d'un examen cytologique annuel selon différents scénarios de dépistage sur 5 ans. La stratégie de référence était la réalisation annuelle d'un examen cytologique ; elle a été comparée à quatre stratégies alternatives fondées sur le test HPV en dépistage primaire du CCU, avec ou sans examen cytologique réflexe et sur le double immuno-marquage p16/Ki67 : 1) un test HPV positif suivi d'un examen cytologique ; 2) un test HPV positif suivi du double immuno-marquage p16/Ki67 ; 3) un test HPV positif suivi d'une colposcopie si le test HPV est positif aux types 16/18 ou d'un double immuno-marquage si le test HPV est positif aux autres types ; 4) un *co-testing* associant un test HPV et un examen cytologique. Sur un horizon temporel de 10 ans, les résultats de cette modélisation ont montré que les stratégies de dépistage incluant le test HPV en dépistage primaire des infections HPV à haut risque (HPV 16/18) associé au double immuno-marquage p16/Ki67 pouvaient améliorer la détection du CCU à un coût annuel total inférieur aux stratégies fondées sur l'examen cytologique. L'incidence annuelle estimée du CCU dans la population dépistée était plus faible dans tous les scénarios de dépistage fondés sur le test HPV que dans ceux fondés sur l'examen cytologique. De même, tous les scénarios fondés sur le test HPV étaient associés à moins de décès dus à des diagnostics manqués de CCU, comparativement aux scénarios fondés sur l'examen cytologique. Les coûts totaux annuels étaient inférieurs lorsque le test HPV était utilisé préférentiellement à l'examen cytologique. Le coût annuel moyen des scénarios fondés sur le test HPV variait de 117 millions d'euros à 136 millions d'euros, comparativement à 177 millions d'euros pour le dépistage par examen cytologique. L'analyse de sensibilité a montré une augmentation des coûts du dépistage par examen cytologique lorsque le taux de femmes dépistées (comparativement aux femmes invitées au dépistage) augmentait, se traduisant par un ratio coût-efficacité encore meilleur pour le test HPV. L'examen cytologique permettait d'obtenir des résultats similaires au test HPV lorsque le taux de participation des femmes augmentait dans les scénarios 2 et 4 (à 63,7 % et 73,8 %, respectivement). Cependant, les résultats étaient supérieurs avec le test HPV dans tous les autres scénarios, même lorsque 100 % des femmes invitées au dépistage étaient réellement dépistées par examen cytologique. Par ailleurs, la modification de la fréquence du dépistage par test HPV de 5 à 3 ans était associée à une incidence annuelle du CCU inférieure et à une mortalité due aux cancers non dépistés moindre, mais des coûts annuels moyens plus élevés.

En Angleterre, les patientes de la cohorte de l'étude ARTISTIC (*A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*) ont été rappelées pour une nouvelle durée de 3 ans (202). Une étude coût-efficacité fondée sur cette cohorte avait pour objectif de comparer le test HPV *versus* l'examen

cytologique en dépistage primaire du CCU. Entre juillet 2007 et septembre 2009, 8 873 femmes ont ainsi participé à la 3^e vague de dépistage ; 6 337 avaient été dépistées à la 2^e vague et 2 536 n'avait pas été dépistées depuis la 1^{ère} vague. La plupart des stratégies utilisant le test HPV en dépistage primaire l'utilisaient seul et entraînaient une réduction des coûts quel que soit le statut vaccinal des patientes. La réduction des coûts était de l'ordre de 7 à 18 % chez les femmes non vaccinées et de 9 à 22 % chez les femmes vaccinées. L'utilisation d'un génotypage partiel dès la première étape du dépistage, afin d'identifier les femmes avec une infection à HPV de type 16/18 et leur orientation vers la coloscopie le cas échéant, représentait la stratégie la plus efficace, résultant en 83 années de vie supplémentaires pour 100 000 femmes chez les patientes non vaccinées, comparativement à la pratique en vigueur en Angleterre. Le nombre d'années de vie gagnées était similaire chez les femmes vaccinées. Parmi les femmes non vaccinées, cette stratégie de génotypage entraînait cependant une augmentation de 20 % du nombre de coloscopies effectuées, alors que parmi les femmes vaccinées, le nombre de coloscopies étaient plus faible que la pratique en vigueur. Dans les analyses exploratoires menées, les stratégies pour lesquelles l'examen cytologique était proposé jusqu'à l'âge de 30 ou 35 ans et pour lesquelles le test HPV était utilisé à des âges plus avancés présentaient des coûts plus élevés et une efficacité intermédiaire, comparativement aux stratégies associées à la mise en œuvre d'un dépistage fondé sur le test HPV seul à partir de 25 ans. Les auteurs suggéraient néanmoins d'interpréter ces résultats avec prudence car ils reposaient sur des hypothèses formulées sur le comportement de dépistage des femmes et sur leur respect des recommandations.

En Irlande, l'impact de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire à la place de l'examen cytologique a été évalué par l'Autorité d'information et de qualité en santé (HIQA) (112). Les stratégies de triage ont également été évaluées en fonction des intervalles de dépistage et des tranches d'âge envisagés. Cette évaluation a reposé sur une cohorte de femmes vaccinées contre les HPV 16 et 18 et sur une cohorte de femmes non vaccinées. Pour une cohorte de femmes non vaccinées contre les HPV 16 et 18, le test HPV en dépistage primaire tous les 5 ans entre 25 et 60 ans, suivi d'un triage par examen cytologique (si le test HPV est positif), présentait un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 29 788 € par année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY). Cette stratégie avait une efficacité clinique similaire et permettait de réduire les coûts, comparativement à la pratique en vigueur en Irlande au moment de l'étude (examen cytologique tous les 3 ans). Pour une cohorte de femmes vaccinées contre les HPV 16 et 18, aucune des stratégies modélisées dans cette évaluation (qui a considéré un intervalle maximal de dépistage de 5 ans) n'était jugée efficiente par rapport à l'absence de dépistage à un seuil de disposition à payer de 45 000 € par QALY. Parmi les stratégies considérées, celle présentant le RDCR le plus faible (58 745 € par QALY) était l'utilisation du test HPV en dépistage primaire tous les 5 ans, entre 25 et 60 ans, suivi d'un test de triage par examen cytologique. Par ailleurs, l'analyse d'impact budgétaire menée dans le cadre de cette évaluation a montré que, comparativement à l'examen cytologique, le test HPV en dépistage primaire tous les 5 ans, suivi d'un test de triage par examen cytologique entre 25 et 60 ans, permettrait une économie nette de 3 millions d'euros pour les femmes vaccinées contre les HPV 16 et 18, de 32 millions d'euros pour la cohorte non vaccinée et jusqu'à 35 millions d'euros pour l'ensemble de la population éligible au programme national de dépistage organisé du CCU sur une période de huit ans, de 2018 à 2025. Deux analyses en sous-groupes ont été réalisées. La première portait sur un accès au dépistage des femmes âgées de 60 à 65 ans qui n'auraient pas eu accès au dépistage organisé du CCU à partir de 25 ans et qui ont été dépistées pour la première fois à 50 ans. Bien que la stratégie envisageant l'extension de l'âge des femmes au dépistage soit plus efficace, elle n'était pas efficiente à un seuil de disposition à payer de 20 000 à 45 000 € par QALY. Compte tenu de leur absence de dépistage antérieur, il pouvait paraître approprié d'étendre le dépistage à 65 ans pour ces femmes pour des raisons éthiques. Cependant, pour maximiser les bénéfices de cette vague supplémentaire de dépistage, une campagne ciblée visant à encourager les femmes de plus de 60 ans semblait nécessaire, compte tenu du faible taux de dépistage chez les femmes plus âgées. La deuxième analyse en sous-groupe a porté sur les stratégies alternatives de dépistage chez les femmes non vaccinées de moins de 30 ans (dans un

contexte où le dépistage primaire par test HPV tous les 5 ans et le triage par examen cytologique sont proposés à partir de 30 ans). Les femmes de moins de 30 ans présentaient une forte prévalence d'infections à HPV et d'anomalies cervicales ; le dépistage tous les 5 ans pouvait conduire à une augmentation des cancers d'intervalle dans ce sous-groupe. Bien que plus efficace, aucune des stratégies prenant en compte une vague de dépistage supplémentaire (c'est-à-dire un dépistage tous les trois ans chez les femmes âgées de moins de 30 ans) n'a été considérée comme efficiente.

Au Canada, dans le contexte de la réflexion sur le passage de l'examen cytologique au test HPV en dépistage primaire du CCU, une étude coût-efficacité fondée sur un modèle de microsimulation (modèle de gestion du risque de cancer) a été menée afin de mettre en évidence les résultats en termes d'efficacité et de coûts de l'utilisation de l'examen cytologique *versus* le test HPV (203). Quatorze scénarios de dépistage ont ainsi été envisagés, prenant en compte différentes modalités et intervalles de dépistage sur un horizon temporel de 30 ans. Comparativement au scénario de référence (examen cytologique tous les 3 ans entre 25 ans et 65 ans), le test HPV tous les 3 ans à partir de 30 ans, réalisé seul ou en combinaison avec un examen cytologique à partir de 21 ou 25 ans, tendait à diminuer le nombre de cas et de décès. L'augmentation de l'intervalle à 5 ans générerait un nombre équivalent de cas incidents et de décès. En augmentant l'intervalle de dépistage au-delà de 5 ans, l'incidence et la mortalité augmentaient. L'utilisation du test HPV induit de manière générale des économies de ressources en santé. Comparativement au scénario de référence, le test HPV seul tous les 5 ans à partir de 30 ans induisait 55 % (n = 82 000) de colposcopies évitées et 43 % (n = 1 195 000) de tests de dépistage (examens cytologiques et/ou tests HPV réalisés et interprétés) évités. Dans les scénarios utilisant le test HPV seul, le nombre de colposcopies et de dépistage diminuait à mesure que l'intervalle de dépistage augmentait. Lorsque le test HPV était réalisé tous les 3 ans, que ce soit seul ou dans une séquence fondée sur l'âge avec l'examen cytologique, les coûts de dépistage étaient plus élevés ; lorsque l'intervalle entre deux dépistages augmentait, les coûts du dépistage diminuaient. Les scénarios sur la frontière d'efficacité étaient le test HPV seul tous les 10, 7, 5 ou 3 ans, et l'examen cytologique tous les 3 ans à partir de 21 ou 25 ans lorsqu'il était combiné au test HPV tous les 3 ans. Selon les résultats issus du modèle proposé, l'utilisation du test HPV en dépistage primaire du CCU au Canada représentait une stratégie acceptable en termes d'incidence, de mortalité, de dépistage et de volume de tests diagnostiques. Comparativement à l'examen cytologique tous les 3 ans pour les femmes âgées de 21 à 65 ans, le test HPV tous les 5 ans pour les femmes de 30 à 65 ans était au moins aussi efficace en termes de réduction d'incidence et de mortalité et permettait une utilisation des ressources et des coûts moindres.

Aux États-Unis, une étude coût-efficacité portant sur le dépistage primaire du CCU par test HPV avec génotypage 16/18, détectant simultanément 12 autres types d'HPV HR, a été proposée (204). Quatre stratégies ont été comparées à l'aide d'un modèle de Markov : 1) l'examen cytologique avec test HPV réflexe en cas d'ASC-US ; 2) le *co-testing* associant l'examen cytologique et le test HPV ; 3) le test HPV avec examen cytologique réflexe ; 4) le test HPV avec génotypage 16/18 et l'examen cytologique réflexe (seuil ASC-US). Dans l'analyse principale, le test HPV avec génotypage était plus efficace et moins coûteux que le *co-testing* ou l'utilisation du test HPV seul. Comparativement à l'examen cytologique, le test HPV avec génotypage était plus efficient, présentant un RDCR de 7 667 US \$/QALY. De plus, le test HPV avec génotypage permettait de réduire l'incidence annuelle du CCU et le taux de mortalité par rapport aux autres stratégies, induisant un nombre plus restreint de colposcopies par cas de CIN 3 dépisté. Les coûts totaux moyens (incluant le dépistage systématique et répété, le test de triage (uniquement pour le test HPV-HR), les colposcopies et biopsies) étaient plus élevés pour le *co-testing* et le test HPV seul (1 737 US \$ et 1 481 US \$, respectivement) que pour l'examen cytologique ou le test HPV avec génotypage (1 001 US \$ et 1 064 US \$, respectivement). Des tendances similaires ont été observées dans le second scénario. Malgré des sensibilités équivalentes, le test HPV avec génotypage entraînait un moins grand nombre de tests de triage et de femmes suivies que le test HPV seul ; les coûts moyens de dépistage étaient respectivement de 1 063 US \$ contre 1 463 US \$, soit des coûts moyens évités

de 400 US \$ par femme dépistée. Le *co-testing* générerait un gain de QALY marginal mais était plus coûteux que le test HPV avec génotypage et ne s'avérait comparativement pas efficient. La stratification du risque de cancer par le génotypage HPV 16/18 chez les femmes âgées de plus de 30 ans permettrait une réduction des coûts, comparativement au *co-testing* associant l'examen cytologique et le test HPV en réduisant le nombre de tests de dépistage et les coûts globaux de dépistage. Le génotypage HPV-16/18 utilisé avec un examen cytologique réflexe serait coût-efficace dans le dépistage du CCU et représenterait une approche intéressante dans le cadre du dépistage du CCU d'un point de vue médical et économique.

Par ailleurs, une étude nord-américaine (205) a évalué l'impact clinique et budgétaire du dépistage primaire du CCU par test HPV avec génotypage 16/18, comparativement aux modalités de dépistage recommandées jusqu'alors aux États-Unis (examen cytologique et *co-testing* avec et sans génotypage 16/18). L'évaluation des coûts et de l'efficacité de chaque stratégie a montré que le dépistage par examen cytologique seul tous les 3 ans entraînait une augmentation de l'incidence du CCU et une mortalité plus élevée due aux cancers non dépistés que toute autre stratégie et à un coût supérieur à celui des stratégies intégrant un intervalle entre deux dépistages de 5 ans. Le *co-testing* tous les 3 ou 5 ans sans génotypage présentait des coûts similaires au *co-testing* tous les 3 ou 5 ans avec génotypage, mais était associé à un nombre de cas plus important de cancers. Les stratégies qui utilisaient le génotypage représentaient ainsi une alternative permettant d'améliorer l'efficacité du dépistage tout en réduisant les coûts, comparativement aux pratiques en vigueur. Parmi l'ensemble des stratégies modélisées, celles qui intégraient le *co-testing* avec génotypage ou le test HPV en dépistage primaire tous les 3 ans présentaient la plus faible incidence annuelle de CCU (respectivement 5,5 et 6,2 pour 100 000 femmes) mais nécessitaient des ressources financières plus importantes. L'intégration du génotypage en dépistage du CCU permettait ainsi d'améliorer la détection des lésions précancéreuses et donc de réduire l'incidence du CCU. Ces résultats mettaient en évidence le bénéfice clinique et le rationnel économique de l'intégration du génotypage dans toute stratégie de dépistage utilisant le test HPV en dépistage primaire du CCU.

En Nouvelle-Zélande, dans le contexte de transition de l'examen cytologique des femmes âgées de 20 à 69 ans réalisé tous les 3 ans au test HPV en dépistage primaire du CCU envisagé, une évaluation de cette dernière stratégie a été menée dans des cohortes de femmes vaccinées (couverture vaccinale de l'ordre de 50 %) et non vaccinées contre les HPV (206). Seize stratégies de dépistage différentes, variant en fonction de la modalité de test de dépistage primaire et/ou du test de triage retenue (test HPV et examen cytologique de triage en cas de test HPV positif, test HPV avec génotypage partiel, *co-testing* et *co-testing* avec génotypage partiel) et des tranches d'âge concernées ont été évaluées. L'efficacité relative de chaque stratégie de dépistage primaire fondée sur le test HPV, comparativement à la pratique en vigueur en Nouvelle-Zélande (examen cytologique tous les 3 ans chez les femmes de 20 à 69 ans), était similaire dans les cohortes de femmes non vaccinées et vaccinées. Douze stratégies sur les 16 envisagées étaient associées à une diminution (de 2 à 20 %) de l'incidence du CCU et de la mortalité. Les stratégies variaient en termes de nombre de cas de lésions de haut grade confirmés (différence de +/- 7 % comparativement à la pratique en vigueur). En 2017, il était attendu que le coût du dépistage du CCU selon la pratique en vigueur pour le gouvernement néo-zélandais soit de l'ordre de 31,7 M NZ \$ pour les femmes non vaccinées et 25,9 M NZ \$ pour les femmes vaccinées (comprenant le dépistage, le suivi et le traitement des lésions précancéreuses et du cancer). Comparativement à cette stratégie, les stratégies fondées sur le test HPV avec triage par examen cytologique étaient associées à une diminution des coûts de l'ordre de 3 à 12 %, tandis que celles fondées sur le *co-testing* test HPV et examen cytologique entraînaient une augmentation des coûts de 12 à 26 %. Toutes les stratégies fondées sur le test HPV étaient plus efficaces que la pratique en vigueur. Toutes les stratégies reposant sur le *co-testing* étaient à la fois plus efficaces et plus coûteuses que la pratique en vigueur. La stratégie optimale pour les deux groupes (femmes vaccinées et non, vaccinées) était un dépistage par test HPV tous les 5 ans chez les femmes âgées de 25 à 69 ans avec génotypage

partiel pour les HPV 16/18 et orientation vers une colposcopie si nécessaire et triage par examen cytologique pour les autres types.

En Australie, le programme national de dépistage du CCU recommandait en 2017 la réalisation d'un examen cytologique tous les 2 ans pour les femmes âgées de 18 à 69 ans. La vaccination contre HPV a été mise en œuvre en 2007 avec un taux de couverture élevé de la population et une baisse des lésions de haut grade a été rapportée chez les jeunes femmes. Une révision majeure du programme national de dépistage du CCU a été entreprise et de nouvelles recommandations cliniques de prise en charge, proposées. Dans ce contexte, une modélisation de l'efficacité et une évaluation économique de nouvelles stratégies potentielles de dépistage ont été réalisées, en utilisant un modèle de transmission de l'infection à HPV, de la vaccination, de l'histoire naturelle et du dépistage du CCU (207). Cette étude a reposé sur deux analyses : l'évaluation de 132 stratégies de dépistage, incluant celles fondées sur l'examen cytologique et le test HPV en dépistage primaire ; l'évaluation de l'impact de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire avec génotypage partiel et orientation vers la colposcopie des femmes positives pour HPV 16/18. Ces deux analyses ont pris en compte à la fois les cohortes de femmes non vaccinées et vaccinées. Les résultats de la première analyse ont montré que les stratégies fondées sur le test HPV en dépistage primaire étaient plus efficaces que celles fondées sur l'examen cytologique. Selon les résultats de la seconde analyse, une stratégie de dépistage fondée sur la réalisation d'un test HPV tous les 5 ans, avec génotypage partiel et orientation vers la colposcopie des femmes positives pour HPV 16/18 d'une part, et triage par examen cytologique en phase liquide pour les femmes dont le résultat était positif pour les autres types d'autre part, chez des femmes âgées de 25 à 69 ans avec dernier test à un âge compris entre 70 et 74 ans, était très efficace, que la cohorte soit vaccinée ou non vaccinée. En se fondant sur les résultats de cette évaluation, les recommandations de dépistage du CCU en Australie ont évolué : la proposition d'un test HPV tous les 5 ans avec génotypage partiel devrait ainsi permettre la réduction de l'incidence et de la mortalité du CCU, respectivement de 31 et 36 % chez les femmes non vaccinées et de 24 % et 29 % respectivement chez les femmes vaccinées ainsi que la réduction des coûts jusqu'à 19 % pour les femmes non vaccinées et 26 % pour les femmes vaccinées, comparativement au programme national de dépistage en vigueur jusque-là.

En Grèce, l'examen cytologique est le test de dépistage le plus utilisé ; le test HPV est présenté comme une méthode intéressante, en termes d'efficacité mais aussi d'efficience. Une analyse a été menée pour comparer l'impact clinique et économique des stratégies de dépistage du CCU chez les femmes de 25 à 65 ans en utilisant différentes méthodes de dépistage, y compris l'examen cytologique seul ou le test HPV avec génotypage 16/18 (208). Le dépistage et le diagnostic du CCU ont été modélisés par un arbre de décision ; l'histoire naturelle a été simulée par un modèle de Markov. Les stratégies comparées étaient : 1) un test HPV avec génotypage 16/18 tous les 3 ans et un examen cytologique réflexe ; 2) un test HPV tous les 3 ans avec génotypage réflexe et examen cytologique réflexe ; 3) un examen cytologique annuel seul. Selon les résultats de l'étude menée, la stratégie 1 était l'option dominante puisqu'elle était la moins coûteuse et la plus efficace. L'examen cytologique seul permettait en effet de dépister 58 % des CCU et 52 % des cas de CIN 2+ tandis que les stratégies 1 et 2 permettaient respectivement de dépister 94 % et 85 % des CCU et des cas de CIN 2+. En termes de cas de CCU manqués, la stratégie 3 entraînait un plus grand nombre de cas annuels manqués, comparativement aux stratégies 1 et 2 (24,3 *versus* 17,8, respectivement). Le coût total annuel de la stratégie 1 était estimé à plus de 14,5 millions d'euros, comparativement aux coûts des stratégies 2 et 3 estimés à plus de 38 millions d'euros et plus de 18 millions d'euros, respectivement. Ainsi, l'adoption d'un test HPV-HR avec génotypage 16/18 en dépistage primaire du CCU pouvait représenter une alternative intéressante pour le système de santé grec en termes de coûts et de résultats de santé.

La revue de littérature internationale menée a montré que le test HPV tous les 5 ans en dépistage primaire (avec ou sans géotypage HPV 16/18) représentait une alternative intéressante à l'examen cytologique tous les 3 ans en termes de coûts et d'efficacité. Certaines des études analysées ont également mis en évidence l'intérêt économique de l'utilisation de l'examen cytologique en test de triage après un test HPV en dépistage primaire. Les modalités de dépistage évaluées variaient en fonction des pays concernés et du contexte dans lequel s'insérait le dépistage du CCU (existence d'un programme de dépistage organisé, proposition de stratégies de *co-testing*, état d'avancement de la réflexion concernant la transition entre l'examen cytologique et le test HPV, couverture vaccinale contre les HPV, etc.).

9.1.2 Auto-prélèvement vaginal

En Norvège, une modélisation a été proposée pour évaluer l'impact à long terme de l'utilisation de l'auto-prélèvement pour améliorer la participation au dépistage du CCU en termes de santé des femmes et d'efficience (209). Une stratégie fondée sur l'envoi de lettres de rappel a été comparée à une stratégie qui impliquait l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement pour les femmes n'ayant pas participé au dépistage dans les 5 ou 10 dernières années. Dans l'analyse principale et indépendamment des antécédents de dépistage des répondantes, l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement à toutes les femmes n'ayant pas répondu à une première lettre de rappel au dépistage était moins coûteux et offrait un bénéfice en termes de santé égal ou supérieur à la pratique courante de dépistage en Norvège (envoi de deux lettres de rappel successives). La stratégie d'auto-prélèvement optimale dépendait néanmoins du profil des répondantes. En effet, la stratégie « auto-prélèvement tous les 10 ans », qui améliorait la participation au dépistage de 6 %, était préférable (95 500 \$ par QALY gagnée) à la stratégie « auto-prélèvement tous les 5 ans », qui améliorait la participation au dépistage de 10 %, mais ne permettait de toucher que des femmes participant au dépistage de manière irrégulière ; inversement, si la stratégie « auto-prélèvement tous les 5 ans » permettait de toucher les femmes participant peu au dépistage, ainsi que celles n'y participant pas du tout, les bénéfices en termes de santé d'un envoi plus fréquent d'un kit d'auto-prélèvement étaient plus importants que ceux induits par la stratégie « auto-prélèvement tous les 10 ans ». Quels que soient les antécédents de dépistage des répondantes, l'auto-prélèvement tous les 5 ans était généralement associé à une réduction du nombre total d'examens complémentaires, de colposcopies et de traitements de lésions précancéreuses, comparativement à la pratique courante. Les analyses de sensibilité ont montré que la stratégie d'envoi de lettres de rappel de participation au dépistage présentait toujours des QALYs plus bas et était plus coûteuse que l'auto-prélèvement tous les 5 ou 10 ans. Ainsi, l'auto-prélèvement ciblé des femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représentait une modalité efficiente. La définition de la stratégie optimale dépendait néanmoins des antécédents de dépistage des femmes et de leur suivi après auto-prélèvement.

Dans le programme finlandais de dépistage du cancer du col de l'utérus, toutes les femmes de 30 à 60 ans sont invitées par courrier à participer au dépistage tous les 5 ans (210). Les femmes appartenant à un groupe à risque sur la base de résultats de dépistage anormaux ou de données anamnestiques sont invitées à un nouveau dépistage dans les 1 à 2 ans suivant le précédent. Le taux de participation au programme organisé était, au moment de l'étude, inférieur à 70 %. L'offre de kits d'auto-prélèvement aux femmes ne participant pas au dépistage du CCU pourrait permettre d'augmenter ce taux de participation. En se fondant sur des études observationnelles finlandaises portant sur l'utilisation de kits d'auto-prélèvement par des femmes ne participant pas au dépistage, une analyse a été menée afin d'estimer le coût par femme supplémentaire dépistée et par cas de CIN 2+ détecté et traité dans une population hypothétique de 100 000 femmes. Trois stratégies d'intervention ont été proposées : 1) une invitation au dépistage organisé et une lettre de rappel ; 2) une invitation au dépistage organisé et l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement ; et 3) deux lettres d'invitation au dépistage organisé et l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement. En ne prenant en compte que le coût des invitations et test de dépistage primaire, le coût par femme supplémentaire dépis-

tée grâce à la lettre de rappel était de 33 € et par auto-prélèvement de 38 à 68 € en fonction du prix du kit d'auto-prélèvement. En supposant des taux de détection des lésions précancéreuses similaires parmi les participantes à chacune des interventions, le coût d'une lésion CIN 2+ supplémentaire détectée et traitée était d'environ 10 300 € avec une lettre de rappel et de 15 300 à 21 800 € pour l'auto-prélèvement. Lorsque l'auto-prélèvement était utilisé comme deuxième rappel (après deux lettres d'invitation) et en supposant un prix modeste du kit et la proposition d'un examen cytologique en test de triage, le coût d'une lésion CIN 2+ supplémentaire détectée par auto-prélèvement n'était pas plus élevé (12 800 €) que celui d'une lésion supplémentaire CIN 2+ détectée par le dépistage classique après une invitation seulement (15 300 €) ou après deux invitations (14 400 €). Les résultats de cette étude montraient ainsi qu'une lettre de rappel était probablement un meilleur choix comme premier rappel des femmes ne participant pas au dépistage mais que dans le cas d'un second rappel, les coûts plus élevés de l'auto-prélèvement pourraient être compensés par la prévalence plus élevée de CIN 2+ dans la population ne participant pas au dépistage.

Les études analysées ont montré que l'auto-prélèvement ciblé des femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représentait une modalité efficiente. La définition de la stratégie optimale dépendait néanmoins des antécédents de dépistage des femmes et de leur suivi après auto-prélèvement.

9.1.3 Coût d'opportunité du délai de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV

En Angleterre, une étude a été menée afin d'estimer les conséquences, en termes de coûts et d'efficacité, du report d'1 an (décembre 2020 au lieu de décembre 2019) de l'utilisation du test HPV en remplacement de l'examen cytologique pour le dépistage du CCU (211). Le nombre de femmes qui développeraient un CCU et les années de vie perdues ajustées sur la qualité de vie (QALY) ont été estimés. L'incidence du cancer à 2030 a été déterminée en supposant un dépistage fondé sur l'examen cytologique (tous les 3 ans entre 25 et 49 ans ou tous les 5 ans entre 50 et 65 ans) et la proposition de la vaccination contre les HPV 16 et 18 aux cohortes de femmes nées à partir de 1990. Parallèlement, la proportion de cancers évitée par le test HPV a été estimée en utilisant les données d'une étude cas-témoins. Dans chacune de ces étapes, il a été supposé que la couverture de dépistage par âge était la même que celle de 2014/15. Environ 2 500 cas de CCU sont diagnostiqués chaque année en Angleterre. Les résultats de cette étude ont permis d'estimer que d'ici 2030, 581 cas supplémentaires de CCU pourraient être évités en introduisant le test HPV en dépistage primaire en décembre 2019 plutôt qu'en décembre 2020. Sur ces 581 cancers, 60 % seraient diagnostiqués avant l'âge de 50 ans et les trois-quarts au stade 1 de la FIGO. Ces 581 femmes perdraient ainsi 1 595 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) avec un taux d'actualisation de 3,5 %, soit une perte de 32 millions de £ (à 20 000 £ par année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie).

Le délai de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV au sein d'un programme de dépistage organisé doit faire l'objet d'une réflexion adaptée au contexte du pays qui le met en œuvre. Les résultats de l'étude analysée, bien que spécifiques à l'Angleterre, sont informatifs et mettent en évidence le coût d'opportunité que représente le report de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV d'une année.

9.2 Données françaises

Les caractéristiques méthodologiques des études analysées dans ce paragraphe sont détaillées dans le tableau présenté en Annexe 7.

9.2.1 Analyse coût-efficacité des différentes stratégies de dépistage

Dans le contexte du Plan cancer 2014-2019 et dans la perspective de mise en œuvre d'un PNDO du CCU en France, l'INCa a évalué l'efficacité de différentes modalités de dépistage organisé (DO) à partir d'un modèle de micro-simulation en prenant en compte le contexte français actuel, les enseignements tirés des expérimentations menées dans certaines régions, ainsi que les alternatives de modalités de prélèvement (auto-prélèvement) et de tests de dépistage (test HPV, double immuno-marquage p16/Ki67). Des analyses en scénario (impact de la vaccination anti-HPV, notamment), ainsi qu'en sous-groupes de la population cible, ont été réalisées (75).

Une analyse coût-efficacité des différentes stratégies de dépistage prises en compte pour la mise en place d'un DO du CCU en France a ainsi été réalisée. Les principaux critères de jugement évalués étant le taux de participation, la survie et les CCU évités, une analyse coût-utilité a également été menée.

La population d'analyse retenue était celle des femmes éligibles au dépistage du CCU : les femmes âgées de 25 à 65 ans et n'ayant subi ni hystérectomie ni trachélectomie. L'organisation du DO doit, selon les objectifs du Plan cancer, cibler en particulier les groupes de femmes vulnérables, peu participantes ou ayant un sur-risque d'infection à HPV. Des analyses en sous-groupes ont donc été réalisées afin d'y observer des résultats potentiellement différents que pour l'ensemble de la population : femmes de plus de 50 ans (facteur de risque de non-participation au dépistage dans sa forme actuelle), femmes de 25 ans (femmes concernées par la vaccination), femmes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) et femmes en sur-risque d'infection à HPV.

Les interventions comparées incluaient (tableau 21) :

- **le dépistage tel que réalisé jusqu'alors en France** : fondé sur une participation spontanée (PS) et incluant une modalité où le délai de 3 ans entre la réalisation de deux examens cytologiques était respecté par l'ensemble des femmes participant spontanément au dépistage du CCU ;
- **diverses modalités de dépistage organisé** incluant systématiquement une participation spontanée et une modalité d'invitation et de relance (IR) des femmes ne participant pas au dépistage spontané du CCU ont été envisagées : PS et IR fondées sur l'examen cytologique en dépistage primaire (expérimentations françaises de DO), suivi d'un examen cytologique ou d'un test HPV en test de triage ; PS et IR fondées sur l'examen cytologique avec utilisation du test p16/Ki67 en test de triage ; PS et IR fondées sur la réalisation d'un test HPV en dépistage primaire (comme aux Pays-Bas) en considérant des intervalles de 3, 5 et 10 ans entre deux tests de dépistage suivi d'un examen cytologique en test de triage ; PS et IR fondées sur la réalisation d'un test HPV tous les 5 ans ou tous les 10 ans avec utilisation du test p16/Ki67 en test de confirmation ; PS et IR fondées sur l'utilisation du test p16/Ki67 en dépistage primaire suivi du test p16/Ki67 en test de triage.

Différents tests de dépistage primaire ou de tests de triage après un test de dépistage primaire positif ont ainsi été considérés (examen cytologique, détection de l'ADN HPV et double immuno-marquage p16/Ki67). Les femmes dont les résultats du test de dépistage primaire et de triage étaient positifs ont eu une coloscopie et une conisation si des lésions de grade élevé (grade 2 ou néoplasie intra-épithéliale (CIN 2+) ont été identifiées.

Les femmes avec des lésions de type CIN 1 ont été testées une nouvelle fois à 12, 18 et 24 mois si la lésion initiale correspondait à des cellules squameuses atypiques de signification indétermi-

née ou malpighiennes de bas grade ou si elles ont eu une colposcopie. Les femmes dont les résultats du test de dépistage primaire étaient positifs et ceux du test de triage, négatifs, ont eu un nouveau test 1 an après. Une partie des participantes étaient perdues de vue. Les femmes ne pouvaient être invitées qu'une fois par vague.

Afin de tenir compte des interactions entre les algorithmes de dépistage (types de tests et fréquence de dépistage selon chacun d'eux) et de celles entre les taux de participation et les caractéristiques individuelles (âge et caractéristiques sociales), la méthodologie de simulation retenue était fondée sur des chaînes de Markov opérant à l'échelle individuelle. En raison de la progression relativement lente des lésions intra-épithéliales et des bénéfices à long terme du dépistage, une durée des cycles d'1 an a été retenue.

Les résultats de cette modélisation (212) (tableau 22) ont mis en évidence le fait que :

- comparativement à la situation actuelle de dépistage du CCU en France, l'invitation et le rappel des femmes non participantes entraînaient une augmentation de 61,9 % à 65,5 % du taux de participation au dépistage sur 4 ans.
- Chaque stratégie testée était associée à une réduction de l'incidence/mortalité du CCU allant de - 14,2 % / - 13,5 % pour la stratégie examen cytologique/examen cytologique, à - 22,9 % / - 25,8 % pour la stratégie HPV/p16Ki67 tous les 5 ans.
- Le coût moyen non actualisé du dépistage pour la population modélisée sur l'ensemble de la vie était de 325 € par femme éligible, dont la plus grande partie était imputable au dépistage (294 €). Les stratégies fondées sur le test HPV tous les 5 ans et tous les 10 ans ont permis de réduire les coûts (- 22 et - 134 € par femme, respectivement), malgré le coût supplémentaire du dépistage organisé (15 €). D'autres stratégies induisaient des coûts supplémentaires, allant de + 29 € à + 33 € pour le dépistage fondé sur l'examen cytologique, à 108 € pour la stratégie HPV/examen cytologique tous les 3 ans, et 246 € pour la stratégie p16Ki67/p16Ki67. Bien que ce soit la stratégie la moins chère (191 € par femme), la stratégie HPV/examen cytologique tous les 10 ans était la stratégie entraînant la plus faible réduction de CCU (- 11,9 %), par opposition à la stratégie p16Ki67/p16Ki67, conduisant à une réduction de 25 % de CCU tout en étant la stratégie la plus coûteuse (571 € par femme éligible). Comparativement à la situation actuelle (19,4 années de survie), les stratégies de DO conduisaient à une augmentation de la survie, allant de 10 ans pour 10 000 femmes pour les stratégies examen cytologique/examen cytologique et HPV/examen cytologique tous les 10 ans à 18 ans pour 10 000 femmes pour la stratégie HPV/p16Ki67 et les stratégies p16Ki67/p16Ki67. Les coûts supplémentaires actualisés pour 10 000 femmes éligibles allaient de 38 000 euros (HPV/examen cytologique tous les 5 ans) à 1 608 000 € (p16Ki67/p16Ki67).
- Après actualisation, les stratégies HPV/examen cytologique tous les 5 ans et HPV/examen cytologique tous les 10 ans restaient économiquement intéressantes. Elles étaient plus efficaces et permettaient des coûts évités plus importants que les stratégies fondées sur l'examen cytologique, y compris la situation actuelle, et représentaient les stratégies dominantes de DO. Les stratégies HPV/p16Ki67 tous les 5 ans et p16Ki67/p16Ki67 étaient plus efficaces que les stratégies HPV/examen cytologique tous les 5 ans et HPV/examen cytologique tous les 10 ans avec un RDCR respectivement de 101 391 € et de 6 541 250 € par année de vie. La stratégie HPV/examen cytologique tous les 3 ans était aussi efficace que la stratégie HPV/examen cytologique tous les 5 ans, mais moins efficace que la stratégie HPV/p16Ki67 tous les 5 ans, tout en générant beaucoup plus de dépenses.
- Une analyse de l'impact de la vaccination a été réalisée en testant divers niveaux de vaccination dans deux populations : population de référence, reflétant l'impact potentiel à court terme si les taux de vaccination venaient à augmenter fortement dans les années à venir (30 % de couverture) ; femmes de 25 ans, reflétant l'impact dans la cohorte des femmes vaccinées d'une stratégie de vaccination scolaire (30 %, 60 %, 80 %). Aucune protection de groupe n'a été considérée du fait des niveaux de couverture vaccinale actuellement constatés pour la France. Les résultats du modèle ont mis en évidence que la prise en compte d'une couverture vaccinale plus importante chez les femmes de 25 ans n'avait pas d'impact sur la frontière d'efficacité.

Indépendamment de la modalité, la généralisation d'un PNDO du CCU en France était associée à une amélioration du taux de dépistage et à une réduction de l'incidence et de la mortalité du CCU.

Passer du dépistage primaire du CCU par examen cytologique à un test HPV était associé à des gains similaires en années de vie pour un dépistage tous les 10 ans ; une fréquence de dépistage de 5 ans a conduit à une survie plus longue (15,89 vs 10,51 années de vie pour 10 000 femmes éligibles). La réduction de la fréquence des tests de dépistage primaire était intéressante d'un point de vue économique, même au prix actuel du test HPV. Malgré l'intervalle plus long entre les deux tests de dépistage, les stratégies fondées sur le test HPV sont restées efficaces en raison de leur meilleure sensibilité, comparativement à l'examen cytologique.

La très bonne sensibilité/spécificité du double immuno-marquage p16/Ki67 utilisé comme test de dépistage primaire du CCU a conduit à des gains de survie significatifs par rapport à la situation actuelle et au test HPV (respectivement + 18,37 et + 2,48 pour 10 000 femmes éligibles). Cependant, son coût élevé induisait un RDCR de 6 592 441 € par année de vie.

Remplacer l'examen cytologique par le double immuno-marquage comme test de triage après un test de dépistage primaire (examen cytologique ou test HPV) positif augmentait l'efficacité et entraînait des coûts additionnels modérés. La confirmation des tests HPV tous les 10 ans augmentait la survie de + 10,51 à + 13,0 années de vie et les coûts de - 734 000 € à 646 000 € pour 10 000 femmes éligibles. Ainsi, le scénario HPV/p16Ki67 tous les 10 ans était associé à un RDCR de 35 846 € par année de vie.

Les résultats de coûts-utilité conduisaient à des conclusions identiques. Par rapport à la situation actuelle de dépistage du CCU en France, toutes les stratégies proposées permettaient de réaliser des gains d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie (QALY). Les stratégies fondées sur le test HPV et la stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en test de dépistage primaire permettaient le gain le plus important de QALY. Les stratégies fondées sur l'examen cytologique conduisaient à des gains intermédiaires. En termes de coûts, les stratégies de test HPV tous les 5 ou 10 ans en dépistage primaire étaient moins coûteuses que la stratégie actuelle. Les autres stratégies étaient plus coûteuses avec la stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 associée aux coûts les plus élevés. Ainsi, la stratégie de test HPV tous les 10 ans était associée aux gains de QALY les plus élevés pour le coût le plus faible. Cette stratégie dominait la stratégie actuelle de dépistage du CCU en France.

Afin de caractériser l'incertitude liée aux hypothèses de la modélisation, l'incertitude des résultats du modèle et leur sensibilité à la variabilité des paramètres entrés dans celui-ci, des analyses de scénarios et des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées. Ces analyses ont confirmé la robustesse des résultats du modèle, les stratégies de DO fondées sur le test HPV tous les 5 ans et 10 ans étant systématiquement sur la frontière d'efficacité.

9.2.2 Analyse d'impact budgétaire portant sur la mise en œuvre d'un DO du CCU en France

Dans l'objectif de la généralisation du dépistage organisé du CCU en France, l'INCa a proposé un modèle d'impact budgétaire afin d'évaluer les coûts de mise en place d'un tel dispositif et d'estimer les économies susceptibles d'intervenir dans le cadre de la généralisation du DO, en lien notamment avec une rationalisation des pratiques de dépistage individuel (rythme de dépistage par examen cytologique chez les femmes participantes au dépistage) et une organisation régionale du DO (avec rationalisation/mutualisation des coûts d'organisation du DO) (74).

Le cadre de la généralisation du dépistage organisé reposait ainsi sur une invitation par courrier postal des femmes non-dépistées dans le cadre du dépistage individuel (DI) à réaliser un examen cytologique auprès d'un professionnel de santé. Les femmes qui n'avaient pas participé suite à la première invitation étaient ensuite de nouveau invitées à se faire dépister par un courrier de relance. Ce scénario concernait l'ensemble des femmes non participantes au DI et correspond aux

modalités du cahier des charges des sites expérimentaux de DO. Des variantes à ce scénario de référence ont été envisagées. Elles s'adressaient également à l'ensemble des femmes non participantes au DI et se fondaient sur l'envoi d'un courrier d'invitation et d'une relance. Ils différaient du scénario de référence soit du fait du test de dépistage utilisé, soit des effecteurs d'examen cytologique considérés ou des incitations économiques en direction des professionnels de santé ou modalités de prise en charge du dépistage pour les femmes. L'un de ces scénarios reposait ainsi sur l'utilisation du test HPV en dépistage primaire.

L'horizon temporel du modèle était de 3 ans (durée d'un cycle de dépistage entre deux dépistages de routine). L'analyse a porté sur l'évolution attendue du taux de participation rapportée aux coûts liés à la mise en place du DO.

Les résultats de cette analyse ont montré que la généralisation du DO selon les modalités testées par les sites expérimentaux de DO (invitation et relance aux femmes non participantes) permettrait d'augmenter de 10 points la couverture globale du dépistage du CCU (71 % de participation de la population cible *versus* 61 % pour le seul dépistage individuel (DI)). Le coût global était estimé à près de 180 millions d'euros à 3 ans dont 51 millions de coûts d'organisation et 58 millions de prise en charge des actes et consultations supplémentaires à la charge de l'assurance maladie. Le coût global (tous financeurs) de ce scénario diminuait lorsqu'il s'accompagnait d'une prise en charge à 100 % de l'examen cytologique, de l'absence de franchise médicale et de dépassement d'honoraires (168,7 millions d'euros *versus* 179 millions d'euros pour le scénario de référence). Ce même scénario conduisait au taux de participation le plus élevé (75 % de la population cible, soit un gain de près de 15 points par rapport au DI seul).

Par rapport au scénario de référence fondé sur l'examen cytologique, le scénario de dépistage organisé de l'ensemble de la population cible avec test HPV en dépistage primaire se révélait, dans le cadre du présent modèle, coûteux (plus de 200 millions d'euros à 3 ans), tout en ne présentant pas d'impact sur le taux de participation. Toutefois, ce résultat est à prendre avec précaution compte tenu des réserves suivantes :

- l'horizon du modèle étant de 3 ans, les résultats ne permettaient pas de prendre en compte les gains éventuels liés à l'espacement entre deux tests qui peut être porté à 5 ans avec le test HPV et les éventuels gains en termes de performances diagnostiques par rapport à l'examen cytologique ;
- le coût du test constitue vraisemblablement une hypothèse haute puisqu'il se fondait sur la tarification actuelle qui concerne une indication limitée aux examens cytologiques ASC-US, tarification qui pourrait être inférieure en cas d'indication en dépistage primaire dans le cadre de la généralisation. Une analyse complémentaire a été réalisée afin d'identifier l'impact d'une baisse du tarif négocié sur le coût du DO :
 - une diminution de 20 % du tarif de la recherche d'ADN HPV aboutirait à un coût total de 193 925 849 euros, soit une diminution de 4 % du coût total,
 - une diminution de 50 % du tarif aboutirait à un coût total de 182 706 577 euros, soit une diminution de 9 % du coût total,
 - une diminution du tarif de 60 % aboutirait à un coût total proche de celui obtenu dans le scénario de base (178 966 819 euros), en réduisant le coût total de la stratégie de 11 %.

9.2.3 Analyse coût-efficacité de l'auto-prélèvement vaginal

L'objectif de l'étude d'Haguenoer *et al.* (171, 213) était d'évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité d'une stratégie d'envoi à domicile d'un kit d'auto-prélèvement vaginal, avec écouvillon sec, afin d'augmenter la participation au dépistage du CCU de femmes non dépistées. En mars 2012, 6 000 femmes de 30 à 65 ans non dépistées vivant en Indre-et-Loire (département couvert par un dépistage organisé du CCU) et n'ayant pas répondu à une invitation à réaliser un examen cytologique ont été randomisées dans trois groupes : « sans intervention », « relance » (les femmes recevaient une lettre de relance les invitant à réaliser un examen cytologique) et « auto-

prélèvement » (les femmes recevaient un kit pour réaliser un auto-prélèvement à domicile). La participation était plus importante dans le groupe « auto-prélèvement » que dans le groupe « sans intervention » (22,5 % *versus* 9,9 %, $p < 0,0001$) et « relance » (11,7 %, $p < 0,0001$). Le coût par femme dépistée était de 55,2 € dans le groupe « sans intervention », 58,6 € dans le groupe « relance » et 59,7 € dans le groupe « auto-prélèvement ». Les ratios différentiels coût-résultat par femme supplémentaire dépistée étaient de 77,8 € pour le groupe « relance » et de 63,2 € pour le groupe « auto-prélèvement », par rapport au groupe « sans intervention ». L'analyse de sensibilité a montré que les ratios différentiels coût-résultat étaient impactés par les taux de participation, le coût des tests de dépistage (examen cytologique et test HPV), les dépassements d'honoraires, les coûts d'affranchissement supportés par la structure de gestion et le coût du kit d'auto-prélèvement. Notamment, le RDCR par femme supplémentaire dépistée augmentait dans le groupe « auto-prélèvement » si les coûts d'affranchissement ou le coût du kit augmentaient (66,9 € et 84,6 €, respectivement) ; il diminuait si les coûts de l'examen cytologique et du test HPV étaient similaires (25 €, comparativement à 53,19 € et 38,38 € dans l'analyse de référence). L'analyse cout-efficacité a montré que les surcoûts induits par la stratégie auto-prélèvement étaient accompagnés d'une augmentation importante de la participation, à condition d'utiliser un dispositif d'auto-prélèvement peu coûteux (type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), adressé par voie postale au domicile des femmes).

En utilisant un modèle de micro-simulation permettant la modélisation fine de différentes modalités de dépistage, l'INCa a montré que le programme de dépistage organisé du CCU en France entraînait une réduction de l'incidence et de la mortalité du CCU. Dans ce cadre, un dépistage fondé sur la réalisation d'un test HPV à des fréquences plus espacées permettrait de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles entre deux dépistages) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans), voire supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur l'examen cytologique.

Dans l'analyse menée, la stratégie consistant à réaliser un test HPV, puis un examen cytologique de triage tous les 10 ans, bien que la plus efficace, était la stratégie la moins efficace en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité du CCU. L'objectif principal du Plan cancer étant de réduire davantage le poids du CCU en France, la stratégie à privilégier était donc plutôt d'avoir un test HPV, puis un examen cytologique en test de triage tous les 5 ans.

Les résultats de la modélisation réalisée ont montré l'importance de respecter les délais recommandés entre deux dépistages. Les comportements actuels de dépistage en France entraînent un sur-dépistage, avec un nombre important de femmes réalisant des examens cytologiques plus fréquemment qu'il n'est recommandé. La modélisation a montré que le passage d'une fréquence de dépistage de 5 ans à 3 ans impliquerait une très forte augmentation du coût du dépistage (de - 133 000 € à + 558 000 € pour 10 000 femmes éligibles) pour une augmentation très marginale de la survie (15,89 à 15,93 années de vie).

Les résultats de ce travail ont également montré que le double immuno-marquage p16/Ki67 pourrait représenter un test de triage ou un test de dépistage primaire efficace avec des tarifs négociés. Cependant, l'évaluation de la sensibilité et la spécificité du test reposaient sur une étude unique. Des études complémentaires dans différents contextes français seraient nécessaires pour confirmer que les résultats sont reproductibles avant leur généralisation.

Une analyse d'impact budgétaire a également été menée par l'INCa afin d'évaluer les coûts de mise en place d'un DO selon différentes modalités. Par rapport au scénario de référence fondé sur l'examen cytologique, le scénario de dépistage organisé de l'ensemble de la population cible avec test HPV en dépistage primaire se révélait coûteux dans le cadre du présent modèle (plus de 200 millions d'euros à 3 ans), tout en ne présentant pas d'impact sur le taux de participation.

L'analyse menée comportait néanmoins un certain nombre de limites (horizon temporel de 3 ans ne permettant pas de prendre en compte les gains éventuels liés à l'espacement entre deux tests qui peut être porté à 5 ans avec le test HPV et les éventuels gains en termes de performances diagnostiques par rapport à l'examen cytologique ; coût du test HPV fondé sur la tarification actuelle non appropriée en cas d'indication en dépistage primaire dans le cadre de sa généralisation) incitant à considérer ces résultats avec prudence.

Par ailleurs, il a été montré que l'envoi à domicile d'un kit d'APV (écouvillon sec) augmentait la participation au dépistage du CCU de femmes non participantes, compensant les surcoûts induits par cette stratégie (à condition d'utiliser un dispositif d'APV peu coûteux (type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), adressé par voie postale au domicile des femmes).

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

Tableau 21. Stratégies comparées (75, 212)

Stratégies	Invitation/relance et amélioration du suivi	Test primaire de dépistage	Test de confirmation après un test primaire positif
Stratégie actuelle (dépistage individuel et volontaire)	Non	Examen cytologique tous les 3 ans	Examen cytologique ou test HPV
Examen cytologique/examen cytologique ou test HPV tous les 3 ans	Oui	Examen cytologique tous les 3 ans	Examen cytologique
Examen cytologique/p16/Ki67 tous les 3 ans	Oui	Examen cytologique tous les 3 ans	p16/Ki67
HPV/examen cytologique tous les 3 ans	Oui	Test HPV tous les 3 ans	Examen cytologique
HPV/examen cytologique tous les 5 ans	Oui	Test HPV tous les 5 ans	Examen cytologique
HPV/examen cytologique tous les 10 ans	Oui	Test HPV tous les 10 ans	Examen cytologique
HPV/p16/Ki67 tous les 5 ans	Oui	Test HPV tous les 5 ans	p16/Ki67
HPV/p16/Ki67 tous les 10 ans	Oui	Test HPV tous les 10 ans	p16/Ki67
p16/Ki67/p16/Ki67	Oui	p16/Ki67	p16/Ki67

Tableau 22. Résultats actualisés par rapport à la situation actuelle (pour 10 000 femmes) (75, 212)

Scénario	Survie (année de vie)	QALY	Coût total (K€)	RDCR (€/année de vie) <i>versus</i> situation actuelle
Stratégie actuelle (dépistage individuel et volontaire)*	19,4	16,4	1 226	Référence
Examen cytologique tous les 3 ans/examen cytologique ou test HPV	+ 10,04	9,54	223,2	22 234
Examen cytologique tous les 3 ans/p16/Ki67	+ 11,68	11,18	255,9	21 918
HPV tous les 3 ans/examen cytologique	+ 15,93	14,99	558,9	35 095
HPV tous les 5 ans/examen cytologique	+ 15,89	14,76	- 133,2	Dominant
HPV tous les 10 ans/examen cytologique	+ 10,51	9,44	- 734,7	Dominant
HPV tous les 5 ans/p16/Ki67	+ 18,13	17,06	37,9	2 091
p16/Ki67 tous les 3 ans/p16/Ki67	+ 18,37	17,53	1 607,8	87 546

*Référence pour les autres scénarios. Survie supplémentaire pour 10 000 femmes éligibles à un dépistage organisé sur un horizon temporel vie entière.

10. Acceptabilité, préférences pour les différentes modalités de dépistage du CCU

L'acceptabilité et les préférences des femmes pour les différents tests de dépistage (examen cytologique et test HPV notamment), pour les différentes modalités de prélèvements envisageables (prélèvement par un professionnel de santé ou auto-prélèvement) et en fonction du rythme de dépistage proposé ont été explorées dans le cadre de ce travail.

L'analyse du 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, ont également fait l'objet d'une recherche.

10.1 Impact psychologique de la réalisation d'un test de dépistage primaire du CCU et de ses résultats

Le prélèvement cervico-utérin, commun à la réalisation d'un examen cytologique ou d'un test HPV (sauf si ce dernier est réalisé à partir d'un auto-prélèvement), est un examen relativement invasif et inconfortable.

Les expériences désagréables antérieures en lien avec le prélèvement cervico-utérin et la difficulté à ce qu'il puisse être réalisé par une femme représentaient dans les études analysées deux facteurs fréquemment identifiés comme des obstacles au dépistage du CCU (214). Lorsqu'elles étaient interrogées à ce sujet, de nombreuses femmes faisaient ainsi mention des désagréments liés au prélèvement cervico-utérin (gêne, douleur, inconfort et/ou nervosité au cours de la procédure de prélèvement) (215).

Des travaux de thèse menés en France (216-218) ont montré que les freins à la réalisation du prélèvement cervico-utérin pouvaient être liés au prélèvement lui-même (appréhension de la douleur) ou à l'examen gynécologique qu'il induisait (embarras lié aux conditions d'examen). Certains freins étaient liés aux femmes elles-mêmes (manque de moyens financiers, manque de temps et procrastination, manque de motivation à s'occuper de leur santé, barrière linguistique des patientes d'origine étrangère). La méconnaissance globale, à la fois du col de l'utérus, de ses pathologies, du cancer, des indications de l'examen qui permettait de le prévenir et des différentes modalités de réalisation représentait néanmoins le principal frein à la pratique de l'examen cytologique.

10.1.1 Examen cytologique

En 2015, plus de 40 % des femmes ne réalisaient pas d'examen cytologique dans les 3 ans comme il était recommandé (219). Ce taux de couverture sous-optimal serait lié à des facteurs sociodémographiques tels que l'âge (les femmes de plus de 50 ans participent moins au dépistage) et le contexte socioéconomique (les femmes issues d'un milieu défavorisé, en situation de précarité, bénéficiaires de la CMU, d'origine étrangère ou migrantes, participeraient moins au dépistage) (75).

Au-delà de ces raisons évoquées, certaines études se sont intéressées au ressenti et aux représentations des femmes sur l'examen cytologique.

L'examen cytologique, utilisé en France comme test de dépistage primaire, est un outil de dépistage du CCU simple à réaliser, fiable avec une spécificité comprise entre 62 % et 77 % et une sensibilité comprise entre 49 % et 67 %.

Les résultats de l'examen cytologique étaient considérés comme source d'anxiété des femmes dans des travaux de thèse menés en France (216-218). La connaissance d'une

anomalie, quelle qu'elle soit, induisait de l'anxiété chez les femmes concernées (220). L'attention portée à la manière de communiquer le résultat de l'examen cytologique pouvait permettre de réduire l'impact psychosocial négatif de la réception d'un résultat anormal (221-223).

Aucune conséquence négative en termes de qualité de vie n'a été néanmoins pu être mise en évidence chez les femmes présentant un résultat normal à l'examen cytologique (215).

10.1.2 Test HPV

L'introduction du test HPV dans la stratégie de dépistage du CCU pourrait changer les perceptions des femmes quant au cancer et influencer leurs attitudes et comportements sexuels. La participation au dépistage et son impact psychologique pourraient également être modifiés. Quatre études ont été analysées dans cette section afin d'estimer l'acceptabilité et les préférences des femmes pour l'utilisation du test HPV en dépistage primaire du CCU.

En Irlande, dans un contexte de mise en œuvre d'un programme de dépistage du CCU et d'initiation de la vaccination contre les HPV, une étude (224) a porté sur la perception des femmes sur le test HPV en cours d'introduction dans le programme national de dépistage du CCU. À l'aide de groupes de discussion, les connaissances, les attitudes et l'acceptabilité des femmes ont été recueillies. Cinquante-neuf femmes ont ainsi participé à dix groupes de discussion. Les participantes étaient âgées de 17 à 69 ans (moyenne = 42), les deux-tiers étaient mariées ou en couple et les niveaux d'éducation variaient. Six femmes (10 %) n'avaient jamais eu d'examen cytologique. Ces femmes ont reçu des informations standardisées sur l'infection à HPV et le test HPV. En début de discussion, les femmes avaient tendance à considérer que leur niveau de connaissances sur le test HPV était plus important que celui sur l'infection à HPV : la plupart d'entre elles déclaraient vouloir avoir un test HPV en plus de l'examen cytologique habituel. Cette attitude résultait d'un désir de « prendre soin » de leur corps et de savoir si elles avaient une infection à HPV. Au fil de la discussion et des précisions données concernant la prévalence de l'infection à HPV et le manque de traitement, ces femmes devenaient moins certaines de vouloir être testées. La plupart ont finalement considéré que le fait d'avoir un test HPV ne conduirait qu'à les inquiéter et un attachement important à l'examen cytologique a été mis en évidence. Si le test HPV devait être réalisé, les femmes estimaient qu'il était plus acceptable dans le cadre du triage pour des résultats anormaux d'examens cytologiques. Les femmes les plus actives en matière de soins préventifs étaient plus favorables au test HPV en dépistage primaire et leur avis a peu évolué au cours de la discussion. Presque toutes les femmes, y compris celles ayant des connaissances sur l'infection à HPV et la vaccination, ignoraient ce qu'était un test de dépistage HPV. Seule une femme, traitée pour des résultats d'examen cytologique anormaux a déclaré connaître le test HPV. En apprenant l'introduction du test HPV dans la stratégie de dépistage primaire d'autres pays, certaines femmes se demandaient s'il était plus fiable que l'examen cytologique. Elles étaient le plus souvent confuses sur la finalité du test HPV et de l'examen cytologique : elles ont notamment demandé s'il était possible d'avoir un résultat positif à l'un des tests et pas à l'autre. Certaines femmes pensaient que le test HPV permettait de limiter la transmission de l'infection à HPV. Les femmes ont souligné l'inquiétude qui pourrait résulter de l'attente des résultats du test HPV. Selon elles, une explication adaptée des résultats était primordiale afin de minimiser les effets psychologiques négatifs associés aux résultats positifs du test. Au contraire, d'autres estimaient qu'un test HPV positif pouvait être considéré comme un encouragement à réaliser des examens complémentaires. Des craintes quant à l'infection à HPV en elle-même ont été rapportées : implications possibles pour leur santé, peur de l'inconnu, sentiments possibles de colère et de blâme au sein de leur couple en cas de résultats positifs, gêne à aborder la question avec leur partenaire (en

raison du caractère sexuellement transmissible de l'infection), etc. Cette étude a ainsi mis en évidence la complexité de l'évaluation de la perception des femmes quant au test HPV en dépistage primaire du CCU, l'attachement à l'examen cytologique et la crainte d'une évolution vers un test HPV. Afin de s'assurer que la stratégie de dépistage du CCU puisse être acceptable pour les femmes, une réflexion suffisante doit être menée sur l'information et l'accompagnement à leur apporter.

Au Canada, une étude a été menée afin de décrire les facteurs psychosociaux liés à l'utilisation du test HPV en dépistage primaire du CCU et d'évaluer leur impact sur l'acceptabilité de ces tests (225). Une revue systématique a été réalisée par les auteurs entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 octobre 2017 (dans les bases *Medline*, *Embase*, *PsycINFO*, *CINAHL*, *Global Health et Web of Science*) : 22 articles empiriques ont été analysés. Les résultats ont montré que, si la plupart des facteurs associés à l'acceptabilité du test HPV étaient inclus dans les modèles de croyance relative à la santé (*Health Belief Model*) et/ou la théorie du comportement (*Theory of Planned Behavior*), comme les attitudes et les connaissances, d'autres facteurs importants n'étaient pas inclus dans ces cadres théoriques (par exemple, les comportements de santé, les réactions émotionnelles négatives liées au test HPV). L'impact des facteurs psychosociaux sur l'acceptabilité du test HPV a été synthétisé sur la base de 14 études quantitatives en tant que : facilitateurs (connaissances accrues des femmes et avantages perçus du test HPV, par exemple), obstacles (attitudes négatives portant sur l'âge tardif de début du dépistage et/ou l'augmentation de l'intervalle entre deux dépistages à 5 ou 10 ans, par exemple), preuves contradictoires (antécédents sexuels, par exemple) et absence d'impact (gravité perçue de l'infection à HPV, par exemple). Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer l'impact de ces facteurs sur l'acceptabilité du test HPV en dépistage primaire du CCU et notamment de ceux pour lesquels les résultats étaient divergents dans les publications analysées : le type de test préféré pour le dépistage du CCU, les réactions émotionnelles négatives perçues face aux résultats du test HPV, les antécédents médicaux et l'âge des femmes concernées. Ces résultats contradictoires pouvaient être attribués à l'hétérogénéité des facteurs (résultats), de la population et des interventions mesurées dans les études incluses.

En Angleterre où le test HPV est utilisé en dépistage primaire du CCU dans certaines villes, une étude (226) a mis en évidence le fait qu'un résultat positif du test HPV pouvait augmenter l'anxiété des femmes, bien plus que le résultat anormal d'un examen cytologique. Un protocole d'étude a été proposé afin d'explorer l'impact psychologique de l'introduction du test HPV en dépistage primaire du CCU. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus.

En France, l'impact psychosocial d'un résultat de test HPV positif chez les femmes ayant eu un test HPV en dépistage primaire a fait l'objet de l'étude START-HPV (*STudy of primary screening in the ARdenneS department by Testing for HPV infection*) (227). L'objectif de cette étude était de recueillir le ressenti et l'impact psychosocial 1 an après l'annonce d'un test HPV positif ainsi que le niveau de connaissance sur l'infection à HPV au sein d'un panel de femmes ayant participé à l'étude START-HPV. La population cible était constituée de femmes, ardennaises, n'ayant pas bénéficié d'un examen cytologique dans les 3 ans précédant l'étude, sans antécédent de CCU, d'hystérectomie totale ou de suivi en cours pour lésions cervicales. Les patientes éligibles pour cette étude recevaient une invitation pour réaliser un test HPV sur un prélèvement réalisé par le médecin de leur choix. Une première relance à 8 mois a été réalisée, puis une seconde relance à 12 mois au cours de laquelle les femmes étaient randomisées en deux bras : test HPV sur prélèvement cervico-utérin (PCU) (1/3) ou test HPV sur auto-prélèvement vaginal (2/3). Les patientes étaient ensuite informées du résultat du test HPV par courrier standardisé. En cas de test HPV positif, un examen cytologique de triage était recommandé pour exclure les faux positifs. Si le test HPV était

négatif, l'examen cytologique de triage n'était pas nécessaire, un nouveau contrôle était préconisé à 5 ans. Les patientes dont l'examen cytologique de triage était anormal bénéficiaient d'un suivi selon les recommandations actuelles. Les patientes dont l'examen cytologique de triage était normal bénéficiaient d'un nouveau contrôle à 1 an par examen cytologique et test HPV. Pour évaluer l'impact psychologique chez les femmes ayant été testées HPV positives, un questionnaire a été administré par entretien téléphonique environ 1 an après l'annonce du résultat par courrier. Parmi les participantes à l'étude START-HPV, 195 femmes ont été sélectionnées et une interview téléphonique a pu être réalisée pour 132 femmes âgées de 31 à 76 ans avec un ratio de 2/1 pour les résultats HPV positifs (70 %) et négatifs (30 %). Parmi les femmes HPV positives, 80 % (n = 68) ont ressenti de l'anxiété ou de la peur, proportion significativement plus élevée que pour les femmes HPV négatives (p = 0,0001). La moitié des femmes HPV positives ne se sentaient pas assez informées au sujet du résultat HPV positif, à l'origine d'une anxiété majorée (p = 0,004). Quarante-deux pour cent des femmes avec un résultat HPV positif se souvenaient d'avoir reçu le courrier, pour seulement 65 % des femmes avec un résultat HPV négatif (p < 0,0001). La totalité des femmes HPV négatives estimait que le courrier était un moyen approprié d'annonce du résultat du test HPV. En revanche, pour 70 % des femmes HPV positives, cette méthode d'information semblait insuffisante (p = 0,0001), avec un besoin d'informations supplémentaires pour 56 % d'entre elles, *via* Internet principalement (54 %). Une femme sur dix ne comprenait pas la signification du résultat HPV positif et 80 % évoquaient le besoin d'en discuter avec autrui, contre 50 % dans le groupe HPV négatif (p = 0,003). Le fait d'être testée positive avait au final peu d'impact sur la stigmatisation ou la relation avec le conjoint (6 %) mais augmentait la volonté de vacciner leurs filles (p = 0,0001) ou de faire plus attention à leur propre santé (p = 0,003). Le niveau de connaissances global sur l'infection à HPV était significativement plus élevé dans le groupe HPV positif (p = 0,0014), surtout en cas d'examen cytologique de triage anormal (p = 0,03). Les femmes HPV positives avaient plus de connaissances sur le caractère sexuellement transmissible de l'HPV (p = 0,032), sa différence avec le VIH (p = 0,054), la nécessité de réaliser des investigations supplémentaires en cas de résultat positif (p = 0,033), ainsi que son lien avec la survenue de lésions dysplasiques de bas grade (p = 0,024) ou de haut grade (p < 0,0001). La forte prévalence de l'infection à HPV était méconnue pour 62 % des femmes au total, avec une méconnaissance plus importante dans le groupe HPV positif (68 %). Cette étude mettait ainsi en évidence une anxiété légitime, majorée suite à l'annonce d'un test HPV positif par rapport à l'annonce d'un résultat HPV négatif, mais peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes. Elle ne permettait pas, en revanche, de comparer le niveau d'anxiété généré par un test HPV positif par rapport à un examen cytologique anormal.

Dans le contexte de la mise en œuvre de l'expérimentation précédemment citée dans la région des Ardennes (START-HPV), un travail de thèse (228) a porté plus précisément sur la perception et l'avis des médecins généralistes (MG) ardennais sur le protocole de l'étude, leur appropriation de ce nouveau test de dépistage et leur vécu dans leur pratique professionnelle. Dans le cadre de l'étude START-HPV, les professionnels de santé acteurs du dépistage (environ 250 MG et gynécologues ardennais et gynécologues rémois) ont été formés à la démarche de dépistage et de suivi prévue dans le cadre de cette expérimentation. Ce travail de thèse reposait notamment sur une enquête de pratique, prospective, portant sur un recueil de données déclaratif, sur un échantillon de médecins généralistes. Un questionnaire a ainsi été soumis à 36 médecins généralistes par téléphone, sur une période de 3 semaines, du 3 novembre au 28 novembre 2015. Parmi ces médecins, 25 ont été inclus à l'étude et ont répondu au questionnaire : 88 % d'entre eux étaient favorables à l'utilisation du test HPV en dépistage primaire ; pour les autres, le manque de retour sur les résultats constituait un frein à leur réponse à cette question. Le ressenti global de l'échantillon de médecins généralistes indiquait que : 76 % pensaient que le test HPV était une réelle avan-

cée pour le dépistage du CCU et 88 % étaient prêts à l'inscrire dans leur pratique professionnelle. Pour 68 % d'entre eux, le programme START-HPV a été l'occasion de voir ou de revoir des patientes non ou mal suivies.

Les études analysées ont mis en évidence la complexité d'appréciation de la perception des femmes quant au test HPV en dépistage primaire du CCU. Elles ont également montré leur attachement à l'examen cytologique et leur crainte d'une évolution vers le test HPV en raison de connaissances erronées ou de manque d'informations sur ce test.

L'anxiété générée par l'annonce d'un test HPV positif a été rapportée mais peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes ont été mentionnées.

Les résultats des études n'ont pas permis de comparer le niveau d'anxiété généré par un test HPV positif, comparativement à un examen cytologique anormal.

10.1.3 Test HPV versus examen cytologique

L'introduction du test HPV dans la stratégie de dépistage du CCU pourrait être de nature à affecter la participation des femmes au dépistage ainsi que la couverture de la population cible et cela de manière différente selon le niveau éducatif et/ou socio-économique des femmes. Cinq études ont été analysées dans le cadre de cette section.

Une étude italienne, fondée sur une revue de la littérature, a été menée afin de décrire l'impact sur les inégalités socio-économiques, réelles ou présumées, de l'introduction du test HPV en dépistage primaire du CCU (229). Ses résultats ont montré que les connaissances sur le test HPV et le CCU étaient moins bonnes chez les femmes ayant un faible niveau socio-économique ou issues d'un milieu défavorisé. Une communication et une information de bonne qualité pouvaient néanmoins aider à réduire ces différences. L'utilisation du test HPV, comparativement à l'examen cytologique, permettrait d'augmenter la participation au dépistage des femmes mais aucune donnée n'était disponible en fonction de leur statut socio-économique. La communication d'un résultat positif à un test HPV semblait augmenter l'anxiété et avoir un impact sur les comportements sexuels, l'effet étant plus marqué chez les femmes peu instruites et défavorisées. Ainsi, l'introduction du test HPV à la place de l'examen cytologique pouvait augmenter la couverture de la population, mais le non-respect des recommandations nationales concernant le dépistage du CCU et les interactions potentielles avec le dépistage opportuniste pouvaient induire un accroissement des inégalités existantes.

Plus récemment, Mariani *et al.* (230) ont tenté d'évaluer, du point de vue du gynécologue, la transition entre l'examen cytologique et le test HPV en dépistage primaire du CCU en Italie. De manière générale, des barrières culturelles et un manque de compréhension de l'utilité de la prévention du CCU étaient des arguments couramment avancés pour refuser les tests de dépistage. Comparativement à l'examen cytologique, les stratégies et les algorithmes utilisant le test HPV semblaient plus compliqués : ils prenaient en effet en compte les résultats du test HPV, l'âge des femmes, les antécédents de dépistage et le triage des femmes avec des résultats positifs par examen cytologique. Selon les auteurs, cette complexité accrue pourrait générer de la confusion chez les cliniciens confrontés à des choix spécifiques. Il a été rappelé que pour communiquer correctement avec les femmes et éviter la confusion, les cliniciens devaient se tenir informés des nouvelles approches de dépistage et notamment en ce qui concerne les intervalles plus longs entre deux dépistages après des résultats de test négatifs, comparativement aux stratégies fondées sur l'examen cytologique.

En Australie, avant l'introduction du test HPV en dépistage primaire du CCU, un échantillon aléatoire de femmes australiennes âgées de 18 à 70 ans a participé à un questionnaire télé-

phonique structuré, visant à analyser les préférences en termes de tests de dépistage ainsi que les informations jugées nécessaires (231). Les femmes australiennes âgées de 18 à 70 ans éligibles au dépistage du CCU ont été incluses à l'étude. Les femmes ayant eu une hystérectomie ou dans l'incapacité de répondre à un questionnaire téléphonique en anglais ont été exclues. Le questionnaire était fondé sur des publications antérieures et portait sur les préférences des femmes en termes d'intervalle entre deux dépistage, d'âge auquel débiter le dépistage, de sensibilisation au dépistage, de modalités de réalisation du test et de suivi en cas de résultat anormal (modifications mineures non spécifiques ou lésions intra-épithéliales). L'enquête a également porté sur les préférences en termes de participation à la décision médicale. Les entretiens ont été menés entre juillet et août 2006. Au total, 1 279 des 1 571 femmes éligibles ont participé à l'étude, avec un taux de réponse global de 81,4 %. La moitié des femmes (n = 637) préféraient avoir un examen cytologique au moins une fois par an, et 85 % souhaitaient la réalisation simultanée d'un test HPV lorsque de brèves informations sur le test HPV leur étaient données. Cette préférence pour la réalisation simultanée des deux tests était plus fréquente chez les femmes plus âgées ($p < 0,001$) et moins fréquente chez les femmes ayant eu des antécédents de résultats d'examen cytologique anormaux (OR = 0,65 ; IC à 95 % : 0,46 – 0,94, $p = 0,018$) que chez celles n'en ayant pas eus. Les principales raisons données pour cette préférence à la réalisation simultanée des deux tests étaient : une plus grande précision, une détection précoce (50 %) et les recommandations du professionnel de santé (13 %). Les raisons évoquées pour ne pas souhaiter un test HPV étaient liées à leur activité sexuelle, telles que ne pas être sexuellement active (35 %) ou se percevoir à faible risque de CCU (18 %). La majorité des femmes voulaient des informations sur les risques du dépistage (70 %), ses avantages (77 %) et parmi elles, 81 (85 %) souhaitaient bénéficier de ces informations avant le dépistage. Cependant, 63 % des femmes voulaient seulement être informées au sujet des examens de suivi en cas de résultat anormal à l'examen cytologique. La majorité des femmes ont déclaré ne pas être anxieuses à l'idée de recevoir des informations au sujet du dépistage du CCU. Selon les résultats de cette étude, les femmes australiennes préféraient un dépistage primaire plus fréquent et réserver l'utilisation du test HPV pour le triage en cas de résultat anormal à l'examen cytologique. Elles souhaitaient, par ailleurs, être impliquées dans la décision médicale et bénéficier d'informations sur les risques et les avantages des tests de dépistage avant leur réalisation.

L'évolution des stratégies de dépistage du CCU peut induire de la confusion et des inquiétudes chez les femmes. Une étude nord-américaine (232), menée sur des femmes dans le cadre de leur suivi gynécologique entre 2008 et 2011, visait à mesurer l'impact psychologique de ces évolutions et les préférences des femmes en matière de dépistage du CCU. Les femmes éligibles étaient celles âgées de 35 à 60 ans, ayant un col intact, n'étant pas enceintes et n'étant pas dans une démarche de grossesse. Les femmes ayant été suivies pendant 2 années ont été invitées à répondre à une enquête évaluant leurs connaissances en matière de recommandations de dépistage du CCU et leur attitude personnelle sur ce sujet. Les analyses ont reposé sur les réponses de 551 femmes à cette enquête. Parmi ces femmes, 61 % ont déclaré préférer le dépistage du CCU par examen cytologique seul, 8 % par test HPV seul et 32 % n'avaient pas de préférence pour l'un ou l'autre test. Deux-tiers des participantes à cette enquête ont eu un résultat anormal à leur examen cytologique ou un résultat positif au test HPV, considérés l'un et l'autre comme préoccupants par les femmes. Huit femmes sur dix déclaraient que si elles avaient seulement eu un test HPV, elles se seraient senties un peu inquiètes de ne pas avoir eu un examen cytologique. Une analyse des préférences par sous-groupe pour l'examen cytologique seul a été menée : les résultats ont montré que les femmes qui considéraient qu'un test HPV positif était plus inquiétant que le résultat anormal d'un examen cytologique et celles qui estimaient que les deux résultats étaient aussi préoccupants l'un que l'autre étaient moins susceptibles de pré-

férer l'examen cytologique seul que celles qui considéraient qu'un résultat anormal d'examen cytologique était plus inquiétant. La préférence pour l'examen cytologique était moins importante parmi les femmes qui se considéraient à risque modéré ou élevé de lésions que parmi celles qui se considéraient à risque faible ou nul de lésions. La préférence pour l'examen cytologique seul était plus marquée pour les femmes qui avaient des inquiétudes modérées ou sévères à l'idée d'avoir seulement un test HPV que parmi celles qui n'en avaient pas.

En Norvège, une étude (233) a visé à évaluer si l'envoi par courrier d'une invitation au dépistage du CCU par examen cytologique tous les 3 ans *versus* par test HPV tous les 6 ans, ainsi que le type d'informations transmises, avaient un impact sur l'anxiété des femmes et leur intention de participer au dépistage et aux tests de suivi. Un échantillon représentatif de femmes norvégiennes a été randomisé entre trois types de lettre d'invitation au dépistage : 1) examen cytologique ; 2) test HPV ; et 3) test HPV avec des informations supplémentaires sur la nature de l'infection. L'intention de participer, le niveau d'anxiété et l'intention pour les femmes de réaliser un suivi de leurs éventuels résultats anormaux ont été comparés entre les groupes. Les facteurs déterminants de l'intention des femmes ont été explorés au moyen d'une régression logistique. L'âge moyen de l'échantillon de 3 540 femmes était de 45,1 ans. Les caractéristiques démographiques de base étaient réparties uniformément parmi les groupes randomisés et représentatives de la population norvégienne en termes d'âge, de situation géographique, de niveau de revenu et d'état civil ; les femmes ayant un niveau d'instruction élevé étaient légèrement surreprésentées dans l'échantillon. Concernant les questions de connaissances générales et d'anxiété, 42 % des femmes estimaient que la principale cause du CCU était un virus et environ la moitié (53 %) des femmes déclaraient avoir entendu parler de l'infection à HPV. Lorsque la réponse à la question portant sur l'intention des femmes à participer au dépistage était binaire (oui ou non), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes ayant reçu les différentes lettres d'invitation sur l'intention de participer au dépistage (lettre examen cytologique : 92,3 %, lettre test HPV : 91,8 %, lettre test HPV avec informations supplémentaires : 92,2 %), le niveau d'anxiété ou le suivi d'un éventuel résultat anormal (lettre examen cytologique : 97,6 %, lettre test HPV : 97,1 %, lettre test HPV avec informations supplémentaires : 97,2 %). Lorsque cette même réponse était mesurée sur une échelle (de 1 à 10), l'intention de participer était légèrement plus faible pour le test HPV mais significative ($p = 0,008$). Au regard de ces résultats, le passage au test HPV en dépistage primaire, indépendamment des informations supplémentaires transmises sur l'infection à HPV, ne semblait pas de nature à réduire les taux de participation au dépistage ni augmenter l'anxiété. Les résultats issus du modèle de régression logistique ont mis en évidence que des facteurs tels que la confiance dans les avantages du dépistage, l'anxiété de développer un CCU, le risque perçu et la capacité à interpréter correctement les résultats des tests avaient un impact plus important sur l'intention de dépistage que celui induit par la modification du test de dépistage en lui-même.

Selon les résultats des études analysées, l'introduction du test HPV à la place de l'examen cytologique pouvait augmenter la participation au dépistage des femmes, mais le non-respect des recommandations nationales concernant le dépistage du CCU et les interactions potentielles avec le dépistage opportuniste pouvaient induire un accroissement des inégalités existantes entre les participantes au dépistage. Des facteurs tels que la confiance dans les avantages du dépistage, l'anxiété de développer un CCU, le risque perçu et la capacité à interpréter correctement les résultats des tests avaient un impact plus important sur l'intention de dépistage que celui induit par la modification du test de dépistage en lui-même. La perception de l'utilisation du test HPV, comparativement à l'examen cytologique, restait néanmoins contexte dépendant du pays de réalisation de l'étude.

En Australie, par exemple, les femmes préféraient un dépistage primaire plus fréquent et réserver l'utilisation du test HPV pour le triage en cas de résultat anormal à l'examen cytologique. Elles souhaitaient, par ailleurs, être impliquées dans la décision médicale et bénéficier d'informations sur les risques et les avantages des tests de dépistage avant leur réalisation.

Concernant les professionnels de santé, la complexité des stratégies et des algorithmes liés à l'utilisation du test HPV, comparativement à ceux liés à l'utilisation de l'examen cytologique, pouvait générer de la confusion.

10.2 Acceptabilité et préférences des femmes pour l'auto-prélèvement

Dix-huit études ont porté sur l'analyse des préférences des femmes pour l'auto-prélèvement dans le cadre du dépistage du CCU (17 études portaient sur l'auto-prélèvement vaginal et une étude sur l'auto-prélèvement urinaire).

10.2.1 Auto-prélèvement vaginal

Parmi les freins au dépistage du CCU, l'accessibilité et l'acceptabilité de l'examen cytologique ont été soulignées (213). L'auto-prélèvement vaginal pourrait être une manière de réduire ces freins et de permettre d'augmenter la participation des femmes.

Plusieurs revues de littérature ont été menées dans des contextes et pays différents afin de recueillir les données portant sur l'acceptabilité et les préférences des femmes sur l'auto-prélèvement dans le cadre du dépistage du CCU.

L'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal a ainsi été analysée dans une revue de littérature publiée en 2011 aux Pays-Bas (234). La majorité des femmes estimaient que cette modalité de prélèvement était facile à utiliser, permettait de gagner du temps, était moins gênante et plus confortable, et ces femmes déclaraient qu'elles étaient plus détendues. Dans l'ensemble, des taux d'acceptabilité modérés à élevés, de 75 à 93 %, ont été rapportés pour l'auto-prélèvement. Les études analysées ont inclus des femmes dans des tranches d'âge larges (de 15 à 63 ans) mais la majorité d'entre elles étaient âgées de 35 à 44 ans. La plupart des études ont montré que les femmes préféraient l'auto-prélèvement au prélèvement réalisé par un médecin. Pour que ces résultats soient représentatifs, ils devraient néanmoins porter sur les femmes de plus de 30 ans auxquelles l'auto-prélèvement pourrait être proposé dans le cadre du dépistage du CCU. Même si les femmes semblaient répondre favorablement à une proposition d'auto-prélèvement, elles rapportaient également des incertitudes quant à la performance de la procédure et à l'utilisation du test. Ces raisons pouvaient les inciter à préférer le prélèvement par un médecin bien que ne les empêchant pas d'utiliser à nouveau l'auto-prélèvement à l'avenir. Les croyances culturelles et religieuses ne semblaient pas influencer le choix des femmes pour l'auto-prélèvement. Les résultats de cette revue de littérature amenaient à considérer l'auto-prélèvement comme une alternative pour faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas aux programmes actuels de dépistage du CCU.

L'objectif d'une des revues systématiques de la littérature et de la méta-analyse de données cliniques menées était d'examiner l'acceptabilité par les femmes de l'auto-prélèvement et leur préférence entre ce dernier et un prélèvement par un clinicien (235). Trente-sept études principales ont été identifiées grâce à une recherche exhaustive de six bases de données bibliographiques de 1986 à 2014 et d'autres sources. Les lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses ont été utilisées. Les

études éligibles à l'analyse étaient celles qui comportaient des participantes ayant réalisé un auto-prélèvement, évaluaient l'acceptabilité ou les préférences pour ce type de prélèvement et rapportaient des données permettant de les quantifier. Ces 37 études incluaient 18 516 femmes de 24 pays sur cinq continents (Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe, Afrique et Asie). Dans l'ensemble, le niveau d'acceptabilité pour l'auto-prélèvement était élevé. L'analyse de sept études portant sur 1 470 femmes au total a montré qu'en moyenne, 97 % des femmes (IC 95 % : 95 % à 98 %) considéraient l'auto-prélèvement comme acceptable. En utilisant une mesure proxy de l'acceptabilité (c'est-à-dire les femmes qui accepteraient un auto-prélèvement dans l'avenir), neuf études portant sur un total de 2 660 femmes ont été analysées : en moyenne, 87 % des femmes (IC à 95 % : 73 % à 95 %) seraient disposées à utiliser une nouvelle fois les auto-prélèvements à l'avenir. Par ailleurs, les femmes ont rapporté une préférence pour l'auto-prélèvement, comparativement au prélèvement par un clinicien en raison notamment de la facilité d'utilisation et du respect de l'intimité. Dans 23 études portant sur un total de 12 610 participantes, il était demandé aux femmes si elles préféreraient un prélèvement en vue de la réalisation d'un test HPV effectué par elles-mêmes ou par un clinicien. L'estimation de la préférence des femmes pour l'auto-prélèvement était de 59 % (IC 95 % : 48 % à 69 %). Selon les études, la préférence des femmes pour l'auto-prélèvement variait de 22 à 95 %. En raison de l'hétérogénéité entre les études, celles-ci ont été stratifiées en fonction des possibilités de réponse données aux participantes. Les études dans lesquelles les femmes devaient donner une réponse binaire (préférence pour l'auto-prélèvement ou le prélèvement par un clinicien) ont été analysées séparément de celles dans lesquelles les femmes avaient trois possibilités de réponses : 1) préférence pour l'auto-prélèvement ; 2) préférence pour le prélèvement par un clinicien ou 3) préférence pour une combinaison de ces deux modalités de prélèvement. Une plus grande proportion (65 %, IC à 95 % : 54 % à 74 %) des femmes a déclaré préférer l'auto-prélèvement lorsque le choix était binaire comparativement à 31 % (IC à 95 % : 21 % à 43 %) des femmes lorsqu'elles pouvaient choisir entre les trois possibilités de réponses. Enfin, 34 études ont examiné les raisons de préférer ou non l'auto-prélèvement. Les raisons les plus courantes de préférer l'auto-prélèvement étaient la facilité d'utilisation (91 %), le fait que ce ne soit pas embarrassant (91 %), le respect de l'intimité (88 %), le confort (88 %), la possibilité de réaliser seule l'auto-prélèvement (69 %) et le côté « convenable » (65 %). Les raisons les plus fréquemment rapportées de ne pas aimer l'auto-prélèvement étaient l'incertitude sur la réalisation correcte du prélèvement (21 %), le fait que le prélèvement soit douloureux ou physiquement inconfortable (10 %), l'anxiété générée (15 %) et le fait de ne pas être en contact avec leur intimité (6 %). Cette revue de littérature a montré une très bonne acceptabilité globale de l'auto-prélèvement vaginal dans le cadre du dépistage du CCU. Cette acceptabilité offrait des possibilités d'expansion du dépistage et plus particulièrement une alternative pour les femmes qui ne participent pas au dépistage traditionnel du CCU. Ce type de prélèvement pouvait permettre de réduire les inégalités de santé et d'améliorer la prévention du CCU.

Une revue systématique de littérature menée plus récemment avait pour objectif d'évaluer l'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal dans le cadre du dépistage du CCU (236). La sélection des articles publiés entre janvier 1995 et avril 2016 a été faite à partir de *PubMed*, la *Cochrane Library* et *Embase*. Ces études étaient rédigées en anglais, français, italien, portugais ou espagnol et concernaient des femmes âgées de 18 à 69 ans ayant une activité sexuelle. L'analyse a été effectuée conformément aux lignes directrices PRISMA. Un total de 290 études a été initialement recueilli, mais 19 d'entre elles ont été analysées, portant sur 18 202 participantes. La plupart d'entre elles (n = 17) ont montré une très bonne acceptabilité de l'auto-prélèvement dans le contexte du dépistage du CCU ; seules deux études ont indiqué que l'auto-prélèvement présentait une faible acceptabilité chez les femmes dans ce contexte. L'acceptabilité de l'auto-prélèvement a été déterminée subjectivement (sans questionnaire standardisé) dans dix études (53 %) et *via* des questionnaires structurés et validés

dans les autres études. Seules cinq études étaient randomisées. Les études étaient hétérogènes en termes d'informations collectées par les différents types de questionnaires utilisés mais la plupart ont indiqué que l'auto-prélèvement présentait certains avantages, comparativement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé : plus grande facilité et rapidité de réalisation, plus grande autonomie et coûts plus faibles. Le fait de disposer d'explications détaillées portant sur l'auto-prélèvement avant sa réalisation jouait un rôle fondamental dans l'avis des participantes et leur acceptabilité de cette méthode. La faible acceptabilité de l'auto-prélèvement mise en évidence dans deux études était principalement attribuée à l'insécurité des femmes quant à la réalisation correcte de ce prélèvement. Les femmes incluses dans ces deux études déclaraient avoir des difficultés à comprendre la méthode testée en raison d'un manque de connaissances de leur propre corps (leur anatomie). Les participantes ont également exprimé leur préoccupation concernant la possibilité que les rendez-vous médicaux puissent être remplacés par l'auto-prélèvement.

Au Canada, une revue de littérature portant sur l'acceptabilité, la faisabilité et l'adoption de l'auto-prélèvement vaginal dans le dépistage du CCU pour les femmes difficiles à rejoindre a été proposée (237). La recherche a concerné les études publiées en anglais entre 1997 et 2015 et a été effectuée à l'aide de *PubMed* et d'*Embase*. Seules les études qui portaient spécifiquement sur les populations n'ayant jamais fait l'objet d'un dépistage ou sous-représentées dans ces programmes ont été incluses dans cette revue. Dans la plupart des études, il a été constaté que le dépistage du CCU par auto-prélèvement présentait une très bonne acceptabilité et était faisable chez les femmes difficiles à rejoindre. Les caractéristiques attrayantes de l'auto-prélèvement étaient les coûts (gratuits dans ces études), la commodité (réalisation à domicile), l'inconfort moindre et le respect de la vie privée. Les femmes ayant utilisé l'auto-prélèvement ont rapporté une gêne, une douleur, une anxiété et un inconfort moindres. Dans de nombreux pays et groupes d'âges, les femmes ont pu effectuer le prélèvement seules avec des instructions écrites simples. Lorsque les auto-prélèvements ont été comparés aux prélèvements réalisés par des professionnels de santé, une sensibilité comparable de détection des infections à HPV à risque élevé a été mise en évidence. Une préoccupation récurrente des participantes à travers les études était de s'assurer de la qualité du prélèvement réalisé. Certaines femmes ont également mis en évidence le besoin d'informations non liées à la procédure : moment auquel les résultats seraient disponibles, manière dont l'auto-prélèvement était mis à disposition. Les données issues de la littérature rapportées dans cette étude ont montré la validité de l'auto-prélèvement pour la détection des infections à HPV lorsqu'il est comparé au prélèvement réalisé par des professionnels de santé. Les femmes ne participant pas au dépistage du CCU avaient une attitude favorable face à l'auto-prélèvement et leur taux d'acceptation de cette méthode était élevé. L'un des principaux obstacles au dépistage du CCU par auto-prélèvement était la confiance des femmes dans cette modalité de prélèvement.

D'autres études qualitatives ont été menées sur le même sujet.

L'une d'elles, menée en Suisse (238), visait à déterminer les points de vue des femmes sur le dépistage du CCU, les divers obstacles à la participation au dépistage et à évaluer les avantages et les inconvénients perçus de l'auto-prélèvement vaginal. Alors que l'auto-prélèvement a souvent été étudié en relation avec les problèmes d'accès au dépistage, d'autres obstacles au dépistage du CCU ont été mis en évidence : difficultés particulières liées à la relation avec les gynécologues (mauvaise communication), à l'examen pelvien lui-même (peur et douleur) et à l'exposition publique des parties intimes du corps (tabou et embarras). En Suisse, ces obstacles représentent une question particulièrement importante : le dépistage du CCU est opportuniste et les examens cytologiques ne sont réalisés que par des gynécologues. En 2012, 75 % des femmes âgées de 20 à 60 ans avaient eu un dépistage du CCU au cours des 3 dernières années, un taux qui est demeuré relativement stable

depuis 1992. Entre mai et novembre 2012, 24 groupes de discussion ont été menés, avec un total de 125 participantes âgées de 24 à 67 ans. Elles ont été recrutées par différents moyens, notamment des dépliants et des affiches, des contacts personnels et un essai clinique en cours axé sur la population suisse non dépistée. Les groupes de discussion ont été menés en deux phases : dans la première phase, les obstacles généraux au dépistage du CCU ont été discutés (par exemple, information, accès et coût) ; la seconde phase a évalué l'acceptabilité de l'auto-prélèvement comme alternative à l'examen cytologique. La moitié des participantes était originaire d'Europe (dont la Suisse) et les autres d'Amérique latine et d'Afrique. Cinquante-quatre participantes avaient fréquenté l'université, les autres avaient un faible niveau d'éducation. Cinquante-sept participantes ont régulièrement participé au dépistage et 68 n'avaient pas été examinées au cours des 3 dernières années. Aucune différence majeure n'a été notée entre les migrantes et les femmes suisses en termes d'évaluation des avantages et des inconvénients de l'auto-prélèvement. Les deux groupes ont exprimé des inquiétudes quant à la précision du test. Une différence générationnelle a été observée : les femmes plus jeunes, habituées à rendre visite à un gynécologue, ne voyaient pas la nécessité de changer cette pratique, alors que certaines femmes plus âgées, moins habituées aux rendez-vous gynécologiques réguliers, étaient plus favorables à l'auto-prélèvement, et plus particulièrement si elles avaient eu une mauvaise expérience avec les examens pelviens dans le passé. Presque toutes les participantes ont rapporté que le test semblait pratique. La majorité de celles qui avaient utilisé l'auto-prélèvement a rapporté que le test était « facile à réaliser », « non douloureux » ou « génial ». Le kit a souvent été comparé à un test de grossesse et la procédure similaire à l'introduction d'un tampon ou d'un suppositoire vaginal. Les participantes non dépistées et qui n'avaient pas encore testé l'auto-prélèvement ont apprécié la « facilité », la « rapidité » et le « confort » de l'écouvillon. Les participantes qui avaient déjà eu une expérience négative avec un gynécologue et celles qui considéraient que l'examen pelvien était (psychologiquement et physiquement) extrêmement difficile étaient particulièrement intéressées par l'auto-prélèvement. Le « coût moins élevé » ou la « gratuité » de la trousse était mis en avant par les migrants et par les femmes travaillant avec des groupes minoritaires (c'est-à-dire les migrants illégaux) qui pensaient que ce serait moins coûteux que l'examen cytologique. Par ailleurs, certaines femmes ont noté que la liste d'attente pour un rendez-vous gynécologique était agaçante et décourageante, et le temps gagné par l'auto-prélèvement était très attrayant. Concernant les groupes cibles de l'auto-prélèvement, les femmes ont exprimé des opinions contrastées : certaines ont insisté sur ses avantages à rendre la vie plus facile pour toutes les femmes, et plus particulièrement pour celles qui ne participent pas au dépistage pour des raisons culturelles ; certaines ont également considéré que l'auto-prélèvement pouvait représenter une solution pour les jeunes femmes, limitant le besoin de parler avec leur mère, de réduire la honte et d'économiser du temps et de l'argent. Alternativement, d'autres ont suggéré que le test pourrait ne pas convenir aux jeunes femmes qui doivent d'abord être vues et informées par un médecin ou ont estimé que l'auto-prélèvement n'était pas approprié pour les femmes âgées ou handicapées. L'utilisation de l'auto-prélèvement a néanmoins suscité certaines craintes, y compris la peur de se blesser, de réaliser le prélèvement au mauvais endroit, de ne pas collecter suffisamment de cellules et de ne pas effectuer correctement le test. La procédure elle-même a été remise en question par des femmes qui se sont dites inquiètes d'avoir correctement réalisé l'auto-prélèvement en l'absence de douleur pendant le prélèvement : pour elles, l'absence de douleur, contrairement à la douleur habituellement ressentie lors de l'examen gynécologique, était suspecte. Les participantes qui n'étaient pas attirées par l'auto-prélèvement étaient principalement des femmes qui étaient régulièrement dépistées. Elles remettaient en cause la fiabilité du prélèvement et des résultats qui pouvaient en être issus. Les préoccupations en lien avec le risque de ne pas identifier un cancer avec l'auto-prélèvement étaient courantes dans leurs commentaires et elles ont rapporté se sentir plus en sécurité après un examen gynécologique. Pour elles, les gynécologues sont des professionnels de santé, compétents

et légitimes pour dépister les femmes. Certaines des participantes envisageaient d'alterner l'auto-prélèvement avec l'examen cytologique, considérant l'auto-prélèvement comme un moyen d'espacer les consultations gynécologiques.

Aux Pays-Bas, une étude (239) a porté sur les déterminants de la non-participation au dépistage du CCU et l'impact de la mise à disposition de l'auto-prélèvement vaginal sur la participation. Un questionnaire a été proposé à 35 477 femmes hollandaises ne participant pas au dépistage entre octobre 2011 et décembre 2012. Parmi elles, 5 347 femmes ont été exclues ; 30 130 femmes ont reçu un questionnaire et un kit d'auto-prélèvement. Un total de 10 027 femmes sur 30 130 (33,3 %) a retourné le prélèvement, dont 9 484 femmes ont également retourné le questionnaire (groupe 1) et 543 n'ont renvoyé que le prélèvement sans répondre au questionnaire (groupe 2). Parmi les 20 130 femmes n'ayant pas renvoyé le prélèvement, 682 ont néanmoins répondu au questionnaire (groupe 3). L'analyse des résultats a été fondée sur 9 484 questionnaires retournés (31,5 %) avec un prélèvement et 682 (2,3 %), sans prélèvement. Parmi les femmes ayant retourné à la fois le questionnaire et le prélèvement, la raison principale de la non-participation au dépistage du CCU était l'oubli de prendre rendez-vous auprès d'un professionnel de santé pour un examen cytologique (3 068 femmes, 32,3 %). Dans la section de réponse ouverte, 11,9 % des femmes du groupe 1 et 18,2 % des femmes du groupe 3 ont indiqué qu'elles avaient déjà eu un examen cytologique au cours des 3 dernières années ; la deuxième réponse la plus souvent mentionnée dans le groupe 1 était qu'elles étaient enceintes, allaitaient ou avaient un traitement de fertilité au moment de l'invitation au dépistage (8,5 %). Par ailleurs, certaines femmes du groupe 1 se sentaient embarrassées à l'idée d'avoir un examen cytologique auprès d'un médecin (1 576 ; 16,6 %) ; ce nombre diminuait avec l'âge. L'anxiété d'avoir un examen cytologique diminuait également avec l'âge : de 12,2 % chez les femmes âgées de 29 à 33 ans à 6,1 % chez les femmes âgées de 59 à 63 ans. En revanche, les expériences désagréables d'examens cytologiques antérieurs augmentaient avec l'âge (3,1 % chez les femmes âgées de 29 à 33 ans à 9,3 % chez les femmes de 59 à 63 ans). Parmi les femmes du groupe 3, la deuxième raison de ne pas participer au dépistage la plus souvent citée était la peur d'avoir un examen cytologique (46 ; 6,7 %). Le sentiment de gêne a été moins souvent rapporté. La raison principale d'utiliser le kit d'auto-prélèvement était la possibilité de réaliser ce prélèvement au moment où elles le souhaitaient (4 763, 50,2 %) et elles-mêmes (3 478, 36,7 %). Les femmes plus jeunes indiquaient plus souvent une réduction de leur gêne, un gain de temps, un effort moindre et la possibilité de réaliser le prélèvement seules. Au total, 30,9 % des femmes qui n'ont pas utilisé le kit d'auto-prélèvement préféraient finalement avoir un examen cytologique à la place. Selon les résultats de cette étude, les obstacles organisationnels sont la principale raison de la non-participation des femmes au dépistage régulier du CCU. Les raisons les plus importantes avancées par les femmes ne participant pas au dépistage de réaliser un auto-prélèvement étaient sa facilité et la possibilité de gérer son temps.

Plusieurs études menées aux États-Unis ont porté sur la question de l'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal dans le contexte du dépistage du CCU.

L'une d'elles (240) a évalué les attitudes des femmes mais aussi des médecins à l'égard de l'auto-prélèvement. À partir de mars 2012, les femmes âgées de 21 à 65 ans se présentant à deux cliniques de l'Université de Washington pour un dépistage du CCU ont été invitées à participer à l'essai prospectif randomisé HOPE (*Home HPV or Pap Exam*), comparant l'auto-prélèvement à l'examen cytologique réalisé par un professionnel de santé. Les femmes ont également été recrutées par envoi direct de mails aux étudiantes et membres du personnel de l'Université de Washington, par annonces dans les journaux locaux, publicités sur Internet et dépliants. Mille huit cent dix-neuf femmes ont été recrutées dans le cadre de l'étude HOPE et 1 769 (97,3 %) ont répondu à l'enquête portant sur l'acceptabilité de l'auto-prélèvement. L'âge moyen des femmes ayant répondu à l'enquête était de 35,7 ans. Les

femmes étaient comparables en termes d'âge et d'origine ethnique dans les deux bras de l'étude (données non présentées). Plus de 58 % des répondantes ont rapporté avoir eu deux examens cytologiques ou plus sur les 5 dernières années et 15,8 % ont mentionné un diagnostic antérieur d'infection sexuellement transmissible. Plus de 59 % des femmes ont indiqué préférer un auto-prélèvement plutôt qu'un examen cytologique réalisé par un professionnel de santé (40,9 %). Les raisons les plus fréquemment citées étaient la commodité ou le gain de temps (82,7 %) et l'embarras ou l'inconfort évité (38,1 %) associé à un examen pelvien. La majorité des femmes (74,0 %) ont indiqué qu'elles seraient plus disposées à réaliser un auto-prélèvement si leur médecin le leur recommandait. Les femmes ont déclaré une préférence pour l'examen cytologique par un professionnel de santé pour deux raisons principales : elles avaient plus confiance dans le prélèvement obtenu par le médecin (56,7 %) et les consultations permettaient de discuter d'autres problèmes médicaux (42,4 %). Les femmes qui préféraient l'auto-prélèvement mentionnaient plus fréquemment de l'embarras ($p < 0,001$) ou de la douleur et de l'inconfort ($p = 0,01$) au moment d'un examen cytologique. La préférence pour l'auto-prélèvement augmentait avec le niveau d'éducation ($p < 0,001$) et le revenu du ménage ($p < 0,001$), ainsi que la nécessité de s'absenter de leur travail ($p = 0,009$). Cependant, les femmes ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles étaient moins susceptibles de préférer l'auto-prélèvement ($p = 0,04$). Sur les 238 cliniciens invités à participer à l'étude, 118 (49,6 %) ont accepté et ont répondu à l'enquête. Le taux de réponse était plus élevé parmi les gynécologues (64,7 %) que chez les médecins de famille (41,6 %). Les répondants étaient principalement des femmes (82,9 %). Environ la moitié des répondants (47,5 %) était en activité depuis moins de 10 ans ; un tiers déclarait réaliser des examens cytologiques tous les jours et 64,1 % avaient connaissance de l'étude HOPE. Un pourcentage élevé de cliniciens (93,2 %) a indiqué que l'acceptabilité du patient était la plus importante, comparativement à l'acceptabilité du clinicien (72,9 %). La majorité (78,0 %) a indiqué qu'ils recommanderaient un auto-prélèvement si celui-ci présentait une bonne sensibilité et était coût-efficace. La raison invoquée le plus souvent pour ne pas recommander un auto-prélèvement était le fait qu'une consultation évitée pouvait être une opportunité manquée d'aborder des problèmes de santé autres. Les gynécologues étaient significativement moins susceptibles de recommander l'auto-prélèvement ($p = 0,03$). Dix pour cent des professionnels de santé mettaient en évidence des caractéristiques importantes pour l'auto-prélèvement : la capacité du patient à comprendre les résultats, la facilité d'accès au kit de prélèvement, la conformité du prélèvement, la stabilité des prélèvements à température ambiante, la valeur prédictive positive et négative. Cette étude a ainsi montré que l'auto-prélèvement vaginal était acceptable aussi bien par les femmes que par les médecins s'il était précis, coût-efficace et n'avait pas d'incidence sur l'accès à un professionnel de santé pour d'autres problèmes médicaux.

Des études ont été menées aux Etats-Unis dans des populations spécifiques : des femmes non assurées, à faibles revenus et/ou issues de minorités (241, 242). L'objectif était d'évaluer si l'auto-prélèvement pouvait permettre d'élargir l'accès au dépistage du CCU. L'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement ont ainsi été évaluées parmi les patientes et le personnel de deux cliniques situées à Miami (241). Des femmes haïtiennes et latino-américaines âgées de 30 à 65 ans et n'ayant pas eu d'examen cytologique au cours des 3 dernières années ont été recrutées. Un auto-prélèvement ou un examen cytologique leur a été proposé. Au total, 180 personnes ont été recrutées (134 femmes hispaniques et 46 femmes haïtiennes). L'auto-prélèvement a été choisi par 67 % d'entre elles. Parmi les femmes qui ont choisi l'examen cytologique, 22 % n'avaient pas eu l'examen 5 mois après le recrutement. Plus de 80 % des femmes s'accordaient à penser que l'auto-prélèvement était plus rapide, plus respectueux de l'intimité, plus facile à utiliser et étaient prêtes à l'utiliser à l'avenir. Parmi les membres du personnel de la clinique, 80 % envisageaient d'intégrer l'auto-prélèvement à la pratique. Dans une seconde étude, des kits d'auto-prélèvement ont

été adressés à des femmes à faibles revenus et sous-dépistées et leur perception de cette modalité de prélèvement, ainsi que du CCU, a été évaluée (242). Une enquête téléphonique a été réalisée auprès de 199 femmes en Caroline du Nord. Ces femmes étaient sélectionnées si elles n'avaient pas eu d'examen cytologique au cours des 4 dernières années et avaient un ou plusieurs facteurs de difficultés économiques (tel que le fait de ne pas être assuré). Plus de la moitié (55 %) des femmes étaient noires non hispaniques, et près des trois-quarts (74 %) rapportaient un revenu annuel de leur ménage inférieur à 20 000 US \$. La confiance dans l'auto-prélèvement était modérée à élevée et presque toutes les femmes (98 %) estimaient que le kit d'auto-prélèvement qui leur avait été adressé était sûr. Quelques femmes (6 %) déclaraient préférer l'auto-prélèvement à l'examen cytologique en dépistage du CCU mais la plupart (75 %) n'avaient aucune préférence. La confiance et la préférence pour les auto-prélèvements ne variaient pas selon l'origine ou le revenu.

Une étude exploratoire (243) menée auprès de femmes du Kentucky visait à déterminer si elles seraient disposées à recueillir elles-mêmes un prélèvement cervico-vaginal pour le dépistage du CCU. Des femmes âgées de 30 à 64 ans, en retard pour la réalisation du dépistage du CCU tel que le préconisent les recommandations, ont été recrutées dans une clinique de soins primaires du Kentucky. Elles ont été invitées à recueillir elles-mêmes un échantillon à l'aide d'un pinceau cervico-vaginal, en se fondant sur les instructions orales et écrites fournies par une infirmière. Toutes les participantes à l'étude, indépendamment du résultat de leur auto-prélèvement, ont reçu les mêmes conseils sur l'importance du dépistage du CCU et avaient la possibilité de réaliser un examen cytologique de suivi au service de santé local. Trente et une femmes ont été approchées et recrutées pour participer à l'étude, correspondant à un taux d'acceptation de l'auto-prélèvement de 100 %. Sur ces 31 femmes, 26 avaient un test HPV négatif et cinq, un test HPV positif. Toutes les femmes ayant un résultat négatif ont refusé d'avoir un examen cytologique, tandis que quatre des cinq femmes ayant un résultat positif ont accepté. Parmi cet échantillon de femmes du Kentucky, l'auto-prélèvement d'un échantillon cervico-vaginal en vue d'un test HPV était hautement acceptable. Les résultats de cette étude exploratoire incitaient à la mise en œuvre d'études plus importantes parmi les femmes issues de communautés rurales médicalement mal desservies.

Les femmes hispaniques vivant le long de la frontière nord-américaine avec le Mexique présentent l'un des taux de mortalité par cancer du CCU les plus élevés du pays en raison en partie de taux de dépistage particulièrement bas. Dans cette population, des barrières au dépistage ont été identifiées : le manque d'accès aux soins, la peur et la gêne induites par l'examen cytologique. L'acceptabilité de l'auto-prélèvement utilisé comme alternative à l'examen cytologique en dépistage du CCU chez les femmes vivant le long de la frontière entre les États-Unis et le Mexique a été explorée (244). Cinq groupes de discussion ont été organisés avec des femmes âgées de 30 à 65 ans. Au total, 21 femmes ont participé à ces groupes de discussion : 80 % étaient hispaniques et l'âge moyen était de 53,4 ans (écart-type 7,9). Plus d'un tiers (38 %) des participantes n'avaient pas eu d'examen cytologique au cours des 3 dernières années. Les avantages de l'auto-prélèvement, comparativement à l'examen cytologique mis en évidence par les femmes étaient sa facilité, sa commodité, le fait qu'il induise une moins grande gêne et qu'il ne nécessite pas de garde d'enfants. Le principal obstacle à l'auto-prélèvement était l'inquiétude de ne pas effectuer le test correctement. Les résultats de cette étude qualitative ont montré les attitudes positives des femmes vivant le long de la frontière nord-américaine avec le Mexique envers l'auto-prélèvement.

Au Canada, deux études (245, 246) ont été menées dans une communauté rurale de l'Ontario afin d'évaluer la réaction initiale et la perception des femmes concernant l'auto-prélèvement et le rôle que cette modalité de prélèvement peut jouer dans la participation au dépistage. Dans la première étude (245), des groupes de discussion stratifiés par âge ont

été menés avec des femmes de 18 à 70 ans. Une analyse qualitative par thème a permis d'identifier les obstacles, les facilitateurs et le rôle des auto-prélèvements dans le dépistage du CCU. Quatre groupes de discussion ont été menés avec un total de 25 femmes. Globalement, elles étaient très positives envers l'auto-prélèvement : cette modalité de prélèvement permettait de répondre aux contraintes des femmes (manque de temps) et aux freins exprimés face à un prélèvement par un professionnel de santé (embarras, manque de distance sociale dans une petite ville). Cependant, l'auto-prélèvement ne permettait pas de dépasser les obstacles liés aux connaissances des femmes sur le CCU (peur du cancer) et des problèmes liés à la fiabilité des tests, à la capacité de s'auto-prélever, et à l'information/l'éducation autour des prélèvements qui devraient être proposées avant leur réalisation ont été identifiés. Des différences générationnelles d'acceptabilité de l'auto-prélèvement ont été notées : les femmes plus jeunes étaient plus réservées dans leurs réponses concernant l'auto-prélèvement et plus sceptiques sur la fiabilité des résultats liés à ce type de prélèvement que les femmes plus âgées. Selon les résultats de cette étude, l'auto-prélèvement était perçu comme un facilitateur au dépistage et était bien accepté.

L'objectif de la seconde étude (246) était de déterminer si la participation au dépistage du CCU des femmes vivant dans les régions rurales de l'Ontario augmenterait en proposant un auto-prélèvement vaginal à domicile, comparativement à une invitation à réaliser un examen cytologique ou à un dépistage opportuniste de routine. Les femmes âgées de 30 à 70 ans, en retard pour le dépistage du CCU, ont été randomisées pour 1) recevoir un kit d'auto-prélèvement à domicile (n=335) ; 2) recevoir une invitation de rappel pour un examen cytologique (n = 331) ou ; 3) participer au dépistage de manière opportuniste (n = 152). Dans le bras auto-prélèvement, 21 % (70/335) ont renvoyé le prélèvement et le questionnaire et 11 % (37/335) ont choisi d'avoir un examen cytologique. Au total, 32 % des femmes du groupe auto-prélèvement, 15 % (51/331) du groupe invitation à un examen cytologique et 8,5 % (13/152) du groupe dépistage opportuniste ont été dépistées. Les femmes recevant le kit d'auto-prélèvement étaient 3,7 fois plus susceptibles d'avoir un dépistage que celles du groupe dépistage opportuniste (IC à 95 % : 2,2 à 6,4). Dans le bras auto-prélèvement, 80 % (56/70) des femmes ont déclaré qu'elles choisiraient l'auto-prélèvement à l'avenir. L'envoi d'un kit d'auto-prélèvement à domicile était donc plus efficace que l'envoi d'une invitation à un examen cytologique pour augmenter la couverture de dépistage chez les femmes sous-dépistées.

Une troisième étude canadienne (247) a exploré les intentions d'utilisation de l'auto-prélèvement dans le cadre du dépistage du CCU à partir d'une cohorte de femmes participant à un essai contrôlé randomisé canadien. Les femmes âgées de 25 à 65 ans ont ainsi été invitées à remplir un sondage en ligne évaluant leur intention de réaliser un auto-prélèvement plutôt qu'un examen cytologique. Les caractéristiques démographiques des femmes qui avaient l'intention de réaliser un auto-prélèvement ont été comparées à celles des femmes qui n'en avaient pas l'intention. Un modèle a été créé afin de déterminer les facteurs associés aux intentions des femmes de réaliser un auto-prélèvement. Le taux de réponses global à l'enquête était de 63,8 % (981/1538) avec 447 (45,6 %) femmes déclarant avoir l'intention de réaliser un auto-prélèvement contre 534 (54,4 %) ne le souhaitant pas. D'après les résultats de l'analyse univariée, les femmes ayant fait des études secondaires étaient plus susceptibles de réaliser un auto-prélèvement. Les femmes qui avaient l'intention de réaliser un test HPV plutôt qu'un examen cytologique étaient 1,94 fois plus favorables à la réalisation d'un auto-prélèvement. Dans le cadre de l'analyse multivariée, la seule variable permettant de déterminer de façon significative l'intention d'une femme de réaliser un auto-prélèvement était son attitude et sa perception de ce type de test en lui-même (OR 1,25; IC 95 % : 1,22, 1,29). Ces résultats indiquaient que la sensibilisation des femmes pouvait être un facteur important contribuant à améliorer l'acceptabilité de l'auto-prélèvement et, conséquemment, le taux de participation au dépistage du CCU au Canada.

En Argentine, deux études (qualitative et quantitative) ont été réalisées afin de mesurer les facteurs associés à l'acceptabilité de l'auto-prélèvement et de comprendre les raisons de ce choix par les femmes (248). Entre juillet et décembre 2012, des données sur l'acceptabilité de l'auto-prélèvement et plusieurs variables sociodémographiques ont été recueillies auprès de 2 616 femmes acceptant l'auto-prélèvement (85,8 %) et de 433 femmes le refusant (14,2 %), et ont été analysés en utilisant une régression multivariée. Des entrevues approfondies (n = 30) et deux groupes de discussion ont également été mis en œuvre. Parmi les 3 049 femmes éligibles, 42,4 % avaient entre 30 et 39 ans, 46,3 % avaient un niveau scolaire faible, 50,5 % bénéficiaient d'une assurance maladie publique et 70,8 % n'avaient pas eu de dépistage du CCU au cours des 3 dernières années. Quarante-trois femmes ont participé à l'étude qualitative. Le fait d'être plus âgée (50 ans et plus) ou d'avoir un niveau de scolarité inférieur diminuait la probabilité d'accepter l'auto-prélèvement, tandis que le fait de bénéficier d'une assurance maladie publique augmentait cette probabilité. Parmi les 2 616 femmes ayant accepté l'auto-prélèvement, les principales raisons de leur choix étaient de gagner du temps (57,5 %), d'avoir d'autres responsabilités les empêchant d'aller dans un centre de santé (47,9 %) et d'éviter le processus d'obtention d'un rendez-vous (44,1 %). Dans les entrevues et groupes de discussion, les raisons mentionnées de choisir l'auto-prélèvement étaient de surmonter les obstacles aux soins médicaux et en particulier des situations telles que la difficulté à obtenir un rendez-vous avec un professionnel de santé. Les femmes déclaraient également accepter l'auto-prélèvement car elles percevaient cette méthode comme confortable, facile, rapide, indolore, volontaire et libre. Parmi les raisons liées à la prévention, la conviction que l'auto-prélèvement aidait à prévenir les maladies (dont le cancer) a également été clairement exprimée parmi les participantes à l'étude qualitative. Cependant, les références spécifiques à la prévention du CCU étaient rares. Enfin, des raisons liées à la gêne ont été mentionnées par 22 % des femmes : elles ont souligné la possibilité offerte par l'auto-prélèvement d'éviter la honte et l'embarras perçus en présence de gynécologues masculins, particulièrement en cas d'examen cytologique. Les raisons de ne pas accepter l'auto-prélèvement étaient principalement liées à la confiance accordée aux médecins et système de soins. Les femmes ont également exprimé leur insécurité face à leur capacité à utiliser correctement l'auto-prélèvement et leur inquiétude de se "blesser". Le lieu approprié pour réaliser l'auto-prélèvement a par ailleurs posé des questions : 8 % des femmes ont mentionné ne pas disposer d'endroit adapté pour le faire et que l'hygiène nécessaire n'était pas garantie selon elles à leur domicile. Elles considéraient ainsi que le prélèvement vaginal « pourrait être contaminé et ne pas arriver dans de bonnes conditions au laboratoire ». Ainsi, les principaux résultats de ces études (quantitative et qualitative) indiquent que les principales raisons du choix de l'auto-prélèvement sont la réduction des obstacles liés au système de santé (c'est-à-dire aux longs temps d'attente), sans sacrifier le temps consacré au travail et aux responsabilités domestiques. Aucune variable sociale n'était significativement associée à l'acceptabilité. Parmi les femmes qui préféraient la réalisation du prélèvement par un professionnel de santé, les raisons principales étaient la confiance et la peur de se blesser.

Aux Pays-de-Galles, la perspective d'utilisation des tests HPV en dépistage primaire et la possibilité d'auto-prélèvement dans ce cadre a conduit à la réalisation d'une étude portant sur les obstacles potentiels de cette modalité de prélèvement (249). Une enquête transversale par entretiens semi-structurés a été réalisée auprès de 194 femmes âgées de 20 à 64 ans, afin de comprendre les attitudes des femmes et leurs intentions concernant l'auto-prélèvement. Une analyse de régression logistique a été utilisée pour identifier les déterminants des intentions d'auto-prélèvement. Dans l'ensemble, la plupart des femmes (n = 133, 69 %) ont déclaré une forte intention d'utiliser l'auto-prélèvement. Les connaissances portant sur l'infection à HPV étaient faibles : 31,4 % des participantes n'avaient pas entendu parler de l'infection avant de participer à l'étude, 25 % (n = 41) pensaient que l'infection pouvait être transmise par d'autres moyens que le contact sexuel, 32,3 % des femmes croyaient qu'elles

pouvaient être traitées avec des médicaments. De manière générale, le fait de ne pas avoir l'intention d'utiliser l'auto-prélèvement était significativement associé à un niveau d'éducation bas ($p < 0,05$), à la baisse d'efficacité supposée de ce mode de prélèvement ($p \leq 0,001$), aux moindres avantages ($p < 0,002$) et aux plus nombreux obstacles perçus ($p < 0,001$) et une mauvaise connaissance de l'infection à HPV ($p < 0,02$) et la perception que cette infection n'est pas une cause importante de CCU. La possibilité de pouvoir bénéficier d'un examen cytologique avait une influence importante sur l'intention d'utiliser l'auto-prélèvement. Les femmes ont déclaré que leur intention serait fortement influencée par la disponibilité d'une alternative et considéraient souvent l'auto-prélèvement comme une méthode de dépistage moins performante que d'autres modalités. La facilité, la rapidité et la perception que l'auto-prélèvement était moins gênant et inconfortable que l'examen cytologique étaient autant d'arguments en faveur de l'utilisation de l'auto-prélèvement.

10.2.2 Auto-prélèvement urinaire

Si l'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal par les femmes a fait l'objet de plusieurs études, l'auto-prélèvement urinaire a été peu abordé dans la littérature, même si les urines semblent représenter un échantillon intéressant en raison de la facilité de leur recueil. La proposition d'un test HPV dans les urines, sous réserve que la détection du HPV dans cette matrice soit satisfaisante, pourrait ainsi être envisagée. Dans ce contexte, une étude d'acceptabilité d'un test HPV urinaire a été mise en œuvre chez les femmes ne souhaitant pas bénéficier du dépistage classique par examen cytologique comme examen de dépistage du CCU dans le Maine-et-Loire (250). Les objectifs de ce travail étaient notamment de mesurer l'adhésion des femmes au test HPV urinaire par rapport à l'examen cytologique, d'identifier les freins à la réalisation d'un examen cytologique et d'évaluer l'apport du test HPV urinaire en complément du dépistage classique par examen cytologique quand ce dernier est en échec (non-satisfaisant ou irréalisable). Après deux courriers d'invitation à un examen cytologique espacés de 9 mois, 5 000 femmes ne souhaitant pas en bénéficier ont reçu une note d'information sur la possibilité de faire un prélèvement urinaire. Cette note était accompagnée d'un questionnaire permettant de préciser les motifs de refus de l'examen cytologique, d'un consentement à signer par la patiente en cas de réalisation du test HPV urinaire et d'un kit de prélèvement urinaire avec le mode opératoire pour la réalisation du prélèvement à domicile. Le prélèvement urinaire devait ensuite être transmis par voie postale à un laboratoire de virologie. En novembre 2012, un premier envoi a été effectué à 2 000 femmes âgées de 55 à 65 ans. Puis 3 000 courriers ont été envoyés en janvier 2013 à des femmes de 40 à 54 ans. Sur les 5 000 courriers envoyés, 906 réponses sont parvenues au laboratoire (18,3 % des envois), dont 771 (15,6 %) avec prélèvement et 135 (2,7 %) sans. La qualité des auto-prélèvements réalisés à domicile était bonne (les résultats de trois échantillons seulement n'ont pas pu être rendus) : la cellularité était suffisante et aucun inhibiteur n'était présent dans le prélèvement permettant de rendre un résultat pour 99,6 % des prélèvements. Le test urinaire semblait mieux accepté que l'examen cytologique, ce qui pourrait en faire un outil intéressant dans le cadre du dépistage du CCU. En effet, un certain nombre de femmes n'ayant pas répondu à deux invitations à l'examen cytologique ont accepté de réaliser ce test. Les raisons de la non-réalisation de l'examen cytologique n'étaient pas clairement exposées : le fait que le médecin ne propose pas cet examen constituait néanmoins la raison principale (21,3 %), le refus (14,2 %), une opération antérieure de l'utérus (13,9 %), le fait de ne jamais avoir eu de relations sexuelles (13,2 %), la méconnaissance de l'examen (11,6 %). La raison principale évoquée pour justifier le refus des deux invitations à l'examen cytologique était le manque de temps (26,5 %) ; l'angoisse du résultat (17 %), le fait que le médecin ne proposait pas l'examen (16,9 %) et l'appréhension de l'examen (15 %) étaient ensuite mentionnés. Selon les conclusions de ce travail de thèse, le test urinaire pourrait ainsi constituer une alternative notamment dans les populations défavo-

risées souvent moins sensibles aux problématiques de dépistage et pour lesquelles l'accès aux soins est souvent moins aisé. Cette option permettrait d'augmenter le taux de participation au dépistage.

Les résultats des différentes revues de littérature menées sur l'auto-prélèvement vaginal amenaient à considérer cette modalité de prélèvement comme une alternative à l'examen cytologique. Globalement, les femmes préféraient en effet l'auto-prélèvement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé. L'APV pourrait également permettre de faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas aux programmes actuels de dépistage du CCU ou difficiles à rejoindre pour des raisons diverses.

Les études qualitatives analysées étaient hétérogènes en termes d'informations collectées par les différents types de questionnaires utilisés mais la plupart ont indiqué que l'auto-prélèvement présentait des avantages, comparativement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé : cette méthode était estimée confortable, facile, rapide, indolore ; elle permettait de surmonter les obstacles liés à l'accès aux soins médicaux (difficulté à obtenir un rendez-vous avec un professionnel de santé, par exemple) et d'éviter la honte et l'embarras perçus en présence de gynécologues masculins. L'auto-prélèvement était donc perçu comme un facilitateur au dépistage et était bien accepté.

Les raisons de ne pas accepter l'auto-prélèvement étaient principalement liées à la plus grande confiance accordée aux médecins et système de soins. Les femmes ont également exprimé leur inquiétude quant à leur capacité à utiliser correctement l'auto-prélèvement ou à la fiabilité de cette modalité de prélèvement et leur crainte de se blesser, de réaliser le prélèvement au mauvais endroit ou de ne pas collecter suffisamment de cellules.

Une différence générationnelle a été observée. Les femmes plus jeunes, habituées à rendre visite à un gynécologue, ne voyaient pas la nécessité de changer cette pratique ; elles étaient également plus sceptiques sur la fiabilité des résultats liés à ce type de prélèvement que les femmes plus âgées. Les femmes plus âgées, moins habituées aux rendez-vous gynécologiques réguliers, étaient plus favorables à l'auto-prélèvement, et plus particulièrement si elles avaient eu une mauvaise expérience avec les examens pelviens dans le passé.

Les femmes ont néanmoins exprimé des opinions contrastées quant à la cible de cette modalité de prélèvement. Certaines considéraient que toutes les femmes pouvaient être concernées et plus particulièrement celles qui ne participaient pas au dépistage pour des raisons culturelles ou les femmes les plus jeunes, l'auto-prélèvement leur permettant d'être plus autonomes et de réduire la gêne liée à un prélèvement cervico-utérin. Inversement, d'autres ont estimé que l'auto-prélèvement ne convenait pas aux jeunes femmes qui devaient d'abord être examinées et informées par un professionnel de santé ou aux femmes âgées ou handicapées.

Le fait de disposer d'explications détaillées portant sur l'auto-prélèvement avant sa réalisation jouait un rôle fondamental dans l'opinion des participantes et leur acceptabilité de l'auto-prélèvement.

L'auto-prélèvement urinaire a été peu abordé dans la littérature mais un travail de thèse français a mentionné qu'il semblait mieux accepté que l'examen cytologique, ce qui pourrait en faire un outil intéressant dans le cadre du dépistage du CCU, notamment dans les populations défavorisées souvent moins sensibles aux problématiques de dépistage et pour lesquelles l'accès aux soins est souvent moins aisé. Cette option permettrait d'augmenter le taux de participation au dépistage.

11. Stratégie de dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal - Analyse des expériences étrangères et mise en perspective

Au cours de la dernière décennie, la vaccination contre les HPV a été mise en œuvre dans la majorité des pays développés. La vaccination est généralement proposée aux jeunes filles âgées de 11 à 13 ans, mais de nombreux pays ont également mis en œuvre une vaccination de rattrapage. Les cohortes vaccinées arrivent actuellement dans celles admissibles au dépistage.

En France, la vaccination contre les HPV est recommandée pour les filles dès l'âge de 11 ans. Elle représente un moyen de prévention du CCU complémentaire au dépistage. 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 cinq génotypes additionnels d'HPV à haut risque (HPV 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 à HPV (251), d'un avis de la Commission de la transparence (252) et d'un avis d'efficacité rendu par la Commission évaluation économique et de santé publique de la HAS en septembre 2017 (253). Il est à noter que l'âge recommandé de la vaccination a évolué au fil du temps. Il était de 14 ans en 2007 et est, depuis 2012, de 11 à 14 ans pour le vaccin bivalent (Cervarix®) et de 11 à 13 ans pour le vaccin quadrivalent (Gardasil®). Le vaccin nonavalent (Gardasil 9®) est également recommandé à l'âge de 11 à 14 ans (pour des informations détaillées, voir le site Vaccination InfoService.fr²³).

En France, même si elle est en augmentation depuis 3-4 ans, la couverture vaccinale reste très faible. La couverture pour une dose de vaccin, mesurée chez les jeunes filles ayant eu 15 ans dans l'année, était de 29,4 % en 2018 contre 19,4 % en 2014, et la couverture pour un schéma complet (c'est-à-dire deux doses), mesurée chez les jeunes filles ayant eu 16 ans dans l'année, était de 23,7 % en 2018 contre 13,2 % en 2015 (données Santé publique France, décembre 2018). Les premières femmes vaccinées en 2007/2008 (dont l'âge à la vaccination était de 14 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.

L'évaluation de la vaccination contre les HPV n'a pas fait l'objet d'une analyse dans ce rapport. De même, l'efficacité ou l'efficience des programmes de dépistage du CCU intégrant la vaccination n'a pas été évaluée dans le cadre de ce travail. Seul l'impact de la vaccination sur les stratégies de dépistage a été exploré au niveau international afin de mettre en perspective les questions qui pourraient se poser en France si le taux de couverture vaccinale augmentait dans les années à venir.

²³ <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV>

11.1 Impact de la vaccination sur la perception du risque de CCU et sur la participation au dépistage

Aux États-Unis, une étude a évalué l'association entre la vaccination contre les HPV et la poursuite de la participation au dépistage selon l'âge à la vaccination (254). En utilisant les dossiers médicaux électroniques, des femmes de 14 à 26 ans vaccinées ($n = 1\,123$) entre le 01/07/2006 et le 01/10/2009 ont été sélectionnées aléatoirement et appariées sur l'année de naissance à des femmes non vaccinées ($n=1123$). Les taux de dépistage étaient plus élevés après la vaccination (53 % pour les femmes non vaccinées et entre 59 et 62 % pour les femmes vaccinées selon le nombre de doses de vaccin reçues (une dose (62 %), deux doses (59 %) ou trois doses (61 %)). Les femmes ayant reçu une dose de vaccin étaient plus enclines à débiter le dépistage du CCU que les femmes non vaccinées et de participer au dépistage que celles ayant déjà reçu deux ou trois doses de vaccin. Comparativement aux femmes non vaccinées, les femmes de moins de 21 ans ayant reçu trois doses de vaccin étaient 1,8 fois plus susceptibles de participer au dépistage à partir de 21 ans, alors que la participation au dépistage des femmes vaccinées à plus de 21 ans était fonction du nombre de doses reçues ($p < 0,0001$). Les femmes vaccinées étaient donc plus susceptibles de participer au dépistage que les femmes non vaccinées.

Une seconde étude nord-américaine a porté sur un objectif similaire : l'estimation du taux de participation au dépistage du CCU des femmes vaccinées, comparativement aux femmes non vaccinées appariées sur l'année de naissance (255). Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective de sujets sélectionnés parmi 27 786 femmes nées entre 1980 à 1992 et ayant reçu des soins de santé dans un centre médical du Missouri. Deux groupes de femmes ont été comparées : 1 154 femmes âgées de 14 à 26 ans et ayant reçu au moins une dose du vaccin contre les HPV entre 2006 et 2009 et 1 154 femmes non vaccinées choisies au hasard, appariées sur l'âge aux femmes vaccinées. L'ensemble de ces femmes a été suivi jusqu'au 1^{er} juillet 2013. Le nombre de doses de vaccin reçues avait un impact sur la volonté de participation au dépistage des femmes : les femmes ayant reçu deux ou trois doses de vaccin étaient plus susceptibles de participer au dépistage que les femmes non vaccinées (OR = 1,46 (IC à 95 % : 1,12, 1,83) et RC = 2,81 (IC à 95 % : 1,04, 1,49), respectivement); alors que les femmes ayant reçu une seule dose de vaccin présentaient la même probabilité de participation au dépistage que les femmes non vaccinées. L'âge au moment de la vaccination était également un facteur prédictif de participation au dépistage futur : parmi les femmes vaccinées avant l'âge de 21 ans et dépistées à partir de 21 ans et au-delà, plus l'âge des femmes était proche de 21 ans au moment de la vaccination (plutôt que de 14 ans), plus ces dernières étaient susceptibles de participer au dépistage. Ce résultat soulignait l'importance d'informer les femmes sur le dépistage au moment de la proposition de la vaccination et plus particulièrement, les adolescentes.

De même, le lien entre la vaccination contre les HPV et l'initiation au dépistage du CCU et le respect des intervalles de dépistage recommandés aux États-Unis a fait l'objet d'une étude de cohorte rétrospective (256). Cette étude a été menée en deux cohortes distinctes de femmes californiennes. L'initiation au dépistage du CCU par examen cytologique a été évaluée chez les femmes ayant atteint 21 ans entre 2010 et 2013. Le respect des intervalles de dépistage recommandés a été évalué chez des femmes âgées de 25 à 30 ans en 2010. Toutes les femmes ont été suivies jusqu'à fin 2013 afin d'évaluer leur comportement de dépistage. Le respect des intervalles de dépistage recommandés était estimé comme supérieur ou égal à 85 % *versus* à moins de 85 % par rapport à la date de dépistage observée. L'analyse menée sur l'initiation au dépistage portait sur 27 352 femmes ; celle sur le respect des intervalles de dépistage, sur 41 3285 femmes. Comparativement aux femmes non vaccinées, les hazard ratios ajustés (intervalle de confiance à 95 % [IC]) pour l'initiation au dépistage des femmes vaccinées contre l'HPV étaient de 1,19 (IC à 95 % : 1,11 – 1,28), 1,44

(IC à 95 % : 1,34 – 1,53) et 1,57 (IC à 95 % : 1,50 – 1,65) pour une, deux et trois doses ou plus, respectivement. Les odds ratios ajustés concernant le respect des intervalles recommandés entre deux dépistages étaient de 0,93 (IC à 95 % : 0,83 – 1,04), 1,73 (IC à 95 % : 1,52 – 1,97) et 2,29 (IC à 95 % : 2,05 – 2,56), pour une, deux et trois doses ou plus, respectivement. Les femmes vaccinées contre l'HPV étaient ainsi plus susceptibles de participer au dépistage du CCU que les femmes non vaccinées. Les résultats de cette étude soulignent le besoin d'interventions ciblées parmi les femmes non vaccinées qui peuvent être touchées de manière disproportionnée par le CCU, malgré l'existence d'un programme national de dépistage.

En Australie, une étude a comparé le taux de dépistage du CCU chez les femmes vaccinées contre les HPV (vaccin quadrivalent) *versus* celles qui ne l'étaient pas (257). Une analyse transversale des données issues de registres médicaux et du programme national de vaccination contre les HPV pour les femmes âgées de 20 à 29 ans à Victoria a été menée du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011. Sur la période 2010-2011, la participation au dépistage était significativement plus faible chez les femmes vaccinées de 20 à 24 ans, comparativement aux femmes non vaccinées du même âge (37,6 % *versus* 47,7 %, IC 95 % : 9,7 % – 10,6 %, $p < 0,001$) ainsi que chez les femmes vaccinées de 25 à 29 ans, comparativement aux femmes non vaccinées du même âge (45,2 % *versus* 58,7 %, IC 95 % : 13,1 % – 13,9 %, $p < 0,001$). Des résultats similaires ont été observés pour la participation au cours des 3 années de la période 2009-2011. Ainsi, malgré les messages éducatifs adressés aux jeunes femmes, les résultats de cette étude suggèrent que les femmes vaccinées ont des taux de participation au dépistage inférieurs à ceux des femmes non vaccinées en Australie. Des efforts doivent être faits en ce sens pour augmenter la participation au dépistage du CCU chez les femmes vaccinées.

Au Royaume-Uni, un programme national de vaccination contre les HPV a été mis en œuvre en 2008 pour les filles âgées de 12 à 13 ans. Un programme de rattrapage pour les jeunes femmes âgées de moins de 18 ans de 2009 à 2011 a également été proposé avec un taux de participation de 49,4 %. Afin de comprendre l'impact du programme de vaccination sur le programme national de dépistage du CCU, l'analyse des données a concerné une cohorte de femmes auxquelles un vaccin contre les HPV avait été proposé dans le cadre du programme de rattrapage et qui ont été invitées au dépistage du CCU entre 2010 et 2012 au Pays-de-Galles ($n = 30\ 882$) (258). Dans cette cohorte, 48,5 % des femmes ($n = 14\ 966$) avaient été vaccinées contre les HPV et 45,9 % ($n = 14\ 164$) ont participé au dépistage. Les femmes qui n'étaient pas vaccinées étaient moins susceptibles de participer au dépistage du cancer du col de l'utérus (OR ajusté 0,58; IC 95 % : 0,55 – 0,61). Parmi les participantes au dépistage, 13,9 % des femmes vaccinées présentaient une cytologie anormale, comparativement à 16,7 % des femmes non vaccinées. Les femmes qui vivaient dans des régions où la précarité sociale était élevée étaient moins susceptibles d'être vaccinées ou de participer au dépistage, comparativement à celles qui vivaient dans des zones moins défavorisées. Ces données mettaient en évidence la nécessité de nouvelles stratégies pour lutter contre les inégalités dans la participation au dépistage du cancer du CCU et de mise en œuvre de travaux permettant de préciser l'impact de la vaccination sur le CCU.

Au Danemark, l'impact de la vaccination contre les HPV a été exploré dans une étude (259) en tentant de mettre en évidence l'association entre le statut vaccinal et les perceptions du risque de CCU, les perceptions de l'effet du vaccin ainsi que l'intention des femmes vaccinées de participer au dépistage. L'hypothèse a en effet été faite que les femmes vaccinées contre les HPV participaient moins au dépistage parce qu'elles estimaient que la vaccination induisait une diminution du risque de CCU. Un échantillon aléatoire de femmes danoises nées entre 1993 et 1995 a ainsi été invité à compléter un questionnaire en ligne sur leurs perceptions du risque et leur intention de participer au dépistage du CCU. Il s'est avéré que

les femmes vaccinées contre les HPV avaient plus souvent l'intention de participer au dépistage que les femmes non vaccinées (odds ratio ajusté (OR) de 3,89 (IC à 95 % : 2,50 – 6,06). Par ailleurs, elles estimaient que le risque de CCU était plus élevé et l'effet du vaccin plus important que celui des femmes non vaccinées. Dans les analyses présentées, la perception du risque ne pouvait pas expliquer les intentions de dépistage, que ce soit chez les femmes vaccinées ou chez les femmes non vaccinées.

Un essai randomisé, mené en Toscane (Italie), a évalué l'efficacité de la vaccination contre les HPV chez les femmes de 25 ans qui participaient au dépistage du CCU, ainsi que l'impact de la vaccination sur la participation au dépistage (260). En 2010-2011, toutes les femmes de 25 ans qui ont été invitées à participer au programme de dépistage du CCU de Florence ont également été invitées à participer à l'essai. Les femmes inscrites ont été randomisées dans des groupes d'intervention et de contrôle. Les femmes du groupe d'intervention ont été vaccinées contre les HPV après l'examen cytologique habituel. La réponse plus élevée au rappel de participation au dépistage dans le groupe d'intervention suggérait que les femmes vaccinées maintenaient une forte participation au dépistage et que la vaccination au moment du dépistage pouvait favoriser la fidélité au programme de dépistage lui-même.

Les Pays-Bas font partie des pays ayant mis en œuvre des campagnes de vaccination contre les HPV parallèlement au dépistage du CCU. Afin d'estimer l'impact futur de la combinaison de ces programmes sur la prévention du CCU, des informations sur l'association entre la participation à la vaccination et au dépistage ainsi que sur les groupes à risque de non-participation paraissaient nécessaires. Une étude portant sur l'association entre la participation au dépistage de mères et la vaccination de leurs filles a été menée en ce sens (261). Au total, 337 368 filles (89 % des données initiales, âgées de 13 à 16 ans) et 306 789 mères (âgées de 12 à 51 ans à la naissance de leur fille) ont été incluses dans l'analyse. Les résultats montraient que le statut vaccinal des filles était significativement associé à la participation des mères au dépistage (odds ratio : 1,54 [IC à 95 % : 1,51 – 1,57]). Lorsque le dépistage de la mère était considéré comme un proxy du futur dépistage de sa fille, il était estimé que seulement 13 % des filles ne participeraient à aucun des deux programmes de prévention, comparativement à 23 % si le dépistage seul était disponible. L'association positive entre la vaccination et le dépistage entraînait des estimations légèrement plus faibles de l'impact de la vaccination sur l'incidence du cancer, comparativement aux estimations sans association entre ces deux démarches. Les filles issues de groupes ethniques non caucasiens, avec des mères jeunes, qui vivaient dans des zones urbaines à faible statut socio-économique, étaient plus à risque de ne pas participer.

En Suisse, une étude transversale a été menée auprès d'un échantillon randomisé de femmes âgées de 18 à 49 ans en 2014 (n = 3 588) (262). Elle avait pour objectifs de déterminer les facteurs et les freins associés à l'initiation de la vaccination contre l'HPV, d'estimer les connaissances des femmes sur la nécessité d'un dépistage du CCU après vaccination contre l'HPV et de définir l'impact de la vaccination sur l'adhésion aux recommandations de dépistage du CCU. Les résultats de cette enquête n'ont pas mis en évidence de lien entre le statut vaccinal et l'adhésion aux recommandations de dépistage du CCU (IC 95 % : OR = 1,3) : la vaccination n'était pas associée à une réduction de la participation au dépistage. Parmi les femmes vaccinées, 95,4 % connaissaient la nécessité de continuer de participer au dépistage. Interrogées sur la nécessité de participer au dépistage du CCU après la vaccination, 75,2 % (IC à 95 % : 67,6 – 81,4 %) des femmes vaccinées (n = 1 385) déclaraient que le dépistage du CCU devait être poursuivi selon la même fréquence ; 20,3 % (IC 95 % : 14,2 – 28,1 %) pensaient que le dépistage était toujours nécessaire après la vaccination mais de manière moins fréquente, 0,8 % (IC 95 % : 0,5 – 1,4 %) estimaient que le dépistage était inutile après la vaccination et 3,8 % (IC 95 % : 2,6 – 5,5 %) ne savaient pas. Parmi les

femmes non vaccinées (n = 2 111), les pourcentages étaient respectivement de 56,2 % (IC à 95 % : 52,1 – 60,0 %), 30,2 % (IC 95 % : 27,3 – 34,5 %), 1,5 % (IC 95 % : 0,8 – 2,9 %) et 12,0 % (IC à 95 % de 9,4 à 14,4 %).

La participation au dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal a été analysée dans diverses études. Bien que la vaccination rassure les femmes quant à leur risque de CCU, la plupart des études ont montré une corrélation positive entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage (conclusions divergentes dans l'étude australienne analysée).

Par ailleurs, le statut vaccinal des filles était significativement associé à la participation des mères au dépistage du CCU selon les résultats de certaines études.

Certains résultats suggèrent que les femmes ayant été vaccinées à un âge plus tardif étaient plus susceptibles de participer au dépistage du CCU. Il semblait donc particulièrement important d'informer les femmes sur le dépistage au moment de la proposition de la vaccination et plus particulièrement, les adolescentes.

11.2 Impact de la vaccination sur les stratégies de dépistage

La plupart des pays ont formulé leurs recommandations de dépistage du CCU, indépendamment du statut vaccinal des femmes. Aucune donnée clinique robuste permettant de formuler des recommandations induisant des changements de pratique du dépistage du CCU pour les femmes vaccinées (réalisation du dépistage à un âge plus tardif ou à une fréquence moindre, par exemple) ou pour l'ensemble de la population en prenant en compte la vaccination n'a pu être mise en évidence (263).

Aux États-Unis, il a été supposé que la vaccination contre les HPV pourrait conduire à des modifications de stratégies de dépistage du CCU en raison de son impact sur l'épidémiologie de cette pathologie (264). Une réduction de la prévalence des types d'HPV-HR pourrait en effet provoquer une réduction de la VPP du dépistage du CCU, induisant un plus grand nombre de résultats faux-positifs et donc un sur-traitement des femmes. Diverses stratégies ont été proposées pour contourner ce problème, y compris l'initiation du dépistage à un âge plus avancé et un dépistage moins fréquent. Le passage au test HPV en dépistage primaire a également été suggéré, partant de l'hypothèse selon laquelle une diminution de la prévalence d'HPV-HR se traduirait par moins de résultats positifs par cette méthode. Le vaccin est relativement récent et la diminution de son efficacité avec l'âge reste à évaluer. Par ailleurs, de nombreuses femmes peuvent avoir reçu une vaccination de rattrapage après l'initiation de l'activité sexuelle, ce qui ne protège pas contre l'infection à HPV acquise avant la vaccination. Pour ces raisons, la vaccination contre les HPV n'élimine pas la nécessité de dépistage du CCU. Les recommandations actuelles de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ne s'orientent donc pas vers une stratégie de dépistage distincte pour les femmes qui ont été vaccinées (265).

Certains pays, comme l'Australie, ont atteint des niveaux élevés de couverture vaccinale contre les HPV (de l'ordre de 70 %). L'Australie a commencé à offrir un programme national de vaccination contre les HPV en 2007, ciblant les filles âgées de 12 à 13 ans et une vaccination de rattrapage pour les filles âgées de 14 à 26 ans. Elle a introduit une approche de dépistage du CCU fondée sur le test HPV en dépistage primaire à partir de 25 ans, quel que soit le statut vaccinal de la femme. Cette recommandation repose sur la prévalence décroissante d'HPV-HR en Australie et devrait entraîner moins de colposcopies (264, 266).

En Italie, les cohortes de femmes vaccinées contre les HPV en 2007/2008 ont atteint l'âge au dépistage du CCU (25 ans) en 2017. Sur la même période, le passage de l'examen cytologique au test HPV en dépistage primaire a représenté une opportunité de réorganisation du dépistage dans ce pays (267). Une conférence de consensus a ainsi été mise en œuvre afin de définir les meilleures modalités de dépistage du CCU chez les jeunes femmes vaccinées contre les HPV et les connaissances requises pour définir des stratégies de dépistage fondées sur des données probantes. Des propositions de recommandations ont été formulées par un groupe d'experts représentant les sociétés savantes impliquées dans la prévention du CCU et à partir d'une revue systématique de la littérature. Il est envisagé que le dépistage soit ainsi réorganisé à partir de 2021 en Italie. Pour les filles vaccinées dans leur douzième année (± 1 an), c'est-à-dire à un âge où la probabilité d'avoir déjà eu des rapports sexuels est très faible, une stratégie séquentielle combinée a été proposée : une stratégie adaptée, qui implique la disponibilité d'un lien entre les registres de vaccination et les programmes de dépistage, et une stratégie uniforme, qui pourra être adoptée lorsque les données de couverture régionale ou locale auront atteint un seuil, défini sur la base de l'efficacité du vaccin dans la population (y compris l'immunité de groupe). Avec un âge de début de dépistage retardé à 30 ans, les femmes vaccinées dans leur 12^e année commenceraient le dépistage à un âge où en Italie et dans certains pays européens, le test HPV est recommandé en tant que test de dépistage primaire. Il est également envisageable que l'intervalle entre deux tests de dépistage soit allongé (il est initialement prévu de réaliser un test HPV tous les 5 ans), mais cette possibilité doit être évaluée. Les propositions de modification des stratégies de dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal ne concernent que les jeunes filles vaccinées dans leur 12^e année. Pour les cohortes de jeunes filles vaccinées dans leur 15^e année ou plus tard, le dépistage continuerait de débiter à 25 ans avec un examen cytologique.

De même, en Angleterre, les premières cohortes d'adolescentes vaccinées contre l'HPV atteindront prochainement l'âge de l'initiation du dépistage du CCU. L'intervalle entre deux dépistages approprié pour les femmes vaccinées n'a pas encore été déterminé. Un modèle de microsimulation, reposant sur les données réelles publiées, a été utilisé par Landy *et al.* (268) afin de déterminer la fréquence optimale de dépistage chez les femmes vaccinées. L'histoire naturelle de l'infection à HPV, en l'absence de vaccination, a été simulée pour 300 000 femmes en utilisant 10 000 ensembles de probabilités de transition. Différents scénarios ont été envisagés : la vaccination avec (i) une efficacité de 100 % contre les HPV 16/18 ; (ii) une protection croisée de 15 % ; (iii) une protection croisée de 22 % ; (iv) une diminution de l'efficacité du vaccin au cours du temps et ; (v) 100 % d'efficacité contre les HPV 16/18/31/33/45/52 et 58. Pour évaluer le ratio coût-efficacité du dépistage chez les femmes vaccinées, la proportion de cancers évités par dépistage supplémentaire (bénéfice supplémentaire), comparativement à l'examen cytologique ou au test HPV dans les conditions courantes chez les femmes non vaccinées a été évaluée. Les résultats de cette étude ont ainsi montré que même chez les femmes non vaccinées, l'intervalle entre deux dépistages pouvait être allongé grâce à l'utilisation du test HPV, suivi d'un examen cytologique de triage en cas de test HPV positif, comparativement à l'examen cytologique en dépistage primaire. Chez les femmes vaccinées contre les HPV 16/18, la réalisation de trois dépistages au cours de la vie plutôt que deux entraînait un bénéfice incrémental (> 2 %), tandis que le bénéfice incrémental de réalisation de plus de trois tests de dépistage au cours de la vie était limité (0,8-1,3 %). Chez les femmes vaccinées avec le vaccin nonavalent, le bénéfice incrémental au-delà de la réalisation de deux dépistages au cours de la vie était limité ($\leq 1,1$ %) et celui de la réalisation de deux tests de dépistage au cours de la vie plutôt qu'un seul était faible (1,0 – 1,6 %).

Les vaccins actuels n'offrent pas de protection contre tous les types d'HPV-HR qui causent le CCU. Il est donc probable que le dépistage du CCU continuera d'être recommandé chez

les femmes vaccinées - au moins dans un avenir proche - afin de détecter les lésions causées par les souches HR-HPV restantes (56).

L'introduction du vaccin nonavalent pose la question de l'efficacité du dépistage du CCU. Une modélisation réalisée dans quatre pays ayant des taux de couverture vaccinale élevés (Royaume-Uni et Australie : > 70 %) et relativement élevés (Nouvelle-Zélande et États-Unis : ~ 50 %) a montré que le dépistage restait coût-efficace dans les cohortes de femmes auxquelles a été proposé le vaccin nonavalent (269). Le nombre optimal de cycles de dépistage au cours de la vie pourrait cependant varier selon les pays.

Aucune donnée clinique robuste permettant de formuler des recommandations induisant des changements de pratique du dépistage du CCU pour les femmes vaccinées (réalisation du dépistage à un âge plus tardif ou à une fréquence moindre, par exemple) n'a été identifiée. Une stratégie de dépistage pragmatique et uniforme, pour les femmes non vaccinées et vaccinées, a été adoptée dans la plupart des pays.

Au moment de la rédaction de ce rapport, les vaccins existants ne protègent pas contre la totalité des types potentiellement oncogènes et la durée de la protection conférée par ces vaccins n'est pas clairement documentée. Un enjeu majeur de santé publique, dans les années à venir, sera donc de convaincre les jeunes femmes vaccinées que le dépistage n'est pas devenu superflu pour elles : la vaccination contre le virus HPV ne doit pas les exempter de dépistage du CCU.

12. Synthèse de la revue de littérature et des méta-analyses et avis du groupe de travail

12.1 Contexte

12.1.1 Situation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

Les recommandations françaises actuelles sur le dépistage du cancer du col de l'utérus (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'intervalle.

Jusqu'en 2018, le dépistage du CCU était 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). L'insuffisance de la couverture globale des femmes pour le dépistage du CCU en France a été soulignée : le taux de couverture national du dépistage du CCU sur 3 ans des femmes de 25-65 ans, estimé par Santé publique France à partir des données de l'assurance maladie pour la période 2015-2017, était de 59 %. Ce taux est inférieur aux standards européens acceptables (70 %) et souhaitables (85 %). Par ailleurs, en 2010, la HAS mettait en évidence le fait qu'une faible proportion de femmes respectait strictement l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques (après deux examens cytologiques initiaux négatifs). Certaines femmes bénéficiaient en effet d'un suivi trop rapproché tandis que d'autres échappaient totalement au dépistage. Sur une période de 6 ans, à partir des données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), la proportion de femmes bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal (absence d'examen cytologique en 6 ans ou rythme entre deux examens cytologiques supérieur à 3 ans et demi) était estimée à 52 % de la population des 25-65 ans, celle des femmes en situation de sur-dépistage (rythme entre deux examens cytologiques inférieur à 2 ans et demi) à 41 %. Enfin, la proportion de femmes pour lesquelles l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques était strictement respecté était estimée à 8 % de la population des 25-65 ans.

La mise en œuvre d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col représentait une priorité du Plan cancer 2014-2019. L'objectif était de permettre à l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans d'avoir accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin et de lutter contre les inégalités d'accès. Cette généralisation du dépistage à l'échelle nationale avait ainsi pour objectif d'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. Ce plan visait également à renforcer l'accès à la vaccination contre le HPV dont l'impact était attendu à plus long terme. La réduction de l'incidence et du nombre de décès par CCU de 30 % à 10 ans, tout en réduisant les inégalités en santé, était ainsi visée.

Suite aux résultats de l'expérimentation d'un dépistage organisé mise en place en 2010 dans 13 départements français, l'arrêté du 4 mai 2018 prévoit la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé (PNDO). Sa mise en œuvre est fondée sur un système d'invitations/relances des femmes n'ayant pas participé spontanément au dépistage dans les 3 dernières années, un recueil de données de dépistage pour l'ensemble des femmes de la population cible (qu'elles aient participé spontanément ou qu'elles aient été invitées par courrier à participer au dépistage), un suivi de l'ensemble des femmes dont le test de dépistage est positif, la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires en direc-

tion des populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé ainsi que la diversification de l'offre de prélèvement. Le PNDO du CCU repose sur les recommandations françaises actuelles sur le dépistage du CCU, c'est-à-dire sur un examen cytologique en dépistage primaire qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales à partir d'un prélèvement cervico-utérin réalisé en milieu liquide. L'évaluation du PNDO sera réalisée par Santé publique France.

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a souhaité que soient évalués la place du test HPV ainsi que le recours potentiel au double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU.

12.1.2 Contexte épidémiologique

Selon les données les plus récentes, le CCU représente en France le 12^e cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 3 000 nouveaux cas par an. Trois-quarts de ces cas sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans. Il est également la 12^e cause de mortalité par cancer chez la femme avec 1 100 décès par an.

L'incidence du CCU diminue depuis 1990 (en moyenne de - 1,8 % par an) avec un ralentissement de cette diminution sur la période récente 2010-2018 (- 0,7 % par an). Le ralentissement de l'évolution est observé depuis 2005. La diminution du taux d'incidence est plus marquée chez les femmes les plus âgées, notamment les femmes de 70 ans, et moins importante chez celles de 50 ans. Cette tendance globale à la baisse est régulière, sauf pour les âges intermédiaires pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation en fin de période.

En Guyane, l'incidence du CCU est parmi les plus élevées au monde. Elle est très supérieure à celle de la France métropolitaine. Sur la période 2010-2014, l'incidence annuelle moyenne du CCU en Guyane était de 22,4 pour 100 000 PA, comparativement à 6,6 en France métropolitaine. Les conditions géographiques (accès difficiles aux services de santé), épidémiologiques, sociales et culturelles en font un territoire particulier au regard du CCU et de son dépistage. Il en est de même à Mayotte où il est également très difficile de recontacter les femmes à distance de la réalisation du test de dépistage (contacts erronés, déplacements difficiles, actions de police aux frontières, etc.).

12.2 Synthèse de la revue de la littérature sur les questions d'évaluations abordées et avis du groupe de travail

Les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus ciblent les lésions précancéreuses qui apparaissent en moyenne 10 à 15 ans avant le développement des lésions cancéreuses invasives. Ils permettent ainsi avant tout de traiter les lésions précancéreuses avant qu'elles n'évoluent en cancer invasif. Ils permettent par ailleurs de détecter des cancers à un stade précoce et ainsi d'augmenter les chances de guérison.

À partir des éléments fournis par une revue de la littérature menée entre janvier 2010 et janvier 2018, de la réalisation de méta-analyses dans le cadre d'une collaboration avec l'institut belge de santé publique, Sciensano et du recueil de données épidémiologiques, des conclusions ont pu être formulées. Le groupe de travail a émis un avis sur ces conclusions ou apporté un éclairage complémentaire, le cas échéant (encadrés bleus).

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

Messages clés issus de la revue de littérature

- Le test HPV est plus sensible que l'examen cytologique pour la détection des lésions précancéreuses CIN 2+ et CIN 3+ ; en revanche, sa spécificité est moindre.
- Le dépistage par test HPV est plus efficace en termes de réduction de l'incidence lésions précancéreuses (CIN 3+) et des cancers invasifs du col utérin que le dépistage par examen cytologique. Cette meilleure efficacité n'est pas démontrée en dessous de l'âge de 30 ans.
- La durée de protection contre les CIN 3+ et le cancer invasif est plus longue après un test HPV négatif qu'après un examen cytologique négatif. Les intervalles entre les dépistages pourraient donc être étendus en toute sécurité.
- Un dépistage primaire du CCU par test HPV tous les 5 ans serait plus coût-efficace qu'un dépistage primaire du CCU par examen cytologique tous les 3 ans tel que recommandé actuellement.

► Performances diagnostiques et efficacité du dépistage fondé sur le test HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique

Les données issues des revues systématiques et méta-analyses menées en 2018 confirment les résultats antérieurs : le test HPV est significativement plus sensible que l'examen cytologique pour détecter les lésions de haut grade CIN 2+ et CIN 3+. Cette conclusion s'applique tant pour la cytologie conventionnelle que pour la cytologie en milieu liquide. Cependant, la meilleure sensibilité du test de dépistage du HPV-HR pour la détection de CIN 2+ et CIN 3+ n'apporte pas de preuves suffisantes que le dépistage fondé sur le test HPV réduira davantage l'incidence du cancer du col de l'utérus que le dépistage fondé sur l'examen cytologique.

Les essais randomisés européens, confirmés par les observations de cohortes de femmes dépistées, ont apporté ces preuves. Les résultats indiquent que le dépistage par test HPV est plus efficace en termes de réduction de l'incidence des cancers invasifs et qu'il offre une durée de protection plus longue contre les CIN 3+ et le cancer invasif du col utérin après un test négatif, comparativement au dépistage par examen cytologique. La meilleure protection contre les CIN 3+ a été confirmée dans l'essai canadien récent FOCAL. Compte tenu de la prévalence élevée des infections par le HPV-HR transitoires chez les femmes de moins de 30 ans et de l'absence de preuve d'une meilleure efficacité contre le CCU invasif dans ce groupe d'âge, les données actuelles ne soutiennent pas le dépistage primaire du CCU par test HPV avant l'âge de 30 ans.

Cependant, la spécificité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses est moindre que celle de l'examen cytologique. Le test HPV détecte en effet la présence de virus à haut risque oncogène mais il ne met pas directement en évidence la présence de lésions (pré)cancéreuses. Le triage des femmes ayant un test de dépistage HPV positif est donc un enjeu important (voir 12.2.3).

► Analyse économique et analyse de l'impact budgétaire du dépistage primaire du CCU fondé sur le test HPV en comparaison du dépistage fondé sur l'examen cytologique

La revue de littérature internationale menée a montré que le test HPV réalisé tous les 5 ans en dépistage primaire représentait une alternative intéressante à l'examen cytologique tous

les 3 ans en termes de coûts et de coût-efficacité. Les modalités de dépistage évaluées variaient en fonction des pays concernés et du contexte dans lequel s'insérait le dépistage du CCU (existence d'un programme de dépistage organisé, état d'avancement de la réflexion concernant la transition entre l'examen cytologique et le test HPV, couverture vaccinale contre les HPV, etc.). Les résultats d'une étude anglaise ont mis en évidence les conséquences en termes de coûts et de pertes de chances pour les femmes que représentait le report d'une année de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV en dépistage primaire du CCU.

En France, l'INCa a proposé en 2016 un modèle de micro-simulation permettant la modélisation fine de différentes modalités de dépistage. Les résultats ont montré qu'un dépistage primaire du CCU fondé sur la réalisation d'un test HPV à des intervalles plus espacés que ceux recommandés pour l'examen cytologique permettrait de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles entre deux dépistages) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans), voire supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur l'examen cytologique. Par ailleurs, les résultats de cette modélisation ont mis en évidence l'importance du respect des intervalles qui pourraient être recommandés entre deux dépistages par test HPV dans le cadre du PNDO du CCU en France. En effet, une sur-participation des femmes entraînerait une très forte augmentation du coût du dépistage pour une augmentation marginale de survie.

Une analyse d'impact budgétaire a également été menée par l'INCa afin d'évaluer les coûts de mise en place d'un DO selon différentes modalités. Par rapport au scénario de référence fondé sur l'examen cytologique, le scénario de dépistage organisé de l'ensemble de la population cible avec test HPV en dépistage primaire se révélait coûteux (plus de 200 millions d'euros à 3 ans) tout en n'améliorant pas le taux de participation. L'analyse menée comportait néanmoins un certain nombre de limites (horizon temporel de 3 ans ne permettant pas de prendre en compte les gains éventuels liés à l'espacement entre deux tests qui peut être porté à 5 ans avec le test HPV et les éventuels gains en termes de performances diagnostiques par rapport à l'examen cytologique (coût du test HPV fondé sur la tarification actuelle non appropriée en cas d'indication en dépistage primaire dans le cadre de la généralisation), incitant à considérer ces résultats avec prudence.

► **Acceptabilité et préférences d'utilisation du test HPV en dépistage primaire, comparativement à l'examen cytologique**

L'introduction du test HPV dans la stratégie de dépistage du CCU pourrait changer les perceptions des femmes quant au cancer et influencer leurs attitudes et comportements sexuels. La participation au dépistage et son impact psychologique pourraient également être modifiés.

Selon les résultats des études analysées, l'introduction du test HPV à la place de l'examen cytologique pouvait augmenter la participation au dépistage des femmes, mais le non-respect des recommandations nationales concernant le dépistage pouvait induire un accroissement des inégalités existantes entre les participantes au dépistage.

Des facteurs tels que la confiance dans les avantages du dépistage, l'anxiété de développer un CCU, le risque perçu et la capacité à interpréter correctement les résultats des tests avaient un impact plus important sur l'intention de dépistage que celui induit par la modification du test de dépistage en lui-même. La perception de l'utilisation du test HPV, comparativement à l'examen cytologique, restait néanmoins contexte-dépendant du pays de réalisation de l'étude.

Les études analysées ont néanmoins mis en évidence la complexité d'appréciation de la perception des femmes quant au test HPV en dépistage du CCU. Leurs connaissances erro-

nées ou le manque d'informations sur ce test, comparativement à l'examen cytologique qui leur est familier, peut être source d'inquiétudes. En revanche, bien que l'anxiété générée par l'annonce d'un test HPV positif ait été rapportée, elle n'avait que peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes. Les résultats des études n'ont pas permis de comparer le niveau d'anxiété généré par un test HPV positif, comparativement à un examen cytologique anormal.

Concernant les professionnels de santé, la complexité des stratégies et des algorithmes liés à l'utilisation du test HPV, comparativement à ceux liés à l'utilisation de l'examen cytologique, pouvait générer de la confusion.

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les résultats issus des revues systématiques et méta-analyses. Le test HPV étant plus sensible (il permet de détecter davantage de lésions de haut grade) mais moins spécifique (il détecte des infections transitoires) que l'examen cytologique, ils attirent néanmoins l'attention sur le fait que son utilisation en dépistage primaire du CCU pourrait induire des suivis inutiles de femmes dépistées positives et des sur-traitements non justifiés. Ils soulignent l'importance de disposer, dans la stratégie de dépistage du CCU, d'un test permettant le triage des femmes positives au test HPV afin d'identifier celles chez lesquelles il existe des lésions (pré)cancéreuses liées.

Les membres du groupe de travail soulignent l'importance de ne pas rembourser les tests de dépistage non recommandés ou réalisés dans des conditions non conformes aux recommandations (fréquence trop importante, par exemple). Ils proposent que cette mesure de déremboursement totale ou partielle (avec participation forfaitaire des femmes) soit accompagnée d'un message clair concernant le moindre intérêt médical, voire les conséquences délétères d'un sur-dépistage. Ils mettent également en évidence l'intérêt des bases de données constituées par les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) qui comportent des données virologiques, cytologiques et histologiques les plus exhaustives possibles. Ces données pourraient permettre de documenter le caractère non conforme des actes de dépistage mais également des actes de triage, de diagnostic ou de traitement.

► Dépistage par test HPV réalisé sur auto-prélèvement vaginal (APV) : performance diagnostique pour la détection des lésions précancéreuses et efficacité pour atteindre des femmes sous-dépistées

Messages clés issus de la revue de littérature

- **Les tests de détection d'ADN de HPV à haut risque (HPV-HR) réalisés sur un APV sont aussi sensibles et légèrement moins spécifiques pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus que le test réalisé sur un échantillon prélevé par un clinicien, à condition que les tests utilisent une méthode de PCR validée cliniquement.**
- **Les tests ADN HPV-HR fondés sur une méthodologie d'amplification du signal sont à la fois moins sensibles et moins spécifiques lorsque ces tests sont réalisés sur des APV que lorsqu'ils le sont sur des échantillons prélevés par des cliniciens.**
- **La proposition d'un kit d'APV est plus efficace pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées que l'envoi de courriers les invitant à se faire dépister par un clinicien ; les stratégies dans lesquelles les kits sont fournis directement aux femmes entraînent des taux de participation plus élevés que celles dans lesquelles les femmes doivent demander elles-mêmes un kit.**

- **La proposition d'APV auprès de femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représenterait une modalité efficiente.**
- **L'APV peut être considéré comme une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervical par un clinicien, permettant de faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.**

Les méta-analyses ont montré que les tests de détection d'ADN de HPV à haut risque (HPV-HR) réalisés sur un APV étaient aussi sensibles et légèrement moins spécifiques pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus que les tests réalisés sur un échantillon prélevé par un clinicien, à condition que les tests utilisent une méthode de PCR validée cliniquement. Elles ont également montré que les tests HPV-HR fondés sur une méthodologie d'amplification du signal étaient à la fois moins sensibles et moins spécifiques lorsque ces tests étaient réalisés sur des APV que lorsqu'ils l'étaient sur des échantillons prélevés par des cliniciens.

Les critères de validation clinique des tests de dépistage des HPV-HR utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens ont fait l'objet de recommandations reconnues à l'échelle internationale (critères de Meijer). Une liste de tests de détection de l'ADN des HPV-HR qui répondent aux critères de validation a été publiée et est mise à jour de manière régulière.

Les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) ont montré que pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées, il est plus efficace de leur proposer des kits d'auto-prélèvement vaginal (APV) que de leur envoyer des courriers les invitant à se faire dépister par un clinicien. Les stratégies dans lesquelles les kits sont envoyés directement à l'adresse des femmes génèrent des taux de participation plus élevés que celles dans lesquelles les femmes demandent elles-mêmes un kit. Cependant, l'envoi de courriers personnalisés accompagnés de kit d'APV pourrait être difficilement applicable dans certaines situations (femmes sans domicile stable ou en habitat mobile ou précaire, femmes vivant en Guyane ou à Mayotte, etc.). Dans ces situations, d'autres modalités de remise de kits (action de proximité/campagne, visite à domicile par des travailleurs sociaux) pourraient être plus appropriées et devraient être évaluées.

Le gain en termes de couverture du dépistage apporté par les APV pourrait être partiellement compromis par une faible compliance au suivi des femmes ayant un test HPV positif sur APV. Il reste à déterminer si le taux élevé de compliance au suivi en cas de test HPV positif sur APV observé dans les essais pourra être reproduit en routine dans les programmes de dépistage organisé.

Les études analysées ont montré que l'auto-prélèvement vaginal ciblé sur des femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représentait une modalité efficiente. La définition de la stratégie optimale dépendait néanmoins des antécédents de dépistage des femmes et de leur suivi après auto-prélèvement. Par ailleurs, il a été montré que l'envoi à domicile d'un kit d'APV (écouvillon sec) augmentait la participation au dépistage du CCU de femmes non participantes, compensant les surcoûts induits par cette stratégie à condition d'utiliser un dispositif d'APV peu coûteux (type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), adressé par voie postale au domicile des femmes).

Les études qualitatives analysées étaient hétérogènes en termes d'informations collectées par les différents types de questionnaires utilisés mais la plupart ont indiqué que l'APV présentait des avantages, comparativement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé (méthode plus confortable, facile, rapide, indolore, permettant de surmonter les obstacles liés à l'accès aux soins médicaux et d'éviter la honte et l'embarras perçus en présence de gynécologues masculins). L'APV était donc perçu comme un facilitateur au dépistage et était bien accepté. Globalement, les femmes préféraient l'auto-prélèvement au prélèvement

réalisé par un professionnel de santé. Les raisons de ne pas accepter l'APV étaient principalement liées à la plus grande confiance accordée aux médecins et système de soins. Les femmes ont également exprimé leur inquiétude quant à leur capacité à utiliser correctement l'APV ou à la fiabilité de cette modalité de prélèvement. Une différence générationnelle a par ailleurs pu être observée. Les femmes ont également exprimé des opinions contrastées quant à la cible de cette modalité de prélèvement : certaines considéraient que toutes les femmes pouvaient être concernées et plus particulièrement celles qui ne participaient pas au dépistage pour des raisons culturelles ou les femmes les plus jeunes, l'APV leur permettant d'être plus autonomes et de réduire la gêne liée à un examen cytologique. Inversement, d'autres ont estimé que l'APV ne convenait pas aux jeunes femmes qui devaient d'abord être examinées et informées par un professionnel de santé ou aux femmes âgées ou handicapées. Le fait de disposer d'explications détaillées portant sur l'APV avant sa réalisation jouait un rôle fondamental dans l'opinion des participantes et leur acceptabilité de cette modalité de prélèvement.

Avis du groupe de travail HAS

Les résultats des études présentées montrent qu'il est important de développer et de favoriser l'utilisation des APV pour les femmes ne participant pas ou peu au dépistage du CCU (stratégie alternative).

Il n'existe actuellement pas de données probantes sur l'utilisation d'APV comme alternative au prélèvement réalisé par un clinicien en population générale. Des expérimentations d'utilisation d'APV en population générale devraient être menées afin d'en évaluer l'efficacité et l'efficience dans le contexte français.

► Performances diagnostiques du test HPV-HR sur auto-prélèvement urinaire (APU)

Messages clés issus de la revue de la littérature

- **Le test HPV est réalisable sur l'urine.**
- **Peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV-HR sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux.**
- **La réalisation d'une méta-analyse de données individuelles permettant d'établir une corrélation entre les performances analytiques et les performances diagnostiques de l'APU serait intéressante.**

Très peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV-HR sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux. Dans ces études, le test HPV-HR sur des urines tendait à être moins sensible mais plus spécifique que le test HPV réalisé sur des prélèvements cervicaux. Cependant, la perte de sensibilité était réduite si on utilisait un dispositif spécial permettant de recueillir le premier jet urinaire. D'autres études seraient nécessaires pour documenter l'impact de la méthode de recueil des urines, le traitement des échantillons et le choix du test HPV-HR sur les performances diagnostiques.

Un travail français de thèse portant sur l'APU a mentionné qu'il pourrait constituer une alternative à l'examen cytologique, notamment dans les populations défavorisées souvent moins sensibles aux problématiques de dépistage et pour lesquelles l'accès aux soins est souvent

moins aisé. De la même manière que pour l'APV, cette modalité de prélèvement permettrait d'augmenter le taux de participation au dépistage.

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les conclusions selon lesquelles il n'existe pas de données probantes suffisantes à ce jour permettant de recommander l'utilisation d'APU.

Des études complémentaires restent nécessaires.

► Place du test HPV et des auto-prélèvements dans le PNDO du CCU

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe de travail se sont exprimés en faveur du test HPV en dépistage primaire du CCU en remplacement de l'examen cytologique pour les femmes à partir de 30 ans. Ils ont également souligné l'intérêt des APV pour celles ne participant pas au dépistage. Néanmoins, tant que le PNDO du CCU reste fondé sur l'examen cytologique en dépistage primaire des femmes de 30 ans et plus, ils s'inquiètent sur l'inégalité induite par l'utilisation du test HPV limitée à certaines femmes (femmes ne participant pas au dépistage auxquelles serait proposé un APV) et la perte de chances pour celles n'y ayant pas accès.

Ils rappellent l'importance de la présence du contrôle interne cellulaire dans les tests HPV potentiellement utilisés.

Concernant les performances des tests HPV, les membres du groupe de travail soulignent ainsi l'importance de distinguer deux situations : l'équivalence entre les tests PCR et les tests d'amplification de signal sur prélèvements cervicaux et la supériorité des tests PCR par rapport aux tests d'amplification de signal sur les auto-prélèvements. Ainsi, l'utilisation des APV risque d'entraîner un glissement vers les techniques de PCR plus performantes pour ce type de prélèvements.

Ils soulignent les impacts organisationnels potentiellement attendus par l'utilisation du test HPV en termes de professionnels de santé impliqués et de reste à charge pour les femmes :

- Le nombre de colposcopies pourrait augmenter de manière importante, posant la question de la démographie médicale des gynécologues et de leur organisation. En France, les colposcopistes exercent souvent de manière isolée et sont pour la plupart des gynécologues médicaux (dont le nombre diminue, même si ceux qui se forment à la colposcopie sont en augmentation grâce aux diplômes inter-universitaires (DIU) répartis sur l'ensemble du territoire et les nombreuses formations régionales proposées). Une réflexion, en termes d'accès géographique, de qualité des pratiques (s'agissant d'un test de confirmation diagnostique à plus large échelle) et d'équité/de reste à charge pour les femmes, doit être menée. Par ailleurs, afin de promouvoir l'expérience des colposcopistes, et ainsi d'éviter le sur-diagnostic et le sur-traitement, il paraît nécessaire de proposer une tarification adaptée de l'acte, réservée aux indications recommandées.
- Le passage au test HPV en dépistage primaire pour les femmes de 30 à 65 ans, limitant l'examen cytologique au triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif, aura un impact très important sur le nombre de cytologies réalisées par les structures d'ACP et de biologie et plus largement sur leurs pratiques.

- Les structures d'anatomo-cytopathologie (ACP) réalisent actuellement plus de 85 % des examens cytologiques interprétés et plus de 55 % des tests HPV réalisés en France. Et, bien qu'elles assurent déjà un ramassage des prélèvements auprès des gynécologues, de maisons de santé, de PMI, de sages-femmes et de quelques généralistes, le passage au dépistage primaire par HPV pourrait nécessiter pour certaines d'entre elles des investissements assez importants.
- Les laboratoires de biologie médicale (LBM) sont organisés pour récupérer les prélèvements et sont généralement regroupés en structures plus importantes que les cabinets d'ACP. Une collaboration entre les cabinets d'ACP et les LBM sera nécessaire pour rendre un HPV positif avec le résultat de la cytologie dans les cas où le test HPV et la cytologie ne pourraient pas être réalisés dans la même structure. Par ailleurs, quelle que soit la structure qui réalise le test HPV, il conviendra de formaliser les obligations de transmettre systématiquement aux centres régionaux de coordination des dépistages du cancer (CRCDC) l'ensemble des résultats des tests de dépistage HPV, qu'ils soient réalisés après invitation-relance ou de façon spontanée (opportuniste). Enfin, lorsque le test HPV sera réalisé dans un LBM qui ne fait pas de cytologie, l'organisation du transfert des liquides résiduels vers le(s) cabinet(s) d'ACP désignés pour la cytologie réflexe²⁴ devra également être formalisée.
- D'autres impacts pourraient être identifiés en fonction de la forme d'organisation choisie pour le passage au test HPV en dépistage primaire : fondée sur les professionnels libéraux comme c'est le cas aujourd'hui ou fondée sur un marché public avec un petit nombre d'opérateurs. Une organisation régionale a été choisie dans de nombreux pays. Elle constitue une piste possible d'évolution en France en choisissant un regroupement similaire à celui des CRCDC et fondée sur des critères de qualité.

12.2.2 Quelle est la place du double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus ?

Messages clés issus de la revue de la littérature

À ce jour, il n'existe pas de données probantes permettant de recommander le dépistage primaire du CCU par p16 ou p16/Ki67.

Selon les résultats de la revue systématique menée dans le cadre de ce travail, le dépistage par test p16 ELISA était plus sensible et plus spécifique que le dépistage par test ADN HPV-HR, mais ce résultat reposait sur une seule étude et sur des seuils de positivité du test définis *a posteriori*. Le test p16 ELISA n'est actuellement pas disponible sur le marché. Aucune recommandation ne peut être faite concernant son utilisation en dépistage primaire du CCU.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 était moins sensible mais plus spécifique que le test ADN HPV-HR. L'efficacité de ce test, mesurée en termes d'incidence cumulée des lésions précancéreuses CIN3+ ou des cancers, dans des études longitudinales avec au moins 5 ans de suivi chez les femmes négative pour le double immuno-marquage à la 1^{ère} vague de dépistage, n'a pas encore été démontrée. Cette incidence doit être comparable (ou inférieure)

²⁴ Un test réflexe est un test de laboratoire effectué automatiquement à la suite d'un test initial (sur le même prélèvement) lorsque le résultat de ce test initial répond à des critères prédéterminés (par exemple, si ce test initial est positif). Le test réflexe peut éviter la nécessité de prélever un échantillon supplémentaire auprès du patient.

à celle observée chez des femmes dépistées par test HPV-HR (critère de sécurité). Pour que le double immuno-marquage p16/Ki67 puisse être considéré comme une option possible en dépistage primaire, de tels résultats longitudinaux doivent être disponibles.

Le dépistage par double immuno-marquage p16/Ki67 était plus sensible et également plus spécifique que le dépistage par cytologie au seuil ASC-US. Cependant, ce comparateur est peu pertinent puisqu'il a été démontré que le dépistage fondé sur le test HPV-HR était plus efficace que le dépistage fondé sur la cytologie (diminution de l'incidence du cancer invasif dans les ECR).

Les résultats de la modélisation menée en 2016 par l'INCa indiquent que le double immuno-marquage p16/Ki67 pourrait représenter un test de dépistage primaire efficace avec des tarifs négociés. Cependant, l'évaluation de la sensibilité et la spécificité du test reposaient sur une seule étude unique. Des études complémentaires dans différents contextes français seraient nécessaires pour confirmer que ces résultats sont reproductibles.

En conclusion, il n'existe pas de données probantes à ce jour permettant de recommander un dépistage primaire par p16 ou p16/Ki67.

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les conclusions selon lesquelles il n'existe pas de données probantes à ce jour permettant de recommander un dépistage primaire par test p16 ou p16/Ki67.

Des études complémentaires seraient nécessaires.

12.2.3 Quelle est la performance des différentes séquences de dépistage envisageables (test de dépistage primaire – test de triage) ?

Messages clés issus de la revue de littérature

- Le triage des femmes ayant un test HPV positif de dépistage représente un défi important, car la sensibilité plus élevée du dépistage par test HPV en comparaison de la cytologie est associée à une perte de spécificité, entraînant une diminution de la valeur prédictive positive du test de dépistage et potentiellement, un suivi et des traitements inutiles des femmes ayant un test de dépistage HPV positif.
- La stratégie de triage la mieux documentée est l'examen cytologique (au seuil ASC-US). Cette stratégie de triage n'est cependant pas optimale car les femmes dépistées positives par test HPV et ayant une cytologie de triage négative nécessitent un suivi. Elles présentent en effet un risque trop élevé de développer une lésion précancéreuse ou un cancer pour pouvoir être réintégrées dans le dépistage de routine.
- D'après les résultats d'une des méta-analyses réalisées, une stratégie de triage en deux temps incluant une 1^{ère} cytologie réflexe (au seuil ASC-US), suivie d'une 2^e cytologie (ASC-US) 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans les situations à risque faible et à risque moyen, et à la limite de l'acceptable dans une situation à risque élevé.
- Une stratégie en deux temps incluant un examen cytologique réflexe (au seuil ASC-US), suivi d'un test HPV 12 mois plus tard, avec ou sans un examen cytologique, était également acceptable dans les situations à risques moyen et

élevé mais était moins efficace (VPP < 10 %) dans une situation à risque faible.

- **La stratégie incluant une combinaison d'examen cytologique (seuil ASC-US) et de génotypage HPV 16/18 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif, suivi en cas de 1^{ère} étape négative d'un examen cytologique et/ou d'un test HPV-HR 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans des situations à risques moyen et élevé mais pas dans une situation à risque faible où ces stratégies présentaient une VPP trop faible.**
- **Une seule stratégie de triage en un temps était acceptable : combinaison de l'examen cytologique et de l'immunocytochimie p16/Ki67 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif. Cependant, cette stratégie n'était évaluée que dans une seule étude.***
- **Les stratégies de triage en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés.**

Le test HPV-HR présente une spécificité inférieure à celle de l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU. Pour cette raison, le triage des femmes ayant un test HPV-HR positif est nécessaire pour diminuer le nombre de suivis inutiles et pour éviter autant que possible les sur-diagnosics et les sur-traitements.

Une méta-analyse a été menée sur l'évaluation des performances des principales stratégies de triage des femmes ayant un test de dépistage HPV positif. Son objectif était d'identifier le meilleur test ou la meilleure combinaison de tests permettant d'obtenir la sensibilité la plus élevée pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CCU) avec le moins de colposcopies et de suivis inutiles possibles.

La stratégie de triage impliquant un premier test réflexe, suivi d'un deuxième test réalisé à distance si le premier test était négatif, a montré une sensibilité plus élevée et une spécificité plus faible que le triage par examen cytologique seul au seuil ASC-US. La sensibilité la plus élevée était obtenue par la stratégie de triage avec génotypage HPV 16/18 réflexe comme premier test de triage et l'immunocytochimie p16/Ki67 comme deuxième test de triage, mais sa spécificité était faible. Une stratégie de triage en deux temps avec un examen cytologique au seuil ASC-US, répété 6 à 12 mois plus tard, était la seule stratégie qui était plus sensible sans être moins spécifique qu'un seul examen cytologique réflexe au seuil ASC-US. Deux options de triage comprenant un premier examen cytologique réflexe avec un test HPV-HR réalisé dans un deuxième temps, 6 à 12 mois plus tard, étaient également caractérisées par une sensibilité équivalente au seul examen cytologique réflexe (ASC-US), mais avec cependant une perte significative de spécificité.

Une stratégie de triage optimale vise à combiner une valeur prédictive positive (VPP) suffisamment élevée pour éviter de rappeler un nombre trop important de femmes qui n'auraient aucun bénéfice du dépistage, voire en subiraient des effets négatifs (anxiété, sur-traitement), et une VPN suffisamment élevée pour ne pas passer à côté d'une lésion devant être traitée. Ces valeurs prédictives sont dépendantes des sensibilités et spécificités intrinsèques des tests/stratégies de triage ainsi que de la prévalence (ou risque pré-triage) des lésions précancéreuses dans la population à laquelle ces stratégies s'appliquent. Les valeurs prédictives des différentes stratégies de triage ont été calculées pour trois situations/populations : (i) population à faible risque où la prévalence pré-triage des CIN 3+ est de 5 % ; (ii) population à risque moyen où la prévalence des CIN 3+ est 9 % ; et (iii) population à risque plus

élevé, avec une prévalence de CIN 3+ de 15 %. Des seuils de risque de CIN 3+ post-triage de 10 % (VPP) pour l'envoi immédiat en colposcopie et de 1 % (1-VPN) pour une réintégration au dépistage de routine ont été proposés en Europe et ont été utilisés dans le présent rapport. Ces seuils sont néanmoins discutables et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. D'autres seuils sont utilisés dans d'autres pays, notamment aux Pays-Bas (respectivement 20 % et 2 %) et aux États-Unis (5,2 % et 2,6 %).

La performance des stratégies de triage des femmes ayant un test positif sur auto-prélèvement a été évaluée dans 10 études. Les estimations étaient hétérogènes et le niveau de preuve, associé aux estimations poolées ou souvent à une seule étude, était faible.

Les stratégies en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés, impliquant un examen cytologique réflexe associé à un génotypage HPV 16/18. Cependant, ces stratégies n'atteignent pas le critère de sécurité (1-VPN < 1%) lorsque le risque (prévalence des CIN 3+ pré-triage) est modéré ou élevé.

Les différences de sensibilité du triage par examen cytologique en fonction de l'âge sont hétérogènes, probablement en raison du faible nombre d'études et de la variabilité intrinsèque de l'examen cytologique. Cependant, la spécificité augmente avec l'âge. De même, le génotypage HPV16/18 et le triage par ARNm sont toujours moins spécifiques pour les femmes plus jeunes.

Avis du groupe de travail HAS

Selon les membres du groupe de travail, une stratégie de triage en deux temps apparaît nécessaire. La stratégie envisageant le triage par examen cytologique, puis test HPV à 1 an (si examen cytologique négatif), leur paraît la plus pertinente.

Ils estiment en effet que, si après un test HPV positif, le triage par examen cytologique est négatif, la proposition d'un test HPV 1 an plus tard est la stratégie la plus sensible. Une stratégie en deux temps fondée sur deux examens cytologiques à 6 mois ou à 1 an d'intervalle risque de ne pas être suffisamment sensible puisque les femmes qui auraient des lésions précancéreuses et auraient un premier examen cytologique négatif risquent de présenter également un résultat négatif après un deuxième examen cytologique, en particulier pour les lésions glandulaires.

Si le test HPV de triage à 1 an est positif, une colposcopie doit être faite ; si le test HPV de triage à 1 an est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.

Les membres du groupe de travail estiment que le double immuno-marquage p16/Ki67 n'a pas de place aujourd'hui dans la stratégie de triage. Cette place pourrait être réévaluée si des études complémentaires venaient confirmer les résultats de la seule étude disponible selon lesquels le co-test examen cytologique (ASC-US) et p16/Ki67 représente la seule stratégie de triage en un temps acceptable.

Par ailleurs, ils soulignent l'importance de distinguer le triage pour les femmes ayant eu un test HPV sur un APV de celles ayant eu un test HPV sur un prélèvement cervical par un clinicien en dépistage primaire. Il est en effet primordial que les femmes ayant un test HPV positif sur un APV soient orientées vers un clinicien pour la réalisation d'un examen cytologique. Si l'examen cytologique est négatif, la patiente pourra revoir le clinicien pour un test HPV à 1 an ou réaliser un nouvel APV à 1 an.

12.2.4 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.

Messages clés issus de la revue de la littérature

- **Il existe une corrélation positive entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage.**
- **En l'état actuel des connaissances, le dépistage du CCU reste recommandé chez les femmes vaccinées selon les mêmes modalités que pour les femmes non vaccinées.**

La participation au dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal a été analysée dans diverses études. La plupart d'entre elles ont montré une corrélation positive entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage (conclusions divergentes dans l'étude australienne analysée), malgré la réassurance des femmes sur leur risque de CCU.

Par ailleurs, certains résultats suggèrent que les femmes ayant été vaccinées à un âge plus tardif étaient plus susceptibles de participer au dépistage du CCU. Il semblait donc particulièrement important d'informer les femmes sur le dépistage au moment de la proposition de la vaccination et plus particulièrement, les adolescentes.

Aucune donnée clinique robuste permettant de formuler des recommandations induisant des changements de pratique du dépistage du CCU pour les femmes vaccinées (réalisation du dépistage à un âge plus tardif ou à une fréquence moindre, par exemple) n'a été identifiée. Une stratégie de dépistage pragmatique et uniforme, pour les femmes non vaccinées et vaccinées, a été adoptée dans la plupart des pays.

Au moment de la rédaction de ce rapport, les vaccins existants ne protègent pas contre la totalité des types potentiellement oncogènes et la durée de la protection conférée par ces vaccins n'est pas clairement documentée. Un enjeu majeur de santé publique, dans les années à venir, sera donc de convaincre les jeunes femmes vaccinées que le dépistage n'est pas devenu superflu pour elles : la vaccination contre le virus HPV ne doit pas les exempter de dépistage du CCU.

Avis du groupe de travail HAS

La faible couverture vaccinale française actuelle ne justifie pas de différencier des stratégies de dépistage du CCU selon le statut vaccinal. Les femmes vaccinées pèsent en effet peu en termes d'effectifs sur la population cible.

12.3 Discussion sur les modalités pratiques et organisationnelles de l'utilisation des tests dans le cadre du PNDO

À défaut d'éléments scientifiques issus de la revue de littérature, cette discussion repose principalement sur des données réglementaires, sur des réflexions menées dans le cadre de la mise en œuvre du PNDO en France et sur les échanges qui ont eu lieu avec les membres du groupe de travail.

La mise en œuvre en France d'un programme de dépistage organisé représentait l'un des pré-requis à la réflexion sur l'évolution des modalités de dépistage et notamment au passage au test HPV en dépistage primaire. L'arrêté du 4 mai 2018, relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, stipule que, conformément à l'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019, la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO). Il précise que le PNDO du CCU concerne l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans et repose sur un examen cytologique qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales à partir d'un prélèvement cervico-utérin réalisé en milieu liquide.

Les performances diagnostiques et l'efficacité du dépistage fondé sur le test HPV, comparativement à celui fondé sur l'examen cytologique, mises en évidence dans les études analysées dans le cadre de ce travail, ont montré que le test HPV avait sa place en dépistage primaire du CCU en France dans le cadre du PNDO en lieu et place de l'examen cytologique chez les femmes à partir de 30 ans. Les modalités pratiques et organisationnelles de ce test restent néanmoins à préciser. Les membres du groupe de travail ont identifié un certain nombre de points d'attention à ce sujet :

- une réflexion sur l'organisation de l'offre du test HPV sur le territoire doit être menée afin de favoriser et de simplifier le déploiement de ce test dans le cadre du PNDO. La diversification des lieux de prélèvement doit perdurer mais l'organisation centralisée de leur analyse doit être prévue. Le découpage régional pourrait sembler le mieux adapté ; il permettrait de limiter le nombre de pertes de vue et de favoriser les liens et la proximité entre les professionnels (les structures développées dans le cadre du PNDO sont régionales) ;
- les critères de validation clinique des tests HPV utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens ont fait l'objet de recommandations reconnues à l'échelle internationale (64). Il est essentiel de respecter les conditions de validation des milieux et des tests HPV. Le Centre national de référence (CNR) des HPV publie une liste à jour des milieux liquides validés pour la recherche d'ADN HPV et des trousseaux compatibles pour la virologie ;
- par ailleurs, les laboratoires de biologie médicale (LBM) dans lesquels le test HPV sera analysé devront répondre à certaines exigences qui sont prises en compte dans le cadre de l'accréditation obligatoire des LBM par le Comité français d'accréditation (COFRAC). Cette démarche a débuté en 2013 et s'achèvera en 2020 (accréditation obligatoire de 100 % des examens pour tous les laboratoires). Les tests HPV réalisés dans les cabinets d'anatomo-cytopathologie doivent l'être dans les mêmes conditions que ceux réalisés dans les LBM ; les cabinets d'ACP devraient donc être également soumis à l'accréditation obligatoire, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui ;
- au regard des résultats de la méta-analyse sur les performances cliniques du test HPV sur APV, les membres du groupe de travail insistent sur la nécessité d'utiliser les tests PCR les plus sensibles validés cliniquement lorsque le dépistage est réalisé sur APV ;

- il est nécessaire de s'assurer de la présence d'un contrôle cellulaire dans la technique utilisée. En effet, l'HPV recherché et à l'origine d'éventuelles lésions du col est intracellulaire. La présence du témoin cellulaire permet de valider que des cellules ont bien été prélevées (si le témoin cellulaire est positif et l'HPV est négatif, on est donc certain que le prélèvement est bien exempt d'HPV). Les techniques d'amplification du signal ne présentent pas de contrôle cellulaire, contrairement à la PCR ;
- les membres du groupe de travail soulignent le fait que le résultat positif d'un test HPV doit être transmis au prescripteur, accompagné du résultat de l'examen cytologique réalisé en réflexe (afin d'éviter la réalisation d'une colposcopie sur le seul résultat positif du test HPV). Le compte rendu comportant les différents résultats (test de dépistage primaire – test de triage) doit préciser la conduite à tenir ;
- dans le cas d'un APV, si le résultat du test HPV est positif, celui-ci doit être envoyé à la femme, accompagné d'une invitation à contacter son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique en vue d'une information sur ce résultat et sur la conduite à tenir. Le résultat positif de ce test HPV doit également être envoyé au médecin traitant et/ou au professionnel qui assure le suivi gynécologique de la femme, sauf opposition expresse de celle-ci ;
- des actions de communication auprès de la population cible et des professionnels de santé permettant d'accompagner la transition des modalités de dépistage primaire du CCU doivent être proposées. Des messages d'information portant notamment sur l'infection à HPV (fréquence, mode de transmission, évolution) doivent être développés ;
- les analyses économiques menées en France par l'INCa ont mis en évidence la nécessité d'envisager une baisse du tarif du test HPV dans le cadre du PNDO afin qu'il ne s'avère pas plus coûteux que le scénario de référence fondé sur l'examen cytologique en dépistage primaire. Dans le cadre du modèle présenté, le coût du test constituait vraisemblablement une hypothèse haute puisqu'il se fondait sur la tarification actuelle qui concerne une indication limitée aux examens cytologiques ASC-US. Une négociation du prix du test HPV au niveau national (effet volume) ainsi que de la tarification de l'acte semble nécessaire en vue de son utilisation en dépistage primaire du CCU ;
- afin de tenir compte du recours moindre au dépistage du CCU des femmes de plus de 50 ans, il peut être envisagé que les courriers d'invitation au dépistage du cancer du sein et du dépistage du cancer colorectal qui leur sont adressés soient accompagnés d'une information et d'une sensibilisation au dépistage du CCU ;
- la question de la tarification de la colposcopie doit également se poser dans la perspective du passage au test HPV en dépistage primaire.

Concernant plus largement la stratégie de dépistage, le respect de l'intervalle de 5 ans entre deux tests HPV a été souligné. Des risques associés ont été évoqués dans l'analyse menée : risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire) ; risque clinique (en particulier de sur-traitement, notamment chez les femmes jeunes).

13. Recommandations

13.1 Préambule

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la direction générale de la Santé, portent sur l'évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Elles sont fondées sur une revue systématique de littérature et des méta-analyses, sur les données épidémiologiques disponibles ainsi que sur une analyse des bases de données de l'assurance maladie.

L'avis argumenté des experts rassemblés au sein d'un groupe de travail et les commentaires formulés par un groupe de lecture ont permis d'orienter les propositions formulées au regard de leur faisabilité et des pratiques françaises, voire de fonder certaines recommandations lorsque les données faisaient défaut sur certains aspects.

Ces recommandations ne portent pas sur la définition de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des femmes, ni sur l'efficacité ou l'efficience des programmes de dépistage du CCU intégrant la vaccination contre les HPV. Elles concernent la place des tests de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU et les séquences test de dépistage primaire-test de triage envisageables dans le cadre du PNDO mis en œuvre en France, conformément à l'arrêté du 4 mai 2018.

Dans ses recommandations de 2010, la HAS considérait que la mise en œuvre du test HPV en dépistage primaire était prématurée mais pouvait être susceptible d'intervenir à terme lorsque le dépistage organisé serait effectif, en particulier au plan de la couverture et des mesures d'assurance qualité. L'amélioration et la qualité du dépistage du CCU sont importantes dans la mesure où il s'adresse à des populations non malades, qu'il présente des risques associés (en termes d'interventions inutiles notamment), qu'il est financé collectivement et doit permettre de proposer une prise en charge de qualité équivalente à l'ensemble des femmes participantes, sur l'ensemble du territoire.

13.2 Principaux messages

Les recommandations formulées concernent les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, immunocompétentes, n'ayant pas eu d'hystérectomie totale et âgées de 25 à 65 ans. En l'état actuel des connaissances, la conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non contre les HPV.

Place de l'examen cytologique et du test HPV comme tests de dépistage primaire du CCU

- 1. Le dépistage du CCU est recommandé chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans, incluant les femmes enceintes et les femmes ménopausées. Selon les dernières recommandations de la HAS, il reste fondé sur la réalisation d'un examen cytologique entre 25 et 30 ans : réalisation de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal.**
- 2. Dans ce cadre, l'examen cytologique en milieu liquide est recommandé.**

La cytologie sur prélèvement en milieu liquide permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe), à condition que le milieu de conservation des cellules soit compatible avec les trousse de détection. Ce type de prélèvement évite, en cas de cytol-

gie anormale, une re-convocation de la femme pour effectuer un second prélèvement, alors qu'un prélèvement avec étalement sur lame la rendrait nécessaire.

3. À partir de 30 ans, la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du CCU.

Le choix de l'âge à partir duquel le test HPV doit remplacer l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du CCU repose sur les arguments scientifiques développés dans ce rapport : prévalence élevée des infections transitoires par le HPV chez les femmes de moins de 30 ans et absence de preuve d'une meilleure efficacité du dépistage par le test HPV dans ce groupe d'âge.

En se fondant sur les recommandations actuelles de dépistage du CCU, reposant sur la réalisation d'un examen cytologique à un rythme triennal entre 25 et 30 ans, **le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal.**

4. Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

5. L'auto-prélèvement vaginal doit être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.

L'APV peut être considéré comme une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé, permettant de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépister ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé. L'envoi direct de kits d'APV à domicile ou leur mise à disposition dans le cadre de campagnes/actions de prévention en direction des femmes non ou peu participantes doit être privilégié afin d'améliorer le taux de participation de ces femmes au dépistage. Des informations sur l'utilisation de ces APV en vie réelle dans le cadre du PNDO devront être recueillies. Par ailleurs, des études complémentaires devraient être réalisées afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité des différentes modalités de mise à disposition de ces APV, selon les populations spécifiques concernées (Guyane, Mayotte, femmes vivant à la rue, en bidonvilles, migrantes, ayant un accès limité aux services de santé, etc.).

Une attention particulière devra être portée au suivi des femmes dépistées par APV. Le gain en termes de couverture du dépistage apporté par les APV pourrait en effet être partiellement compromis par une faible compliance au suivi des femmes ayant un test HPV positif sur APV.

Il n'existe actuellement pas de données probantes sur l'utilisation d'APV comme alternative au prélèvement réalisé par un clinicien en population générale. Des expérimentations d'utilisation d'APV en population générale devraient être menées afin d'en évaluer l'acceptabilité, l'efficacité et l'efficience dans le contexte français.

Place du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de dépistage primaire du CCU

6. Au regard des données disponibles, la HAS ne recommande pas l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de dépistage primaire du CCU.

Stratégies de triage des femmes ayant un dépistage positif

7. **Pour les femmes âgées de 25 à 30 ans auxquelles un examen cytologique a été proposé comme test de dépistage primaire du CCU**, les recommandations formulées par l'INCa sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale s'appliquent²⁵.
8. **Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, auxquelles un test HPV a été proposé comme test de dépistage primaire du CCU, une stratégie de triage en deux temps est recommandée. Après un test HPV positif, un examen cytologique réflexe doit être réalisé.**
 - **Si le résultat de la cytologie est ASC-US ou anomalies plus sévères, la femme doit être rappelée pour colposcopie ;**
 - **si le résultat de la cytologie est normal, un test HPV est réalisé 1 an plus tard (voir algorithme). Si ce test HPV de triage, réalisé 1 an plus tard, est positif, une colposcopie doit être faite ; si ce test HPV de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.**

Si, après un test HPV positif, le triage par examen cytologique est négatif, la proposition d'un test HPV 1 an plus tard représente en effet la stratégie la plus sensible.

La HAS souligne qu'en cas de positivité du test HPV en dépistage primaire, les résultats de l'ensemble de la séquence de dépistage (résultats du test HPV et de l'examen cytologique réalisé en réflexe) doivent être transmis au prescripteur. Le seul résultat positif d'un test HPV ne donne pas d'indication sur la conduite à tenir. Cette démarche permet d'éviter la réalisation d'une colposcopie inutile. Le compte rendu accompagnant ces résultats doit préciser la conduite à tenir.

Par ailleurs, quel que soit le résultat du test (test HPV négatif ou séquence de dépistage en cas de test HPV positif), celui-ci doit être adressé à la femme, à son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique, ainsi qu'au CRCDC, afin que ces derniers aient connaissance de la réalisation de ce test.

Dans le cas du résultat positif d'un test HPV réalisé sur APV, celui-ci doit être envoyé à la femme, accompagné d'une invitation à contacter son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique en vue d'une information sur ce résultat et sur la conduite à tenir. Le résultat positif de ce test HPV doit également être envoyé au médecin traitant et/ou au professionnel qui assure le suivi gynécologique de la femme, ainsi qu'au CRCDC, sauf opposition expresse de celle-ci.

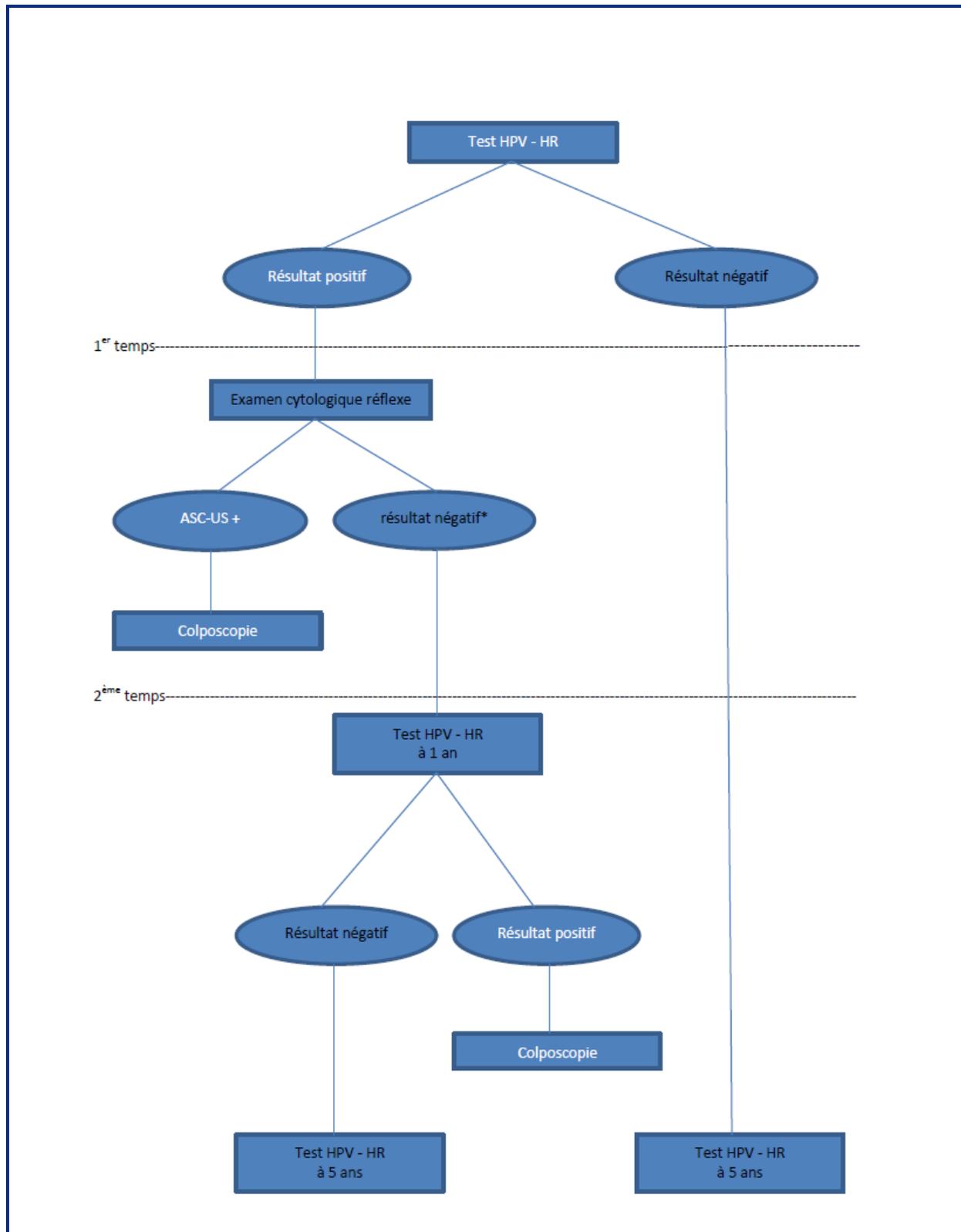
Les stratégies de triage en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés.

9. **Au regard des données actuellement disponible, l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de triage après un test HPV positif n'est pas recommandée.**

La place du double immuno-marquage dans la stratégie de triage pourrait être revue si des études complémentaires venaient confirmer les résultats de la seule étude disponible selon lesquels le co-test examen cytologique (ASC-US) et p16/Ki67 représente la seule stratégie de triage en un temps acceptable.

²⁵ <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale-Thesaurus>

Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU



* résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne

13.3 Conditions de mise en œuvre des recommandations

Les conditions de mise en œuvre des recommandations de la HAS formulées dans ce paragraphe reposent principalement sur l'avis argumenté des experts rassemblés au sein d'un groupe de travail et des commentaires formulés par un groupe de lecture.

Le délai de mise en œuvre de l'utilisation du test HPV en remplacement de l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU des femmes à partir de 30 ans a fait l'objet de peu d'études. Certaines préconisent une organisation effective du dépistage du CCU avant d'envisager d'en modifier la modalité tandis que d'autres concluent à une perte de chances pour les femmes et un coût d'opportunité à reporter le remplacement de l'examen cytologique par le test HPV pour les femmes à partir de 30 ans.

Les avis des membres des groupes de travail et de lecture, recueillis sur ce point, divergent également : il semble nécessaire pour certains de respecter un délai entre la mise en œuvre effective du PNDO, fondée sur une organisation régionale, et l'utilisation du test HPV en dépistage primaire des femmes à partir de 30 ans afin de permettre un déploiement contrôlé sur le territoire français tandis que d'autres considèrent que le remplacement de l'examen cytologique par le test HPV pour les femmes à partir de 30 ans doit être réalisé sans délai.

Au regard de ces éléments, il n'a pas été possible de se prononcer sur un délai optimal de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV dans le cadre du PNDO en cours de déploiement. Ce délai doit faire l'objet d'une réflexion adaptée et cette période de transition, être l'occasion d'une communication appropriée.

La HAS considère néanmoins que l'utilisation du test HPV comme test de dépistage primaire du CCU doit respecter certaines conditions afin de garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes concernées.

- **La HAS recommande ainsi la mise en place d'un système d'assurance-qualité pour la réalisation du test HPV en dépistage primaire du CCU.**

Il conviendra en particulier de :

- mener une réflexion sur l'organisation de l'offre du test HPV sur le territoire afin de favoriser et de simplifier le déploiement de ce test dans le cadre du PNDO ;
- s'appuyer sur les CRCDC (aide au suivi des résultats positifs, conformément aux recommandations, sollicitation de formations complémentaires dans les régions ou pour les catégories professionnelles qui le nécessiteraient, incitation à des informations grand public selon les régions et échanges d'informations sur les résultats et les conséquences en termes de santé publique entre les CRCDC et les institutions nationales) ;
- s'assurer d'un retour d'informations du préleveur et/ou du CRCDC vers le médecin traitant, prévu par la convention médicale ;
- s'assurer du respect des recommandations des critères de validation clinique des tests HPV utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens et des conditions de validation des milieux et des tests HPV ;
- s'assurer, dans le cas particulier des APV, de l'utilisation des tests PCR ;
- vérifier que les laboratoires de biologie médicale et les cabinets d'anatomocytopathologie dans lesquels le test HPV est analysé répondent à certaines exigences, notamment l'accréditation par le Comité français d'accréditation (COFRAC).

- **Par ailleurs, la HAS souligne l'importance que les professionnels de santé veillent à ce que les tests de dépistage (examen cytologique ou test HPV) soient proposés de manière conforme aux recommandations selon l'âge des femmes et les intervalles entre deux dépistages, respectés.**
- **La HAS recommande également de s'assurer que les conditions sont réunies pour permettre un choix libre et éclairé des femmes concernant leur participation au dépistage du CCU, quelle qu'en soit la modalité (examen cytologique entre 25 et 30 ans ou test HPV entre 30 et 65 ans à partir d'un prélèvement cervical par un clinicien ou d'un APV).**

Pour ce faire, la HAS recommande de :

- mener des actions de communication auprès de la population cible et des professionnels de santé permettant d'accompagner l'évolution des modalités de dépistage primaire du CCU ;
 - développer des messages d'information portant notamment sur l'infection à HPV (fréquence, mode de transmission, évolution) ;
 - fournir une information synthétique à l'attention des femmes et des professionnels sur les différentes modalités de dépistage du CCU proposées selon l'âge des femmes, leur fréquence de réalisation et la conduite à tenir en cas de résultat anormal de l'examen cytologique (pour les femmes entre 25 et 30 ans) ou de résultat positif du test HPV (pour les femmes entre 30 et 65 ans).
- **La HAS recommande enfin une évolution de la codification des actes de dépistage du CCU afin de permettre :**
 - comme c'est déjà le cas pour l'examen cytologique, une distinction entre le dépistage primaire du cancer du col (création d'un code spécifique pour le test HPV en dépistage primaire) et le triage/suivi des anomalies. Cette évolution faciliterait notamment l'évaluation ultérieure du programme national de dépistage organisé ;
 - comme l'assurance Maladie le prévoit actuellement pour les actes associés à l'examen cytologique (test HPV et examens immuno-cytochimiques associés à l'examen de dépistage) dans le cadre de la généralisation du dépistage organisé du CCU, une prise en charge à 100 % des tests de triage après un test HPV positif, qu'ils soient réalisés en réflexe ou à distance du test HPV positif.

Le cahier des charges accompagnant l'arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus prévoit que l'examen cytologique de dépistage à partir du prélèvement du col de l'utérus, y compris en phase liquide, fasse l'objet d'une prise en charge intégrale par l'assurance maladie sans avance de frais, sur présentation du courrier d'invitation au programme. Cette prise en charge concerne les femmes de 25 à 65 ans asymptomatiques et n'ayant pas réalisé de frottis dans les 3 dernières années, ou d'acte relatif à un examen du col, une destruction ou une exérèse de lésion du col de l'utérus. **Au regard des recommandations formulées par la HAS, la prise en charge intégrale par l'assurance maladie, sans avance de frais, doit également concerner la réalisation du test HPV tous les 5 ans, quelle que soit la modalité (prélèvement réalisé par un clinicien ou auto-prélèvement), pour les femmes de 30 à 65 ans.**

Par ailleurs, les membres de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) ont souhaité que la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus soit adaptée au regard de l'évolution du rythme de dépistage à partir de 30 ans (test de dépistage recommandé tous les 5 ans au lieu de tous les 3 ans) et de la patientèle. Elle souligne également qu'un paiement forfaitaire du dépistage du CCU devrait être envisagé.

13.4 Populations particulières

13.4.1 Femmes enceintes

La grossesse n'implique pas de stratégie de dépistage du CCU particulière. La proposition d'un test de dépistage doit être guidée par l'âge de la femme et non sa situation : un examen cytologique tous les 3 ans entre 25 et 30 ans et un test HPV tous les 5 ans à partir de 30 ans.

13.4.2 Femmes vivant avec le VIH

La HAS préconise l'actualisation des recommandations actuelles du groupe d'experts Morlat datant de 2017 (270) afin de tenir compte de l'évolution de la place du test HPV en dépistage primaire du CCU.

13.4.3 Guyane et Mayotte

Une adaptation de la stratégie de dépistage aux spécificités locales de la Guyane et de Mayotte paraît indispensable. Des interventions de dépistage et de traitement innovantes comme l'approche « dépister et traiter », permettant le dépistage et la prise en charge sur les lieux de soins ou par des équipes mobiles, actuellement proposée dans les pays à ressources limitées par l'OMS, pourraient ainsi être explorées dans ces contextes particuliers. Ces interventions pourraient notamment reposer sur des tests HPV réalisés en site de biologie délocalisée, permettant le rendu du résultat à la femme et son orientation vers une prise en charge si nécessaire le même jour que le prélèvement.

L'âge auquel il paraît le plus opportun de débiter le dépistage dans ces DROM, au regard des spécificités épidémiologiques et d'accès d'une partie de la population aux soins et à la prévention, devrait également être évalué

Annexe 1. Saisine



Formulaire de demande d'inscription au programme de travail

*NB : Un formulaire doit être rempli pour **chaque** thème de travail proposé.*

Pour que la demande soit recevable, les rubriques marquées d'un astérisque () doivent être dûment complétées et argumentées.*

Le formulaire respecte la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique, ainsi que la norme AFNOR NF X50-110. Afin d'assurer les conditions de réalisation nécessaires à l'expertise, la HAS pourra être amenée à reformuler la question posée et à redéfinir le calendrier de réalisation. Le périmètre et le libellé de la question posée, la méthode d'évaluation retenue et le calendrier de réalisation ne seront définitifs qu'après la validation de la note de cadrage ou la feuille de route par la HAS.

Date de la demande : 13 juin 2016

1. Intitulé de la demande :

ÉVALUATION 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 HISTO CHIMIQUE (p16/Ki67)

2. Demandeur(s)

Organisme(s) demandeur(s) (citer l'ensemble des demandeurs officiels)	
Direction(s)/Service(s) ou bureau(x) à l'origine de la demande :	Ministère des affaires sociales et de la santé
	Direction générale de la santé
	Sous-direction SP
	Bureau SP5
Personne(s) chargée(s) du dossier	
Nom(s) et prénom(s) : Salines Emmanuelle	
Téléphone : 0140564439	Télécopie :
Courriel : emmanuelle.salines@sante.gouv.fr	

Partenaire(s) éventuellement associé(s) à la demande (précisez les autres directions, services, organismes, sociétés savantes, associations d'usagers, etc. qui ne sont pas demandeurs officiels mais qui sont, à votre connaissance, intéressés par le sujet) :
Institut National du Cancer – Département Dépistage

3. Justification de la demande *

Exposé général visant à expliciter la demande *

L'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019 a pour objectif de permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin (CCU) via un programme national de dépistage organisé (PNDO).

Dans ce cadre, l'INCa a réalisé une étude évaluant, au plan médico-économique, la généralisation du dépistage organisé du CCU selon différentes modalités et en utilisant différents tests de dépistage. Cette étude conclut que le recours au test HPV en dépistage primaire sur prélèvement réalisé par un professionnel de santé constitue une stratégie parmi les plus efficaces et a été identifié comme une situation cible pour le PNDO CCU à terme.

Les résultats montrent également que l'envoi de kit d'auto-prélèvement vaginal avec test HPV à la relance pour femmes ne participant pas spontanément au dépistage présente un intérêt en termes de participation, de réduction des inégalités de santé et médico-économique.

Le recours au double marquage immuno-histochimique (p16/Ki67) du prélèvement pourrait également présenter un intérêt dans le cadre du PNDO, en confirmation d'un dépistage positif, voire en dépistage primaire.

En France, seule l'analyse cytologique du prélèvement (frottis cervico-utérus - FCU) est indiquée actuellement en dépistage primaire.

Le programme de dépistage organisé va être généralisé à partir de la fin de l'année 2017. Il incitera les femmes de 25 à 65 ans à réaliser un FCU si elles ne l'ont pas fait de depuis 3 ans. Il créera les conditions d'une évolution vers les modalités de dépistage les plus efficaces identifiées par l'étude citée ci-dessus dès que les conditions techniques et réglementaires seront réunies.

C'est dans ce contexte que l'évaluation du test de recherche HPV de l'Anaes de 2004 nécessite d'être actualisée au regard de l'évolution des connaissances sur le sujet.

Données chiffrées venant à l'appui de la demande * (données sur les pratiques professionnelles, données de consommation, données de prescription, données épidémiologiques, données budgétaires) :

L'INCa (étude médico-économique citée ci-dessus) a montré que, en comparaison de la situation actuelle (recommandation d'un FCU tous les 3 ans et dépistage non organisé), et selon les différentes stratégies de dépistage organisé envisageables, la réduction de l'incidence du CCU est comprise entre - 1% et 24% et celle de la mortalité liée au CCU entre - 1% et 26%. Ces résultats se traduisent par un gain d'espérance de vie compris entre - 4 et 63 ans pour 10 000 femmes éligibles au dépistage.

Toujours en comparaison de la situation actuelle, la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans permet de diagnostiquer 26 % de lésions précancéreuses du CCU supplémentaires et de réduire de 19 % l'incidence du CCU contre respectivement 19 % et 14 % pour la stratégie de DO fondée sur le frottis tous les 3 ans.

Enfin, les stratégies fondées sur le test HPV tous les 10 ou 5 ans avec double marquage immuno histochimique, et la stratégie fondée sur le double marquage immuno histochimique en dépistage primaire tous les 3 ans constituent la frontière d'efficacité de l'analyse médico-économique (c'est-à-dire qu'elles permettent les gains les plus importants d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie pour les coûts les plus faibles).

Connaissance par le demandeur d'outils nouveaux pouvant modifier les pratiques professionnelles

Kit d'auto-prélèvement vaginal avec test HPV
Double marquage immuno histochimique (p16/Ki67)

Travaux publiés * (Travaux d'autres organismes, notamment institutionnels, sur le sujet ou publications récentes disponibles)

Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus/Étude médico-économique/Phase 2, appui à la décision, INCa (en cours de publication)

4. Finalité du travail attendu *

- **Améliorer les pratiques**
- **Aider la décision publique en matière**
 - d'organisation des soins ;
 - d'actions et de programmes de santé publique ;
 - de mode de prise en charge des biens et services remboursables.
- **Autre :**

Expliciter dans tous les cas *

L'évaluation demandée concerne un programme de dépistage organisé des cancers (PNDO CCU en cours de généralisation).

Dans le cadre des réflexions menées pour sa mise en œuvre, des prérequis indispensables, mais non satisfaits à ce jour, ont été identifiés pour le recours au test HPV en dépistage primaire dans le cadre du PNDO CCU.

L'actualisation du rapport d'évaluation HAS publié en 2004 sur la « Place du test HPV en dépistage primaire » incluant les auto-prélèvements avec test HPV et précisant la place du double marquage immuno histochimique en dépistage du CCU constitue le 1^{er} de ces prérequis.

Si l'indication de ce test en dépistage primaire était retenue, les autres actions préalables à mener seraient les suivantes :

- élaboration et la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif ;
- négociation sur la tarification de l'acte de test HPV en dépistage primaire.

5. Explication des enjeux principaux du travail attendu

- **Enjeux pour les professionnels (structuration de la profession ou amélioration des pratiques).**
- **Enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé** : par exemple, nécessité de prendre en compte leurs questions, leurs attentes et de les impliquer dans la réalisation du projet, amélioration attendue de leurs connaissances (permettant une plus grande implication dans leur propre prise en charge).
- **Enjeux politiques** : par exemple, demande du cabinet du ministre, des parlementaires, des associations...
- **Enjeux de santé publique** : par exemple, événements évitables, mésusage, impact sur la morbi/mortalité, qualité de vie, risques d'incapacités ou de handicaps, compensation d'un handicap, objectifs de la loi de santé publique, plans de santé publique, risques émergents ou crises, implication des usagers et patients...
- **Enjeux d'organisation des soins** : par exemple, délégation de tâches, transfert ville/hôpital, alternative à l'hospitalisation, accès aux soins, qualité et sécurité des soins.
- **Enjeux financiers** : par exemple, estimation des économies réalisables, niveau de la consommation de soins de la population concernée...
- **Enjeux éthiques.**
- **Enjeux sociaux.**
- **Autres enjeux** : ...

Pour les deux principaux enjeux choisis, merci de préciser

Enjeux de santé publique : Action 1.1 du Plan cancer 2014-2019

Enjeux pour les professionnels (structuration de la profession ou amélioration des pratiques) : les risques associés au passage au test HPV en dépistage primaire nécessitent d'être évalués et anticipés :

- risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie de dépistage génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire par rapport à la stratégie actuelle d'un frottis cervico-utérin (cytologie) tous les 3 ans) ;
- risque clinique (en particulier de sur-traitement, notamment chez les femmes jeunes).

6. Autres informations utiles

Connaissance de travaux de recherche en cours (préciser si ces travaux sont financés dans le cadre de PHRC, STIC)

.....

Liens avec des travaux de la HAS antérieurs ou en cours

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.

Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010

Aspects réglementaires

.....

La demande a-t-elle été déjà faite auprès d'un autre organisme ? OUI NON

Preciser auprès de quel organisme :

.....

7. Utilisation prévue des résultats*

À l'issue du travail attendu, quelles sont les mesures d'accompagnement prévues ? Quelles sont les modalités de mise en œuvre et le calendrier prévisionnel ? *

Les modalités d'accompagnement seront déterminées dans le cadre du pilotage stratégique et opérationnel du programme et en fonction des résultats de l'évaluation d'une expérimentation sur un territoire limité.

Quelle est la mesure de l'impact du travail attendu prévue ?

8. Délais souhaités²⁶ *

Date souhaitée de mise à disposition du livrable * :

2017

Justification de l'échéance proposée * :

Préciser les raisons pour lesquelles le projet doit être finalisé à la date proposée :

Le Plan cancer 2014-2019 prévoit la publication de l'arrêté définissant le cahier des charges du PNDO CCU pour fin 2017. Ce texte réglementaire doit créer les conditions de l'évolution vers un dépistage plus efficient le cas échéant, ce qui nécessite de disposer des conclusions de la HAS sur la question posée.

9. Autres éléments fournis par le demandeur :

Vous pouvez ajouter dans cet encadré toute information complémentaire que vous jugez utile :

.....

**Tout document et information complémentaire peuvent être joints à ce formulaire
(format word, Excel, pdf, powerpoint)**

²⁶ Les délais proposés seront discutés dans le cadre des réunions d'interface Ministère/CNAMTS/HAS, des arbitrages seront à prévoir au regard de l'ensemble des demandes retenues.

Annexe 2. Liste des dispositifs HPV identifiés suite à l'enquête ANSM menée auprès des professionnels en octobre 2017

Nom du dispositif	Fabricant	Distributeur en France
cobas® 4800 HPV Test (utilisation sur le cobas 4800)	Roche Molecular Systems, Inc.	Roche Diagnostics France
cobas® HPV (utilisation sur les cobas 6800/8800)	Roche Molecular Systems, Inc.	Roche Diagnostics France
Abbott RealTime High Risk HPV	Abbott GmbH & Co.KG	Abbott Molecular
Anyplex™II HPV 28 Detection	Seegene Inc.	EuroBio
Anyplex™II HPV HR Detection	Seegene Inc.	EuroBio
Aptima HPV Assay	Hologic, Inc	Hologic France
Xpert® HPV	Cepheid AB	Cepheid Europe SAS
PapilloCheck®	Greiner Bio-One GmbH	Greiner Bio-One SAS
PapilloCheck® High- risk	Greiner Bio-One GmbH	Greiner Bio-One SAS
BD Onclarity HPV assay sur BD Viper LT	BD	BD
INNO-LIPA HPV Genotyping Extra II	Fujirebio Europe N.V.	Fujirebio Europe N.V.
CLART HPV2	GENOMICA	R-biopharm
TEST digene HC2 HPV DNA	QIAGEN GmbH	QIAGEN France S.A.S.
hc2 High-Risk HPV DNA Test	QIAGEN GmbH	QIAGEN France S.A.S.
Digene hc2 High-Risk HPV DNA Test 4 plaques	QIAGEN GmbH	QIAGEN France S.A.S.
Care HPV Test	QIAGEN GmbH	QIAGEN France S.A.S.

Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2010 à septembre 2018 et une veille bibliographique a ensuite été réalisée jusqu'à fin janvier 2019.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données *Medline* ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats

Nombre références/documents identifiées : 2 025.

Nombres de références analysées : 474.

Nombre de références retenues : 268.

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans la base de données *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage (p16/Ki67)

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Données épidémiologiques sur les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus en France			
Tout type d'étude		01/2010 – 08/2018	64
Étape 1	Papillomavirus Infections !/epidemiology/de OR ((Papillomavirus Infections !/de OR (papillomavirus OR HPV)/ti,ab) AND ((Prevalence OR Incidence)/de OR (prevalence OR incidence OR epidemiolog* OR trends)/ti,ab)) AND ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Dysplasia! OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia)/de OR (CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3] OR cervical OR cervix OR gynecologic*)/ti)		
	OU		
Étape 2	((Precancerous Conditions!/de AND Cervix Uteri/de) OR ((Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Neoplasms OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical intraepithelial neoplasia* OR cervical intraepithelial neoplasm* OR uterine cervical dysplasia* OR cervix dysplasia* OR cervical neoplasm* OR cervical cancer* OR cervical tumor* OR uterine cervical lesion* OR cervix neoplasm* OR cervix cancer* OR cervix tumor* OR cervix lesion* OR cancer of the cervix OR cancers of the cervix)/ti,ab OR (CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti)) AND ((Prevalence OR Incidence)/de OR (prevalence OR incidence OR epidemiolog* OR trends)/ti,ab) OR (Precancerous Conditions/epidemiology/de AND Cervix Uteri/epidemiology/de) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia/epidemiology OR Uterine Cervical Neoplasms/epidemiology OR Uterine Cervical Dysplasia/epidemiology)/de		
	ET		
Étape 3	France/ad OR (french OR france)/ti,ab OR France/de		
Données épidémiologiques sur les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus dans les pays occidentaux.			
Tous types d'études		01/2010 – 08/2018	409
Étape 1 OU Étape 2			
	ET		
Étape 4	(Europe! OR Canada! OR United States! OR Australasia! OR Japan!) OR (europe* OR Canada OR U.S. OR USA OR United States OR Australia OR New Zealand OR japan)/ti		
Histoire naturelle des infections à HPV			
Tous types d'études		01/2010 – 08/2018	92
Étape 5	((Viral Load OR Remission, Spontaneous OR Disease Progression)/de OR (viral load* OR natural history OR regressing OR regression* OR clearance)/ti) AND ((Precancerous Conditions!/de AND Cervix Uteri/de) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Neoplasms)/de OR (cervical intraepithelial neoplasia* OR cervical intraepithelial neoplasm* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3 OR cervical neoplasm* OR cervical cancer* OR cervical tumor*		

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

OR uterine cervical lesion* OR cervix neoplasm* OR cervix cancer*
OR cervix tumor* OR cervix lesion* OR cancer of the cervix OR
cancers of the cervix)/ti) AND (Papillomavirus Infections!/de OR
(papillomavirus OR HPV)/ti)

OR

((Papillomavirus Infections!/de OR (papillomavirus OR HPV)/ti,ab)
AND natural history/ti)

Facteurs de risque de l'infection à HPV

Tous types d'études 01/2010 – 09/2018 108

Étape 6 Papillomavirus Infections!/de OR (papillomavirus OR HPV)/ti

ET

Étape 7 (Risk Factors OR Disease Progression!)/de OR (risk factor* OR co-
factor* OR cofactor* OR progression)/ti

ET

Étape 8 (Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepi-
thelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical*
OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Recommandations 01/2010 – 08/2018 103

Étape 8

ET

Étape 9 (Mass Screening! OR Early Detection of Cancer)/de OR screen*/ti,ab
OR (testOR tests OR testing OR detection*)/ti

ET

Étape 10 Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline
OR Consensus Development Conference OR Consensus Develop-
ment Conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline* OR
statement* OR consensus OR position paper)/ti

Dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays occidentaux

Revue 01/2010 – 08/2017 24

Étape 8 ET Étape 9 ET Étape 4

ET

Étape 11 Review/ti OR review/p

Programmes nationaux de dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays occidentaux

Tous types d'études 01/2010 – 08/2017 76

Étape 12 National Health Programs!/de OR (national health program* OR
national health service* OR organised cervical cancer screening
program* OR organised screening program* OR organized cervical
cancer screening program* OR organized screening program* OR
national cancer program* OR national cancer strateg* OR national

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

	cancer plan*)/ti,ab		
ET	Étape 8 ET Étape 9 ET Étape 4		
Programmes nationaux de dépistage du cancer du col de l'utérus en Europe			
Tous types d'études		01/2017 – 09/2018	21
	Étape 8 ET Étape 9 ET Étape 12		
ET			
Étape 13	Europe!/de OR (europe* OR Italy OR italian OR Spain OR spanish OR Belgium OR belgian OR Austria OR austrian OR Germany OR german OR Greece OR greek OR Ireland OR irish OR Luxembourg OR Netherlands OR dutch OR Portugal OR portuguese OR scandinav* OR Denmark OR danish OR Finland OR finnish OR Iceland OR Norway OR norwegian OR Sweden OR swedish OR Switzerland OR swiss OR United Kingdom OR UK OR England OR english OR Scotland OR scottish OR wales OR welsh)/ti		
Impact du dépistage du cancer du col de l'utérus			
Tous types d'études		01/2010 – 08/2017	68
Étape 14	Program Evaluation!/de OR impact*/ti		
ET	Étape 8 ET Étape 9		
Impact de la vaccination anti-HPV sur le dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays occidentaux			
Tous types d'études		01/2010 – 09/2018	161
Étape 15	Papillomavirus Vaccines!/de OR (vaccination* OR vaccine*)/ti		
ET	Étape 8 ET Étape 9		
Acceptabilité du dépistage du cancer du col (test HPV et frottis)			
Tous types d'études		01/2010 – 09/2018	334
Étape 16	(Health Knowledge, Attitudes, Practice OR Patient Preference OR Patient Acceptance of Health Care!)/de OR (acceptability OR acceptance OR preference OR preference*)/ti		
ET	Étape 8 ET Étape 9		
Préférences des femmes concernant les modalités de dépistage			
Dépistage par cytologie et test HPV - Tous types d'études		01/2010 – 09/2018	15
Étape 17	(Patient Satisfaction OR Patient Preference OR Patient Acceptance of Health Care!)/de OR (acceptability OR acceptance OR preference*)/ti		
ET			
Étape 18	Papanicolaou Test OR Cytodiagnosis! OR (papanicolaou OR cytology OR cytodiagnos*)/ti OR (pap test* OR pap smear* OR liquid based*)/ti,ab		

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

ET

Étape 19 Human Papillomavirus DNA Tests/de OR (HPV test* OR HPV OR papillomavirus)/ti OR Papillomavirus Infections!/de

ET Étape 8

Dépistage par cytologie - Tous types d'études 01/2010 – 09/2018 54

Étape 8 ET Étape 17 ET Étape 18 NOT Étape 19

Dépistage par test HPV - Tous types d'études 01/2010 – 09/2018 4

Étape 8 ET Étape 17 ET Étape 19 NOT Étape 18

Conséquences psychologiques du dépistage du cancer du col de l'utérus

Tous types d'études 01/2010 – 08/2017 64

Étape 20 ((Stress, Psychological! OR Anxiety!)/de OR (stress OR distress OR anxiety)/ti) AND ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti) AND ((Mass Screening! OR Early Detection of Cancer)/de OR screen*/ti,ab OR (testOR tests OR testing OR detection*)/ti)

OU

Étape 21 ((Mass Screening!/psychology OR Early Detection of Cancer/psychology OR Colposcopy/psychology OR Biopsy!/psychology)/de OR ((screen* OR colposcopy)/ti AND (psycholog* OR distress* OR stress OR anxiety)/ti) AND ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti)

OU

Étape 22 (False Positive Reactions/de OR false positive*/ti) AND ((Stress, Psychological! OR Anxiety!)/de OR (stress OR distress OR anxiety)/ti) AND ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti)

Conséquences négatives du dépistage du cancer du col

Tous types d'études 01/2010 – 08/2017 73

Étape 23 ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti) AND ((Mass Screening!/adverse effects OR Early Detection of Cancer/adverse effects)/de OR (screen*/ti AND (side effect* OR adverse effect* OR harm*)/ti)

OU

Étape 24 (Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti) AND ((Unnecessary Procedures OR Medical Overuse)/de OR (unnecessary OR avoidable OR misuse* OR overuse*)/ti) AND (Colposcopy OR

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

Biopsy!)/de OR (colposcop* OR biops*)/ti)

OU

Étape 25 (False Positive Reactions/de OR (false positive* OR positive-test* OR tested positive*)/ti) AND (Colposcopy/de OR colposcop*/ti)

OU

Étape 26 (referred* OR referral*)/ti AND ((Mass Screening! OR Early Detection of Cancer)/de OR screen/ti) AND ((Cervix Uteri OR Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Dysplasia!)/de OR (cervical* OR cervix* OR CIN OR CIN1 OR CIN2 OR CIN3)/ti)

Coût du cancer du col de l'utérus en France et en Europe

Tous types d'études 01/2010 – 11/2017 42

Étape 27 ((Uterine Cervical Neoplasms/de OR (cancer of the cervix OR cervical neoplasm OR cervical neoplasms OR cervical cancer OR cervical cancers OR cervix cancer OR cervix cancers OR cervix neoplasm OR cervix neoplasms)/ti,ab) AND ((Costs and Cost Analysis! OR Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Cost Sharing! OR Cost Control OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Health Care Costs! OR Health Expenditures! OR Economics, Medical! OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR Economics, Hospital! OR Fees and Charges! OR Budgets! OR Social Security! OR Insurance, Health! OR Length of Stay OR Resource Allocation OR Health Care Rationing)/de OR economics/Subheading OR (resource allocation* OR allocation of resource* OR resource use OR cost of illness OR burden of disease OR value for money)/ti,ab OR (burden OR budget OR budgets OR budgeted OR budgeting OR economic OR economics OR economical OR economically OR cost OR costs OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR fiscal OR funding OR financial OR finance OR expenditure*)/ti)) OR (Uterine Cervical Neoplasms/economics/de)

ET

Étape 28 France/ad OR (french OR france)/ti,ab OR (France! OR Europe!)/de OR (europe* OR Italy OR italian OR Spain OR spanish OR Belgium OR belgian OR Austria OR austrian OR Germany OR german OR Greece OR greek OR Ireland OR irish OR Luxembourg OR Netherlands OR dutch OR Portugal OR portuguese OR scandinav* OR Denmark OR danish OR Finland OR finnish OR Iceland OR Norway OR norwegian OR Sweden OR swedish OR Switzerland OR swiss OR United Kingdom OR UK OR England OR english OR Scotland OR scottish OR wales OR welsh)/ti

Coût du cancer du col de l'utérus en France

Tous types d'études 01/2017 – 09/2018 0

Étape 27 ET Étape 3

Données économiques sur les tests HPV dans de dépistage du cancer du col de l'utérus

Tous types d'études 01/2010 – 12/2017 107

Étape 28 (Human Papillomavirus DNA Tests OR Papillomavirus Infections!)/de OR (HPV test*/ti papillomavirus OR HPV)/ti

Santé publique France

Société française de médecine générale – SFMG

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR

Alberta Medical Association

Allied Health Evidence

American College of Physicians – ACP

American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG

American Medical Association

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

American Society of Clinical Oncology – ASCO

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network

Australian Clinical Practice Guidelines

Australian National Cervical Screening Program

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS

BMJ Clinical Evidence

British Columbia Cancer Agency

British Columbia Guidelines

California Technology Assessment Forum – CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Cancer Care Ontario – CCO

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness – CCE

Centre for Effective Practice

Centre for Reviews and Dissemination databases

CMA Infobase

Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta

European society medical oncology – ESMO

Euroscan

Guidelines International Network – GIN

Health Council of the Netherlands

Health Information and Quality Authority (Irlande)

Health Services Technology Assessment Text – HSTAT

HPV Information Centre

Horizon Scanning Research & Intelligence Centre

Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES

Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI

Institute for Health Economics Alberta – IHE

Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS

International Agency for Research on Cancer – IARC

International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)

Instituto Mexicano del Seguro Social

Instituto de Salud Carlos III/Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Madrid)

Malaysian Health Technology Assessment Section

McGill University Health Centre

Medical Services Advisory Committee – MSAC

Ministero della Salute, Italie

National Cancer Institute

National Cervical Screening Program (Australie)

National Comprehensive Cancer Network – NCCN

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA

National Guideline Clearinghouse – NGC

National Health and Medical Research Council – NHMRC

National Health Services Evidence

National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE

National Institute for Public Health and the Environment (Pays Bas)

New Zealand Guidelines Group – NZGG

New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA

Nordic Federation of Societies of Obstetric and Gynecology

Nordscreen

Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC

Osservatorio nazionale screening

Plateforme nationale cancer (Luxembourg)

Public Health Agency of Canada

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG

Royal College of Radiologists – Coin Guidelines

Santé et services sociaux Québec – Pratique clinique en oncologie

Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País vasco)

Serviço nacional de saúde (Portugal)

Singapore Ministry of Health

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC

Standards and Guidelines Evidence Directory

State of the art Oncology in Europe

Sundhedsstyrelsen (Danemark)

Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU

Swedish Society of Obstetrics And Gynecology

Tripdatabase

UK National Screening Committee

U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines

West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

World Health Organization

3 - Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à fin janvier 2019 dans *Medline*, sur la base des équations du tableau 1.

Annexe 4. Méthodologie de l'analyse des bases de données

Le SNIIRAM et l'EGB

L'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB)²⁷ permet de relier les caractéristiques socio-démographiques des bénéficiaires à leur consommation de soins au cours du temps. Les bénéficiaires inclus dans l'EGB sont tirés au sort, qu'ils soient consommateurs de soins ou non, à partir de la clé de contrôle de leur numéro de sécurité sociale (NIR). Il résulte d'un sondage au 1/97^{ème} sur une clé du numéro d'identification des bénéficiaires. Les données des sujets déjà présents et des nouveaux entrants du régime général (hors sections locales mutualistes, SLM) sont chargées et actualisées tous les mois depuis 2003, et celles du Régime social des indépendants (RSI) et de la Mutualité sociale agricole (MSA) alimentent l'échantillon depuis 2011. L'échantillon, actuellement composé de plus de 600 000 personnes, est représentatif des bénéficiaires de ces trois régimes. Les sujets doivent être suivis pendant 20 ans. La mesure des ressources consommées en santé et de leur coût peut être effectuée à partir l'exploitation des informations enregistrées dans l'EGB.

Les résultats obtenus concernaient les examens cytologiques remboursés par l'assurance maladie tous régimes (Régime Général (RG), Régime social des indépendants (RSI), Mutualité sociale agricole (MSA) et Sections locales mutualistes (SLM)) entre 2010 et 2016.

Sélection de la population d'étude

La population étudiée est définie comme suit :

- population de sexe féminin ;
- vivante au 31 décembre 2016 ;
- présente dans l'échantillon au moment de l'extraction ;
- ayant eu au moins un recours aux soins sur la période de 6 ans étudiée (2010-2016) ;
- affiliée à une CPAM en métropole ou dans les DROM (y compris Mayotte).

Données recueillies dans l'EGB

Une requête lancée fin avril 2018, puis relancée fin novembre 2018, a permis de recueillir les données suivantes :

- pour les informations administratives :
 - année de naissance
 - CPAM d'affiliation
 - année et mois de soins
 - année et mois de naissance
- Pour le repérage des femmes ayant été remboursée au moins une fois pour un examen cytologique :
 - le tableau 1 ci-dessous reprend les différents codes utilisés pour identifier les femmes ayant été remboursées au moins une fois pour un examen cytologique entre 2010 et 2016 en France métropolitaine et dans les DROM.
- Concernant les actes de la CCAM, plusieurs changements de nomenclature interviennent de 2011 à 2016.

²⁷ De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste des bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins*. 2009;40(3):213-23.

Tableau 1. Actes et nomenclatures utilisés pour identifier les remboursements d'examens cytologiques en France métropolitaine et dans les DROM entre 2010 et 2016.

Nomenclature	Codage	Intitulé	Remarques
Nomenclature générale des actes médicaux (NGAP)	55 (nature de prestation 1341)	Frottis réalisé par un anatomo-cytopathologiste/médecin	À partir de 2012 cet acte n'apparaît plus dans la base de données
Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)	13	Diagnostic cytopathologique gynécologique provenant d'un ou plusieurs prélèvements effectués à des niveaux différents	Acte toujours codable
Classification commune des actes médicaux (CCAM)	JKQP001	Examen cytopathologique de prélèvement [frottis] du col de l'utérus	Cet acte n'est plus codable
	JKQP008	Examen cytopathologique en phase liquide [technique monocouche] de prélèvement [frottis] du col de l'utérus	Cet acte n'est plus codable
	JKQX001	Examen cytopathologique de dépistage de prélèvement [frottis] du col de l'utérus	Depuis 2014
	JKQX008	Examen cytopathologique de dépistage en phase liquide [technique monocouche] de prélèvement [frottis] du col de l'utérus	Depuis 2014

Pour chaque acte, la date de réalisation de ce dernier était précisée afin de permettre le calcul des rythmes de dépistage sur la période étudiée.

Analyses statistiques

L'extraction et l'analyse des données EGB ont été réalisées à partir de la plate-forme SAS Enterprise Guide®.

Annexe 5. Compte-rendu d'audition

La présentation de Monsieur Prétet, biologiste cellulaire et directeur du Centre national de référence des papillomavirus, a porté sur les points suivants :

- questions d'évaluation mentionnées dans ce rapport ;
- études réalisées par le CNR sur les performances des tests HPV ;
- éléments portant sur la question des milieux et du couple milieu/réactif, les conditions (pré-analytiques et analytiques) de réalisation du test HPV, les critères de qualité requis pour les tests HPV et les laboratoires qui les réalisent dans le contexte français du PNDO.

Monsieur Prétet a souligné certains points :

- la qualité du pré-analytique : « il n'existe pas de bon test sans un bon prélèvement » ;
- la conservation de l'échantillon : elle a un impact sur sa stabilité. Par ailleurs, le milieu de recueil doit être en adéquation avec le test à réaliser ;
- la disponibilité actuelle sur le marché de 200 à 300 trousses. Certaines d'entre elles permettent d'identifier jusqu'à une trentaine de génotypes ;
- la sensibilité du test HPV ne varie pas avec l'âge (revue *Cochrane* de Koliopoulos, 2017) ;
- VALGENT 2 : un consortium a mis en place des études fondées sur les critères de Meijer afin de valider cliniquement les tests HPV. VALGENT 3 (sur milieu *Thin Prep d'Hologic*) et 4 (sur milieu *Sure Path* de BD) sont en cours ;
- il est important de rester attentif aux conditions dans lesquelles sont interprétés les résultats des tests HPV+ dans un contexte de dépistage ;
- il est essentiel d'être vigilant par rapport aux revendications des fournisseurs de trousses et de milieux de cytologie liquide, et notamment aux références mises en avant ;
- les tests HPV doivent être réalisés dans les mêmes conditions que celles des LABM. L'accréditation COFRAC doit être requise pour la réalisation du test HPV (ce qui n'est pas le cas pour les structures d'ACP) ;
- le test HPV ARN garde de l'avenir (gain possible en spécificité). La finalisation de sa validation clinique est en cours.

Les membres du groupe de travail ont posé des questions dans le cadre de cette audition.

Doit-on restreindre le nombre de tests HPV utilisables en dépistage primaire du CCU dans le cadre du PNDO ?

Dans le contexte d'un dépistage organisé, il semble nécessaire de simplifier au maximum et de structurer. La réalisation du test HPV dans le cadre du dépistage primaire du CCU en France doit-elle se faire dans un seul laboratoire (en France, en Europe, ailleurs), dans une structure départementale ou régionale, dans l'ensemble des laboratoires préexistants ? La réponse appartient aux décideurs. En Italie, le choix a porté sur des laboratoires régionaux et chaque région a choisi un milieu. Peut-on considérer que cette pratique est bonne ? Les résultats sont communiqués sur le programme italien alors que les tests sont hétérogènes...

Pour gérer et maintenir la qualité entre cytologie et histologie, le découpage régional pourrait sembler le mieux adapté ; il permettrait également de limiter le nombre de pertes de vue et de favoriser les liens et la proximité entre les professionnels (les structures de gestion développées dans le cadre du PNDO sont régionales). Il convient de se concentrer sur la qualité et l'accréditation des effecteurs plutôt que sur le processus administratif de sélection. Les contraintes doivent porter sur les méthodes et critères de qualité. La diversification des lieux de prélèvement doit perdurer mais l'organisation centralisée de leur analyse être prévue.

Le milieu et le couple milieu/réactif sont essentiels. Le CNR dispose d'une liste des milieux et des trousseaux utilisables dans le cadre du dépistage. Les informations sont principalement disponibles sur deux milieux de cytologie dans la littérature : *Thin Prep* et *SurePath* (études portant sur plus de 40 000 femmes). Il existe d'autres milieux de cytologie (ayant le marquage CE). Il est essentiel de respecter les conditions de validation des milieux et des tests HPV.

Doit-on envisager un appel d'offre national/régional concernant le test HPV utilisé ?

Il paraît important d'envisager la négociation du prix du test HPV au niveau national (effet volume).

Annexe 6. Travaux issus de la collaboration avec Sciensano

Les travaux mentionnés dans cette annexe sont consultables sur demande à a.poullie@has-sante.fr ou s.fernandes@has-sante.fr.

Triage of women with a positive HPV-test at screening
Triage of women with a positive HPV-test at screening -
Appendix: variation by age



Unité épidémiologie du cancer, Centre du cancer
Sciensano
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles

***Meta-analysis of the accuracy of primary screening with
p16 or p16/Ki67***



Unité épidémiologie du cancer, Centre du cancer
Sciensano
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles

Accuracy of hrHPV testing on urine samples



Unité épidémiologie du cancer, Centre du cancer
Sciensano
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles

Accuracy and efficacy of HPV-based compared to cytology-based screening derived from randomized trials and screening cohorts



Unité épidémiologie du cancer, Centre du cancer
Sciensano
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles

Annexe 7. Analyse des études économiques

Auteurs, année, référence	Type d'études	Stratégies de dépistage comparées	Population/lieux	Caractéristiques méthodologiques
Test HPV versus examen cytologique				
de Kok et al., 2012 (159) Pays-Bas	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de simulation.	Neuf stratégies différentes : - une portant sur l'examen cytologique et triage par examen cytologique ; - quatre utilisant le test HPV en dépistage primaire et l'examen cytologique ou une combinaison de l'examen cytologique et du test HPV en triage ; - quatre utilisant l'examen cytologique en dépistage primaire et le test HPV ou une combinaison de test HPV et d'examen cytologique en triage.	Population de femmes non vaccinées nées entre 1939 et 1992. Différents pays européens.	Perspective : sociétale. Horizon temporel : non renseigné. Critères d'efficacité : nombre d'années de vie gagnées et années de vie gagnées ajustées sur la qualité. Sources de données : études de coûts hollandaises ; données nationales et internationales publiées pour les utilités ; année de référence pour les coûts : 2009. Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3 %. Analyse de sensibilité : réalisées sur le risque de CCU, les dépistages antérieurs, la performance des tests, le coût des tests, la prévalence de l'infection à HPV. Limites (rapportées) : les stratégies proposées ne diffèrent pas en fonction des groupes d'âge, les informations sur la prévalence de l'infection à HPV par rapport au risque de CCU dans différents pays font défaut, le modèle a été adapté en fonction de situations épidémiologiques nationales particulières (risque de fond et dépistage passé) et en fonction des caractéristiques de dépistage (sensibilité, spécificité et coûts du test). il a été supposé que 10 % de la population ne participait jamais au dépistage et avait un risque trois fois plus élevé de CCU, il a été supposé que les dépistages de suivi et les colposcopies induites étaient toujours réalisés, les hommes n'étaient pas inclus dans le modèle alors qu'ils influencent la prévalence de l'infection à HPV dans la population féminine.
van Rosmalen et al., 2012 (200) Pays-Bas	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de simulation.	Neuf stratégies de dépistage utilisant : (i) examen cytologique avec triage par examen cytologique pour les résultats indéterminés/légèrement anormaux ; (ii) test HPV avec examen cytologique de triage pour les HPV-	Les femmes n'ayant pas été invitées pour la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV). Pays-Bas.	Perspective : sociétale. Horizon temporel : non renseigné. Critères d'efficacité : années de vie gagnées ajustées sur la qualité. Sources de données : études de coûts hollandaises ; données nationales et internationales publiées pour les utilités ; année de référence pour les coûts : 2010/

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

		positifs ; ou (iii) examens cytologiques avec triage HPV pour les résultats indéterminés/légèrement anormaux. Pour chaque stratégie, le nombre de dépistages, la fréquence, l'âge au premier dépistage et le type de test réalisé ont été modifiés.		Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3 %. Analyses de sensibilité : réalisées sur le critère d'efficacité (nombre d'années de vie gagnées plutôt que QALY), sur la perte d'utilité si un test de triage devait être réalisé, sur le taux de participation au test de triage, les coûts du test HPV, la performance des tests, le taux d'actualisation. Limites (rapportées) : pas de prise en compte des femmes vaccinées dans l'analyse, certains paramètres du modèle, auxquels les résultats du modèle sont sensibles, peuvent évoluer au cours du temps
Kitchener <i>et al.</i>, 2014 (202) Angleterre	Analyse coût-efficacité. Étude ARTISTIC (A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology).	Test HPV versus examen cytologique en dépistage primaire.	Rappel de la cohorte de l'étude ARTISTIC pour un 3 ^e cycle de dépistage 3 ans après le 2 ^e cycle et 6 ans après l'inclusion à l'étude. Entre juillet 2007 et septembre 2009, 8 873 femmes ont participé au 3 ^e cycle de dépistage ; 6 337 avaient été dépistées au 2 ^e cycle et 2 536 n'avaient pas été dépistées depuis le 1 ^{er} cycle. Angleterre.	Perspective : système de santé anglais. Horizon temporel : vie entière. Critères d'efficacité : efficacité, efficience, années de vie gagnées et années de vie gagnées ajustées sur la qualité (QALY). Sources de données : données cliniques issues de l'essai ARTISTIC, des registres et sites sentinelles anglais, une étude nationale sur les comportements et attitudes sexuels (NATSAL II) ; coûts exprimés en £, 2010. Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3,5 %. Analyse de sensibilité : analyses de sensibilité déterministes et probabilistes réalisées sur les paramètres clés du modèle. Limites (rapportées) : hypothèses sur la participation au dépistage et au suivi pour des intervalles plus longs entre deux dépistages, hypothèses sur le maintien du taux de couverture vaccinale et hypothèses concernant la stabilité du coût du test HPV et de l'examen cytologique.
Centre fédéral d'expertise des soins de santé, 2015 (69) Belgique	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle théorique.	Un modèle théorique a comparé deux cohortes : - une cohorte de 100 000 femmes réalisant un dépistage tous les 3 ans avec un examen cytologique (« stratégie Pap-test ») ; - une cohorte de 100 000 femmes réalisant un dépistage par test HPV tous les 5 ans (« stratégie HPV-test »).	Deux cohortes de 100 000 femmes suivies à partir de 30 ans et pendant 74 ans.	Perspective : payeur des soins de santé/ Horizon temporel : 74 ans. Critères d'efficacité : nombre de cas de CCU évités et nombre de décès évités. Sources de données : les coûts pris en compte (exprimés en euros de l'année 2014) comprennent les coûts médicaux directs provenant du budget des soins de santé (qu'il soit fédéral ou des trois entités fédérées) et les dépenses propres des patients pour les soins de santé. Dans ce dernier poste, l'hypothèse a été faite

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

				<p>que le coût du test HPV s'élevait à 35 € (le prix du test dans les conditions de remboursement actuelles étant de 58,29 €).</p> <p>Actualisation : les coûts et les bénéfices futurs ont été actualisés, avec un taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et de 1,5 % pour les bénéfices (selon les recommandations belges).</p> <p>Analyse de sensibilité : des analyses de sensibilité univariée et multivariée « <i>worse case</i> » ont été menées.</p> <p>Limites (rapportées) : non renseigné.</p>
<p>Huh et al., 2015 (204) États-Unis</p>	<p>Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de Markov.</p>	<p>Quatre stratégies :</p> <p>1) examen cytologique avec test HPV réflexe en cas de cellules atypiques squameuses de signification indéterminée (ASC-US) ;</p> <p>2) <i>co-testing</i> examen cytologique et test HPV ;</p> <p>3) test HPV avec examen cytologique réflexe ;</p> <p>4) test HPV avec génotypage 16/18 et examen cytologique réflexe (seuil ASC-US).</p>	<p>Cohorte hypothétique de 1 000 femmes asymptomatiques au CCU âgées d'au moins 30 ans. États-Unis.</p>	<p>Perspective : payeur américain.</p> <p>Horizon temporel : 40 ans.</p> <p>Critères d'efficacité : années de vie gagnées ajustées sur la qualité.</p> <p>Sources de données : données issues de la littérature pour les paramètres du modèle (probabilités de transition, histoire naturelle de la maladie, prévalence des infections HPV à haut risque, etc.), performances des tests issues de l'essai ATHENA ; coûts exprimés en US \$, 2013.</p> <p>Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3 %.</p> <p>Analyse de sensibilité : analyses de sensibilité déterministes et probabilistes réalisées sur les paramètres clés du modèle.</p> <p>Limites (rapportées) : l'impact de la non-participation au suivi a été exclu, induisant une potentielle surestimation des coûts de dépistage (particulièrement dans les stratégies de <i>co-testing</i> et de test HPV seul) ; le <i>co-testing</i> tous les 5 ans n' pas été analysé (bien que ce soit une stratégie préférée par les femmes âgées de 30 à 65 ans).</p>
<p>Institut national du cancer, 2015 (74) France</p>	<p>Analyse d'impact budgétaire.</p>	<p>- Scénario de référence : courrier/relance (examen cytologique en dépistage primaire).</p> <p>- Variantes du scénario de référence : courrier/relance (test HPV en dépistage primaire), courrier et APV HPV en relance puis examen cytologique, incitation économique pour les professionnels de santé, diversification des préleveurs, prise en charge à 100 %</p>	<p>Ensemble des femmes non participantes au dépistage individuel du CCU. France.</p>	<p>Perspective : quatre principaux payeurs : assurance maladie, État, mutuelles, patientes (reste à charge).</p> <p>Horizon temporel : 3 ans.</p> <p>Critères d'efficacité : évolution attendue du taux de participation rapportée aux coûts liés à la mise en place du DO.</p> <p>Sources de données : sources de données françaises privilégiées (données publiées et/ou issues de l'analyse des données de l'assurance maladie).</p> <p>Actualisation : pas d'actualisation.</p> <p>Analyse de sensibilité : IC à 95 % autour des résultats</p>

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

		de l'examen cytologique et absence de dépassement d'honoraires.		du modèle pour la population ciblée par le dispositif de DO dans le scénario de référence et ses variantes est de $\pm 30\%$ autour des résultats de l'analyse <i>base case</i> ; analyses de sensibilité déterministes multivariées et analyses de sensibilité probabilistes. Limites (rapportées) : les estimations ne prennent pas en compte les économies engendrées par un moindre sur-diagnostic et sur-traitement des lésions, en particulier chez les femmes jeunes.
Skroumpelos et al., 2015 (208) Grèce	Analyse d'impact budgétaire fondée sur un modèle de Markov.	Les stratégies comparées étaient : 1) un test HPV avec génotypage 16/18 tous les 3 ans et un examen cytologique réflexe ; 2) un test HPV tous les 3 ans avec génotypage réflexe et examen cytologique réflexe ; 3) un examen cytologique annuel seul.	Population de femmes âgées de 25 à 65 ans. Grèce.	Perspective : système de santé grec. Horizon temporel : non renseigné. Critères d'efficacité : nombre de cas de CIN 2+ et de CCU dépistés, nombre de cancers « manqués ». Sources de données : données cliniques issues d'un essai grec HERMES ; coûts unitaires issus de la liste des prix nationale officielle et coûts des tests HPV issus de la liste des prix des fabricants ; coût du traitement des CIN 2+ et de CCU invasif fondé sur ceux de l'Espagne convertis en unités monétaires grecques de 2014 à partir de l'indice des prix à la consommation et de la parité de pouvoir d'achat. Analyse de sensibilité : non renseigné. Actualisation : non renseigné. Limites (rapportées) : pas de limite rapportée ; étude présentée sous forme de poster dont les données étaient restreintes.
Lew et al., 2016 (206) Nouvelle-Zélande	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de transmission dynamique.	Seize stratégies de dépistage primaire du CCU ont été modélisées. Quatre groupes principaux variant en fonction du test de dépistage et de triage utilisés (test HPV et examen cytologique de triage en cas de test HPV positif, test HPV avec génotypage partiel, <i>co-testing</i> et <i>co-testing</i> avec génotypage partiel), des tranches d'âges concernées. Deux scénarios ont été distingués : femmes vaccinées contre les HPV ou femmes non vaccinées.	Cohorte de femmes âgées de 20 à 69 ans vaccinées/non vaccinées contre les infections à HPV 16/18. Nouvelle-Zélande.	Perspective : système de santé. Horizon temporel : vie entière. Critères d'efficacité : années de vie gagnées, années de vie gagnées ajustées sur la qualité. Sources de données : coûts exprimés en NZ dollars 2015, réévalués en NZD 2017/18. Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3,5 %. Analyse de sensibilité : analyses de sensibilité univariées sur les paramètres clés du modèle (performances des tests et des stratégies proposées, âge de début du dépistage, coûts des tests, etc.). Limites (rapportées) : un certain nombre de paramètres importants du modèle, en lien avec les tragiques de dépistage futures, reposent sur des hypothèses (taux de participation au test HPV en dépistage primaire, respect des intervalles entre deux dépistages, etc.).

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

<p>Popadiuk et al., 2016 (203) Canada</p>	<p>Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de micro-simulation.</p>	<p>Quatorze stratégies ont été envisagées, se fondant sur des modalités de dépistage primaire et des intervalles entre deux dépistages différents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - examen cytologique seul : deux scénarios pour des femmes âgées de 21 ou 25 ans jusqu'à 65 ans ; - test HPV seul : quatre scénarios pour des femmes âgées de 30 à 65 ans et avec des intervalles entre deux dépistages de 3, 5, 7,5 et 10 ans ; - combinaison de l'examen cytologique et du test HPV : huit scénarios avec l'examen cytologique pour les femmes âgées de moins de 30 ans en débutant le dépistage à 21 ou 25 ans et test HPV pour les femmes de 30 à 65 ans avec des intervalles entre deux dépistages de 3, 5, 7,5 et 10 ans. 	<p>Femmes âgées de 21 à 65 ans, recrutées à partir de 2016. Canada.</p>	<p>Perspective : système de santé canadien. Horizon temporel : 30 ans (2016-2046). Critères d'efficacité : nombre de cas de CCU, mortalité, nombre de colposcopies réalisées, coût-efficacité incrémental, années de vie gagnées ajustées sur la qualité. Sources de données : sources de données multiples et avis d'experts ; coûts exprimés en dollars canadiens, 2008. Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 3 %. Analyse de sensibilité : réalisée pour explorer les effets de la variation du coût du test HPV (d'acquisition du kit, coût d'interprétation et de laboratoire). Limites (rapportées) : le test HPV n'était pas utilisé au Canada au moment de l'étude (incertitude sur l'efficacité de ce test dans le contexte canadien) ; l'âge des femmes dépistées a été limité à 65 ans (bénéfice du dépistage pour les femmes âgées de plus de 65 ans controversé) ; coût de la vaccination constant dans tous les scénarios avec une efficacité du vaccin supposée de 100 % ; le modèle utilisé ne prend pas en compte les désutilités liées au dépistage ou à ses résultats (faux-positifs, par exemple).</p>
<p>Wright et al., 2016 (205) États-Unis</p>	<p>Analyse d'impact budgétaire fondé sur un arbre de décision et un modèle de Markov.</p>	<p>Test HPV avec génotypage 16/18 <i>versus</i> les stratégies en vigueur recommandées (examen cytologique et <i>co-testing</i> avec ou sans génotypage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - examen cytologique tous les 3 ans ; - <i>co-testing</i> tous les 3 ans ; - <i>co-testing</i> tous les 5 ans ; - <i>co-testing</i> avec génotypage tous les 3 ans ; - <i>co-testing</i> avec génotypage tous les 5 ans ; - test HPV avec génotypage tous les 3 ans ; - test HPV avec génotypage tous les 5 ans. 	<p>Femmes âgées de 30 ans à 65 ans. États-Unis.</p>	<p>Perspective : payeur. Horizon temporel : 1 an. Critères d'efficacité : incidence du CCU, coût annuel par femme dépistée. Sources de données : données épidémiologiques et performances des tests issues de la littérature et de l'essai ATHENA. Analyse de sensibilité : analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste réalisées pour évaluer l'impact de l'incertitude des paramètres sur les résultats modélisés. Actualisation : non renseigné. Limites (rapportées) : limites inhérentes à la conception de l'essai et aux critères d'inclusion des patientes, méconnaissance de l'impact du test HPV 16/18 sur la progression et la régression des lésions précancéreuses, pas de prise en compte de l'impact de la vaccination contre les HPV sur le dépistage du CCU, utilisation du test HPV Cobas dans lequel le</p>

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

				génotypage est inclus dans le test HPV initial et ne représente donc pas un coût supplémentaire.
Barré et al., 2017 (212) France Institut national du cancer, 2016 (75) France	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de Markov.	Sept stratégies ont été comparées : - le dépistage tel que réalisé jusqu'alors en France : fondé sur une participation spontanée (PS) et incluant une modalité où le délai de 3 ans entre la réalisation de deux examens cytologiques était respecté par l'ensemble des femmes participant spontanément au dépistage du CCU ; - diverses modalités de dépistage organisé incluant systématiquement une participation spontanée et une modalité d'invitation et de relance (IR) des femmes ne participant pas au dépistage spontané du CCU : PS et IR fondées sur l'examen cytologique en dépistage primaire (expérimentations françaises de DO), suivi d'un examen cytologique ou d'un test HPV en test de confirmation ; PS et IR fondées sur l'examen cytologique avec utilisation du test p16/Ki67 en test de confirmation ; PS et IR à réaliser un test HPV en dépistage primaire (comme aux Pays-Bas) en considérant des intervalles de 3, 5 et 10 ans entre deux tests de dépistage, suivi d'un examen cytologique en test de confirmation ; PS et IR fondées sur la réalisation d'un test HPV tous les 5 ans ou tous les 10 ans avec utilisation du test p16/Ki67 en test de confirmation ; PS et IR fondées sur l'utilisation du test p16/Ki67 en dépistage primaire suivi du test p16/Ki67 en test de confirmation.	Femmes âgées de 25 à 65 ans ne participant pas au dépistage régulier du CCU. France.	Perspective : tous payeurs. Horizon temporel : vie entière. Critères d'efficacité : taux de participation, survie et nombre de cas de CCU évités. Sources de données : les caractéristiques de la population étaient fondées sur les données épidémiologiques et démographiques disponibles et représentatives de la population française, les probabilités de transition étaient issues de modèles antérieurs publiés, la performance des tests était issue d'études cliniques, les taux de participation après invitation et rappel reposaient sur des données observationnelles françaises (expérimentations), données de coûts fondées sur les tarifs nationaux (coûts 2016). Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 4 % par an. Analyse de sensibilité : analyses de sensibilité déterministes. Limites (rapportées) : estimation des probabilités de transition sujette à discussion.
Health Information and Quality Authority, 2017	Analyse coût-efficacité et analyse d'impact	Examen cytologique <i>versus</i> test HPV en dépistage primaire.	Cohorte de femmes âgées de 25 à 60 ans	Perspective : système de santé irlandais. Horizon temporel : 2018-2025 (pour l'analyse d'impact

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

(112) Irlande	budgétaire.		vaccinées/non vaccinées contre les infections à HPV 16/18. Irlande.	budgétaire). Critères d'efficacité : efficacité, sécurité et efficience, années de vie gagnées ajustées sur la qualité (QALY). Sources de données : non renseigné. Actualisation : non renseigné. Analyse de sensibilité : non renseigné. Limites (rapportées) : incertitude quant à la façon dont les femmes vaccinées progressent à travers les états précancéreux de l'infection à HPV vers le CCU. Le risque de développer un CCU était supposé être inférieur de 70 % chez les femmes vaccinées contre les HPV 16 et 18. Cette estimation avait un impact important sur les cas de CCU modélisés et le ratio coût-efficacité des différentes stratégies.
Lew et al., 2017 (207) Australie	Analyse coût-efficacité fondée sur un modèle dynamique de transmission de l'infection à HPV et de la vaccination et sur un modèle de Markov.	<ul style="list-style-type: none"> - Modalité de dépistage courante en Australie : examen cytologique tous les 2 ans chez les femmes âgées de 18 à 69 ans. - Examen cytologique tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 49 ans et tous les 5 ans chez les femmes de 50 à 64 ans. - Examen cytologique en phase liquide avec ou sans test HPV de triage des ASC-US ou des lésions de bas grade. - Test HPV tous les 5 ans et examen cytologique en phase liquide en triage des résultats positifs. - Test HPV tous les 5 ans et génotypage partiel pour les HPV 16/18 et examen cytologique en phase liquide pour les autres souches. 	Cohorte modélisée de femmes de 10 à 84 ans et âgées de 12 ans en 2009, vaccinées ou non. Australie.	<p>Perspective : système de santé australien. Horizon temporel : vie entière.</p> <p>Critères d'efficacité : années de vie gagnées, coûts, ressources utilisées.</p> <p>Sources de données : données issues de la littérature pour les paramètres du modèle (probabilités de transition, histoire naturelle de la maladie, prévalence des infections HPV à haut risque, etc.), performances des tests issues de l'essai ATHENA ; coûts exprimés en US \$, 2013.</p> <p>Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 5 %.</p> <p>Analyse de sensibilité : analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les paramètres clés du modèle.</p> <p>Limites (rapportées) : résultats du modèle sensibles à certaines hypothèses telles que le comportement des femmes face au dépistage et les caractéristiques des tests ; pas de prise en compte de la protection croisée contre les types d'HPV non ciblés par la vaccination ; les coûts évités envisagés reposent sur la réduction de l'ensemble des consultations de soins primaires liée au nombre réduit de consultations pour dépistage.</p>
Petry et al., 2017 (201) Allemagne	Analyse d'impact budgétaire fondée sur un modèle de Markov.	Différents scénarios de dépistage du CCU sur 5 ans : <ul style="list-style-type: none"> - un test HPV positif suivi d'un examen cytologique ; - un test HPV positif suivi d'un double immuno-marquage p16/Ki-67 ; 	Population de femmes âgées de 30 à 65 ans. Allemagne.	<p>Perspective : système de santé allemand. Horizon temporel : 10 ans.</p> <p>Critères d'efficacité : coût total du dépistage, mortalité liée au CCU due aux cancers non détectés, incidence annuelle du CCU dans la population dépistée selon la stratégie de dépistage utilisée.</p> <p>Sources de données : données épidémiologiques</p>

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

		<ul style="list-style-type: none"> - un test HPV positif suivi d'une colposcopie si test HPV-16/18-positif ou p16/Ki-67 si HPV positif pour les autres sous-types ; - <i>co-testing</i> test HPV et examen cytologique. 		<p>allemandes, performances des tests issues de l'essai ATHENA, données portant sur l'histoire naturelle de la maladie issues de la littérature, données de coûts du dépistage et des tests issues de la littérature et de données nationales, le coût du test HPV était celui du test Cobas® (incluant le test simultanée des souches 16/18 et n'induisant pas de coût supplémentaire pour le double immuno-marquage).</p> <p>Analyse de sensibilité : non détaillée. Analyse menée sur le taux d'adhésion des femmes au test de dépistage proposé.</p> <p>Actualisation : le taux d'actualisation appliqué aux coûts est de 3 % ; l'ensemble des résultats a été annualisé.</p> <p>Limites (rapportées) : absence de prise en compte des coûts indirects, ainsi que des QALY ; pas de prise en compte de la vaccination HPV ; hypothèse que l'ensemble des femmes participe au dépistage du CCU.</p>
Auto-prélèvement vaginal				
<p>Virtanen et al., 2015 (210) Finlande</p>	<p>Étude de coûts fondée sur deux analyses finlandaises portant sur l'utilisation de l'auto-prélèvement parmi les femmes ne participant pas au dépistage du CCU.</p>	<p>Utilisation de l'auto-prélèvement vaginal parmi les femmes ne participant pas au dépistage du CCU en Finlande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - invitation au dépistage et lettre de rappel ; - invitation au dépistage et envoi d'un kit d'auto-prélèvement ; - deux lettres d'invitation au dépistage et envoi d'un kit d'auto-prélèvement. 	<p>Population hypothétique de 100 000 femmes invitées à participer au dépistage du CCU. Finlande.</p>	<p>Perspective : système de soins finlandais. Horizon temporel : non renseigné. Critères d'efficacité : coûts par femme supplémentaire dépistée, coûts par cas de CIN 2+ détecté et traité. Sources de données : coûts directs estimés à partir d'une évaluation antérieure portant sur le coût de la prévention et de la prise en charge de l'infection à HPV en Finlande ; coûts 2012. Actualisation : non renseigné. Analyse de sensibilité : pas d'analyse de sensibilité. Limites (rapportées) : l'évaluation ne présente que le coût par lésion CIN 2+ traitée (proxy incomplet) ; étude construite pour observer les différences de taux de participation et non les types de lésions précancéreuses détectées ; hétérogénéité des méthodes d'auto-prélèvement pouvant avoir des conséquences sur la performance de cette modalité de test.</p>
<p>Burger et al., 2017 (209) Norvège</p>	<p>Analyse coût-efficacité fondée sur une étude pilote randomisée et utilisant un modèle de décision analytique.</p>	<p>Examen cytologique selon les modalités de dépistage du CCU habituelles (envoi de deux invitations de rappel) versus utilisation de l'auto-prélèvement vaginal (envoi d'un kit aux femmes</p>	<p>Cohorte de femmes modélisée. Norvège.</p>	<p>Perspective : sociétale. Horizon temporel : vie entière. Critères d'efficacité : risque de développer un CCU sur la vie entière, nombre d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité (QALY), coûts, ressources utilisées.</p>

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

		ne participant pas au dépistage classique).		<p>Sources de données : coûts médicaux et non médicaux directs issues d'études de <i>micro-costing</i> et de grilles tarifaires norvégiennes.</p> <p>Actualisation : les coûts et les résultats ont été actualisés à 4 %.</p> <p>Analyse de sensibilité : analyse de sensibilité probabiliste afin de prendre en compte l'incertitude portant sur la stratégie optimale, analyse de sensibilité déterministe.</p> <p>Limites (rapportées) : absence de données empiriques de l'essai pilote norvégien pour renseigner la distribution des dépistages antérieurs des répondantes pour la stratégie « auto-prélèvement tous les 5 ans », pas de données sur l'efficacité de la stratégie « auto-prélèvement tous les 10 ans », hypothèse faite que les répondants à l'auto-prélèvement auraient besoin d'un kit au moment de chaque invitation au dépistage sur leur durée de vie restante, pas de désutilités associées aux déplacements nécessaires ni aux résultats des tests.</p>
Haguenoer et al., 2017 (171, 213) France	Analyse coût-efficacité. Essai contrôlé randomisé en trois groupes parallèles. Participantes recrutées de novembre 2010 à avril 2011 ; randomisation des femmes en mars 2012.	Trois groupes ont été comparés : - sans intervention ; - relance : les femmes recevaient une lettre de relance les invitant à réaliser un examen cytologique ; - auto-prélèvement : les femmes recevaient un kit pour réaliser un auto-prélèvement vaginal à domicile.	Six mille femmes âgées de 30 à 65 ans, résidant en Indre-et-Loire.	<p>Perspective : sociétale.</p> <p>Horizon temporel : non renseigné – Participation des femmes estimée à 9 et 12 mois.</p> <p>Critères d'efficacité : coût par femme dépistée.</p> <p>Sources de données : assurance maladie (fichiers transmis par les anatomo-cytopathologistes).</p> <p>Actualisation : non renseigné.</p> <p>Analyse de sensibilité : réalisée pour tenir compte de l'incertitude sur les coûts et les résultats (sans plus de précisions).</p> <p>Limites (rapportées) : non rapportées.</p>

Bibliographie

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
2. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. Dans: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100B. Biological agents. Lyon: IARC; 2012.
<https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-20/>
3. Organisation mondiale de la santé. Infections sexuellement transmissibles [En ligne]. Genève: OMS; 2016.
[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
4. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjose S, Fakhry C, Monk BJ, *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
5. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2015.
6. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Fourth edition. Lyon: IARC Press; 2014.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
8. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125(3):525-9.
9. Organisation mondiale de la santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Deuxième édition. Genève: OMS; 2017.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254713/1/9789242548952-fre.pdf>
10. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
11. Cordel N, Ragin C, Trival M, Tressières B, Janky E. High-risk human papillomavirus cervical infections among healthy women in Guadeloupe. *Int J Infect Dis* 2015;41:13-6.
12. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664-70.
13. El-Mansi TM, Cuschieri KS, Morris RG, Williams AR. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical adenocarcinoma and its precursors in Scottish patients. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1025-31.
14. Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981;12(2 Pt 2):S111-23.
15. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
16. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
17. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10):K1-16.
18. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, *et al.* The clinical impact of using p16^{INK4a} immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int J Cancer* 2015;136(12):2741-51.
19. Institut national du cancer. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Fiches repère. État des connaissances en date du 17 juin 2013. Boulogne-Billancourt: INCa; 2013.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Prevention-et-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
20. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus
21. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, *et al.* Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(24):1827-39.
22. Cancer environnement, Centre Léon-Bérard. Classification du CIRC par localisations cancéreuses : agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées chez l'Homme [En ligne] 2018.

<https://www.cancer-environnement.fr/479-Classification-par-localisations-cancereuses.ce.aspx#seins>

23. Global Cancer Observatory, Cancer Today. Cervix uteri. Cancer fact sheet. Globocan 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>

24. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.

25. Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Santé publique France. Incidence des tumeurs invasives, observée dans les départements couverts par les registres Francim entre 1979-1983 et 2009-2013. Données par localisation [En ligne] 2013.

26. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. https://www.e-cancer.fr/content/download/140601/1746382/file/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides_2016.pdf

27. Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Santé publique France, Institut national du cancer. Col de l'utérus. Estimations régionales de l'incidence 2007-2016 et de la mortalité 2007-2014. Dans: Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Santé publique France, Institut national du cancer, ed. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Annexes aux profils régionaux. Saint-Maurice: SPF; 2018.

28. Woronoff AS, Molinié F, Trétarre B. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Cancer 2019;106(3):253-61.

29. Institut national du cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010. http://www.e-cancer.fr/content/download/96009/1022035/file/RAPSU_RVIE10.pdf

30. Institut national du cancer. Les cancers en France. Edition 2015. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016. www.e-cancer.fr/content/download/148692/1867381/file/Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf

31. Jacquard AC, Denis F, Prétet JL, Aubin F, Pradat P, Riethmuller D. Distribution des génotypes de

papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH. Bull Epidemiol Hebdo 2009;(29):313-9.

32. Monsonogo J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. Vaccine 2012;30(35):5215-21.

33. Hamers FF, Duport N, Beltzer N. Population-based organized cervical cancer screening pilot program in France. Eur J Cancer Prev 2018;27(5):486-92.

34. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. PLoS One 2013;8(11):e79372.

35. Adenis A, Dufit V, Douine M, Corlin F, Ayhan G, Najioullah F, *et al.* High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study. Epidemiol Infect 2017;145(6):1276-84.

36. Dufit V, Adenis A, Douine M, Najioullah F, Kilie O, Molinie V, *et al.* Épidémiologie de l'infection à papillomavirus humains chez les femmes âgées de 20 à 65 ans résidant dans des communes isolées de Guyane française : adapter l'action au territoire. Bull Epidemiol Hebdo 2016;(34):588-97.

37. Douine M, Roué T, Lelarge C, Adenis A, Thomas N, Nacher M. Screening for cervical cancer in French Guiana: screening rates from 2006 to 2011. Bull Soc Pathol Exot 2015;108(5):355-9.

38. Deloumeaux J, Bhakkan-Mambir B, Peruvien J, Hierso R, Kouyate S, Cariou MB-G, A., *et al.* Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Guadeloupe. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.

39. Joachim-Contaret C, Véronique-Baudin J, Macni J, Ulric-Gervaise S, Cariou M, Billot-Grasset A, *et al.* Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Martinique. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.

40. Melan K, Janky E, Macni J, Ulric-Gervaise S, Dorival MJ, Veronique-Baudin J, *et al.* Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: data from the Martinique Cancer Registry (2002-2011). Glob Health Action 2017;10(1):1337341.

41. Observatoire régional de la santé Océan Indien. Le cancer à La Réunion. Tableau de bord. Saint-Denis: ORS OI; 2015. https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Cancer_2015.pdf

42. Belliardo S, Carvalho L, Andrieu A, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux E. Estimations régionales et

départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Guyane. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.

43. Registre des cancers de Guyane. Incidence des cancers entre 2005 et 2014. *Epidémiologie du cancer en Guyane*. Cayenne: Registre des cancers de Guyane; 2018.

44. Cimmino A. Dépistage du cancer du col de l'utérus à Mayotte : principaux résultats de la deuxième campagne Rédéca, 2013-2015. *Bull Epidemiol Hebdo* 2017;(24-25):520-9.

45. Rédéca Mayotte. Rapport d'activité 2017. Dépistage organisé des cancers. Mamoudzou: Rédéca Mayotte; 2018.

46. Institut national du cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Critères de qualité des tests réalisés. Recommandations et référentiels. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016.
https://www.e-cancer.fr/content/download/178347/2343328/file/Conduite_a_tenir_cytologie_cervico-uterine_anormale_Criteres_qualite_tests_decembre_2016_mel_20170123.pdf

47. Institut national du cancer. Traitements des lésions précancéreuses [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCa; 2018.
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses/Traitements-des-lesions-precancereuses>

48. Arbyn M, Redman CW, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, *et al*. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1665-79.

49. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, *et al*. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):266-71.

50. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IE, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, *et al*. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 11: CD012847.

51. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_922973/fr/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin

52. Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* 2011;29(32):5245-9.

53. Catella L, Cancalon C, Lafourcade A, de Rycke Y, Guillo S, Tubach F, *et al*. New data on the burden of abnormal pap smears and hospitalized pre-cancerous lesions in France (EGB and PMSI databases analysis) [abstract]. ISPOR 19th annual european congress, 29 october-2 november 2016, Vienna, Austria. *Value Health* 2016;19(7):A610.

54. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, *et al*. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS One* 2018;13(9):e0202564.

55. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cervix cancer screening. IARC handbook of cancer prevention. Volume 10. Lyon: IARC; 2005.
<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>

56. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, *et al*. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med* 2017;98:5-14.

57. Institut national du cancer. Le cancer du col de l'utérus en France. Etat des lieux 2010. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010.
https://www.e-cancer.fr/content/download/63375/570309/file/ETACOL_UTE10.pdf

58. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Titre III. Prévention et santé publique. *Journal Officiel*; 22 juillet 2009:12184.

59. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus du papillome humain (test VPH) ou la cytologie gynécologique (test Pap). Québec: INESSS; 2017.
https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Cancer_col_uterin.pdf

60. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167-77.

61. Pan American Health Organization. Integrating HPV testing in cervical cancer screening programs. A manual for program managers. Washington: PAHO; 2016.
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English---FINAL-version.pdf>

62. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol* 2012;32(6):e15-e23.

63. Centre national de référence des papillomavirus humains. Liste des trousse de détection et de génotypage des HPV validées par les fabricants de

milieux de transport/cytologie en phase liquide. Paris: Institut Pasteur; 2017.

<https://www.cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2017/04/Liste-des-trousses-de-d%C3%A9tection-et-de-g%C3%A9notypage-des-HPV-valid%C3%A9es-par-les-fabricants-de-milieux.pdf>

64. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516-20.

65. Haute Autorité de Santé. Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1264004/fr/conditions-pre-analytiques-de-realisation-de-la-recherche-du-genome-adn-des-papillomavirus-humains-hpv-oncogenes-a-partir-de-frottis-cervico-uterins-rapport-d-evaluation

66. Guenat D, Riethmuller D, Ramanah R, Morel A, Aubin F, Mouglin C, *et al.* Diagnostic moléculaire des papillomavirus humains (HPV) : quel(s) test(s) en pratique clinique ? *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2016;45(9):1009-19.

67. van Keer S, Pattyn J, Tjalma WA, van Ostade X, Ieven M, van Damme P, *et al.* First-void urine: a potential biomarker source for triage of high-risk human papillomavirus infected women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216:1-11.

68. Haute Autorité de Santé. 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). Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-place-du-double-marquage-immuno-histochimique-p16/ki67-feuille-de-route

69. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, *et al.* Quel dépistage pour le cancer du col ? Synthèse. KCE reports 238Bs. Bruxelles: KCE; 2015.

[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_238Bs_depistage%20cancer%20du%20col_Synthese .pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_238Bs_depistage%20cancer%20du%20col_Synthese.pdf)

70. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.

71. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.

72. Hamers F, Jezewski-Serra D. Couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France, 2012-2017. A paraître. *Bull Epidémiol Hebdo* 2019.

73. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

74. Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Etude médico-économique. Phase 1. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1>

75. Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Etude médico-économique. Phase 2. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-2>

76. Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. *Journal Officiel*;6 mai 2018.

77. Maura G, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Dépistage du cancer du col de l'utérus et actes associés chez les femmes de moins de 25 ans entre 2007 et 2013 en France : une étude sur les bases de données médico-administratives françaises. *Bull Epidémiol Hebdo* 2017;(2-3):32-8.

78. International Agency for Research on Cancer, CPO Piemonte and University Hospital, Mass Screening Registry / Finnish Cancer Registry. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels: European Commission; 2017.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf

79. European Commission, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Anttila A, Arbyn M, de Vuyst H, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Supplements. Luxembourg: European Union; 2015.

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>

80. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, *et al.* Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States: summary results from the second European screening report. *Int J Cancer* 2018;142(1):44-56.

81. Vale DB, Anttila A, Ponti A, Senore C, Sankaranaryanan R, Ronco G, *et al.* Invitation

strategies and coverage in the population-based cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer Prev* 2018.

82. Organisation mondiale de la santé. Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Genève: OMS; 2014.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112555/1/9789242548693_fre.pdf

83. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320(7):674-86.

84. American Society of Clinical Oncology, Castle PE, Jeronimo J, Temin S, Shastri SS. Screening to prevent invasive cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1250-2.

85. Institut national de santé publique du Québec. Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Québec: INSPQ; 2011.

https://www.inspq.gc.ca/pdf/publications/1279_LignesDirectDepistCancerColUterin.pdf

86. Cancer Care Ontario. Cervical screening. Toronto: CCO; 2011.

<https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/2156>

87. Toward Optimized Practice. Cervical cancer screening. Clinical Practice Guideline. Edmonton: TOP; 2016.

<http://www.topalbertadoctors.org/download/587/cervical%20cancer%20guideline.pdf?20160503041703>

88. Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia Ministry of Health. Genital tract cancers in females: human papillomavirus related cancers (cervical, vaginal & vulvar). BC guidelines. Vancouver: GPAC; 2016.

http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/fgt_hpv.pdf

89. Cancer Care Nova Scotia. Cervical screening practice guidelines. CCNS Cervical Cancer Prevention Program. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2013.

<https://www.partnershipagainstcancer.ca/db-sage/sage20131551/>

90. Cancer Care Manitoba. Guidelines for breast, cervical and colorectal cancer screening. Winnipeg: CCMB; 2013.

https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/screening_galleries/files/screening-files/g-scrn-guidelines.pdf

91. New Brunswick Cancer Network. New Brunswick cervical cancer prevention and screening clinical practice guidelines. Fredericton: NBCN; 2011.

<http://www.gnb.ca/0051/cancer/pdf/2011/sep/7904%20NBCN%20CervicalCancerScreening%20Clinical%20Practice%20GuidelinesFinal%201-9-2011%20Eng.pdf>

92. Saskatchewan Cancer Agency. A pap test can save your life. Regina: SCA; 2017.

<http://www.saskcancer.ca/SPBC%20Brochure%2003-2017>

93. Canadian Partnership Against Cancer. Cervical cancer screening in Canada: monitoring and evaluation of quality indicators. Toronto: CPCA; 2016.

https://content.cancerview.ca/download/cv/prevention_and_screening/cccic_microsite/documents/cccicmonitoringevalqualityindicatorspdf?attachment=0

94. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia. Canberra: AIHW; 2018.

<https://www.aihw.gov.au/getmedia/8a26b34d-a912-4f01-b646-dc5d0ca54f03/aihw-can-111.pdf.aspx?inline=true>

95. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Khan MJ, Waxman AG, *et al.* Evidence-Based Consensus Recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(4):216-22.

96. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007;45(2-3):93-106.

97. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(4):438-43.

98. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(1):73-80.

99. van Zuijlen-Manders L. Primary HPV screening. The Dutch experience. Nijmegen: Radboudumc; 2011.

http://www.britishcytology.org.uk/resources/Primary_HP_V_screening_The_Dutch_experience.pdf

100. Vink MA, Bogaards JA, Meijer CJ, Berkhof J. Primary human papillomavirus DNA screening for cervical cancer prevention: can the screening interval be safely extended? *Int J Cancer* 2015;137(2):420-7.

101. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, *et al.* Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924.

102. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, *et al.* Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ* 2019;364:i240.

103. Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte, Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma, Ministero

della Salute, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR. Torino: CPO Piemonte; 2016.

<https://www.cpo.it/workspace/files/report-midir-aprile2016-571a18a7556a9.pdf>

104. Ronco G, Dillner J, Elfström 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* 2014;383(9916):524-32.

105. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. Croatia. Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/HRV_FS.pdf

106. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. Human Papillomavirus and related diseases in Czech Republic. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/CZE.pdf>

107. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, Danish Database for Cervical Cancer Screening. Denmark - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet 2017. Stockholm: Karolinska Institut; 2017. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/08/cervix-fact-sheet-denmark-2017.pdf>

108. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, National Institute for Health Development. Estonia - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet 2017. Stockholm: Karolinska Institut; 2017. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/07/cervix-fact-sheet-estonia-2017.pdf>

109. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, Finnish Cancer Registry. Finland - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet 2017. Stockholm: Karolinska Institut; 2016. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cervix-Fact-Sheet-Finland-2016.pdf>

110. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Greece. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/GRC.pdf>

111. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. Hungary. Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/HUN_FS.pdf

112. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of human papillomavirus testing

as the primary screening method for prevention of cervical cancer. Dublin: HIQA; 2017.

https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-05/HPV%20HTA%20technical%20report-%2026052017_updated.pdf

113. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Italy. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. www.hpvcentre.net/statistics/reports/ITA.pdf

114. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. Latvia. Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LVA_FS.pdf

115. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Lithuania. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LTU.pdf>

116. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Malta. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/MLT.pdf>

117. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Poland. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>

118. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Romania. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ROU.pdf>

119. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Slovakia. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/SVK.pdf>

120. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. Slovenia. Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/SVN_FS.pdf

121. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, Karolinska Institut. Sweden - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet. Stockholm: Karolinska Institut; 2017. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/05/Cervix-Fact-Sheet-Sweden-2017.pdf>

122. National Cervical Screening Program, Australia Department of Health. National Cervical Screening Program information pack. Canberra: DoH; 2018. <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/information-pack>
123. Canadian Partnership Against Cancer, Health Canada. Cervical cancer screening in Canada. Environmental scan. Toronto: CPAC; 2017. http://content.cancerview.ca/download/cv/prevention_and_early_screening/screening_and_early_diagnosis/documents/cervicalcancerenviroscanpptx
124. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, *et al.* Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013;185(1):35-45.
125. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Republic of Korea. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/KOR.pdf>
126. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre. United States of America. Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/USA_FS.pdf
127. Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer screening guidelines for average-risk women. Atlanta: CDC; 2015. <https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/guidelines.pdf>
128. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology, Saslow D, Solomon D, Lawson HW, *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137(4):516-42.
129. Schlichte MJ, Guidry J. Current cervical carcinoma screening guidelines. *J Clin Med* 2015;4(5):918-32.
130. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, Krabbameinsfélag Screening Service. Iceland - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet. Stockholm: Karolinska Institut; 2017. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/07/cervix-fact-sheet-iceland-2017.pdf>
131. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases in Japan. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/JPN.pdf>
132. Nordic Center of Excellence in Health-Related e-Sciences, Cancer Registry of Norway. Norway - cervix. Screening policy. Cancer screening fact sheet. Stockholm: Karolinska Institut; 2016. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cervix-Fact-Sheet-Norway-2016.pdf>
133. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
134. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88-99.
135. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, *et al.* Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10):K29-41.
136. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):232-46.
137. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, del Mistro A, *et al.* 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(7):492-501.
138. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, *et al.* Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172-83.
139. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Giorgi Rossi P, Naldoni C, Segnan N, *et al.* Health Technology Assessment. Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;36(3-4 Suppl 1):e1-72.
140. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):78-89.
141. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, *et al.* Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial: the HPV FOCAL study. *Br J Cancer* 2012;107(12):1917-24.
142. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, *et al.* HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary

screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440-8.

143. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, *et al.* Effect of screening with primary cervical hpv testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV focal randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(1):43-52.

144. Canfell K, Caruana M, GebSKI V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, *et al.* Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* 2017;14(9):e1002388.

145. Canfell K, Saville M, Caruana M, GebSKI V, Darlington-Brown J, Brotherton J, *et al.* Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open* 2018;8(1):e016700.

146. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.

147. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, *et al.* 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(11):765-74.

148. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, del Mistro A, *et al.* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.

149. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579-88.

150. Naucier P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, *et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.

151. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, *et al.* Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1612-23.

152. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, *et al.* HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-82.

153. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, *et al.* Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):78-88.

154. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, *et al.* A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005;116(4):617-23.

155. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Gombe Mbalawa C, *et al.* Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008;123(1):153-60.

156. Belgian Health Care Knowledge Centre, Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, *et al.* Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening. KCE reports 238. Brussels: KCE; 2015.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_238_HPV_DNA_Testing_Report2_.pdf

157. von Karsa L, Arbyn M, de Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31.

158. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Saville M, Canfell K. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: example from Australia. *PLoS One* 2018;13(2):e0185332.

159. de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, *et al.* Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ* 2012;344:e670.

160. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, *et al.* Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8):dju153.

161. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, *et al.* Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168(1):20-9.

162. 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;51(16):2375-85.

163. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Chao YS, Clark M, Ford C. HPV self-sampling for primary cervical cancer screening: a review of diagnostic test accuracy and clinical evidence. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH; 2018.
<https://www.cadth.ca/hpv-self-sampling-primary-cervical-cancer-screening-review-diagnostic-test-accuracy-and-clinical>
164. Tranberg M, Bech BH, Blaakaer J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures: a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018;18:273.
165. Arbyn M, Smith SB, Temin S. HPV testing on self-samples: accuracy to detect cervical precancer and efficacy to reach under-screened women. An update of meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
166. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, *et al.* Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21(9):817-26.
167. Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, *et al.* Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007;14(1):34-42.
168. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
169. Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. L'auto-prélèvement vaginal à domicile pour recherche de papilloma virus à haut risque. Campagne expérimentale du département des Bouches-du-Rhône. *Bull Cancer* 2011;98(7):723-31.
170. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, *et al.* HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer* 2013;133(11):2681-7.
171. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, *et al.* Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer* 2014;111(11):2187-96.
172. Kitchener H, Gittins M, Cruickshank M, Moseley C, Fletcher S, Albrow R, *et al.* A cluster randomized trial of strategies to increase uptake amongst young women invited for their first cervical screen: the STRATEGIC trial. *J Med Screen* 2018;25(2):88-98.
173. Snellenberg S, de Strooper LM, Hesselink AT, Meijer CJ, Snijders PJ, Heideman DA, *et al.* Development of a multiplex methylation-specific PCR as candidate triage test for women with an HPV-positive cervical scrape. *BMC Cancer* 2012;12:551.
174. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, *et al.* Eurogin roadmap 2017: triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2018;143(4):735-45.
175. Vorsters A, van den Bergh J, Micalessi I, Biesmans S, Bogers J, Hens A, *et al.* Optimization of HPV DNA detection in urine by improving collection, storage, and extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(11):2005-14.
176. Pathak N, Dodds J, Zamora J, Khan K. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g5264.
177. Sahasrabudde VV, Gravitt PE, Dunn ST, Brown D, Allen RA, Eby YJ, *et al.* Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):187-92.
178. Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, *et al.* Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study). *BMJ Open* 2016;6(4):e010660.
179. Asciutto KC, Henningsson AJ, Borgfeldt H, Darlin L, Borgfeldt C. Vaginal and urine self-sampling compared to cervical sampling for HPV-testing with the Cobas 4800 HPV test. *Anticancer Res* 2017;37(8):4183-7.
180. Leeman A, del Pino M, Molijn A, Rodriguez A, Torne A, de Koning M, *et al.* HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG* 2017;124(9):1356-63.
181. Asciutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *J Clin Virol* 2018;101:69-73.
182. Bernal S, Palomares JC, Artura A, Parra M, Cabezas JL, Robles A, *et al.* Comparison of urine and cervical samples for detecting human papillomavirus (HPV) with the Cobas 4800 HPV test. *J Clin Virol* 2014;61(4):548-52.
183. Cuzick J, Cadman L, Ahmad AS, Ho L, Terry G, Kleeman M, *et al.* Performance and diagnostic accuracy of a urine-based human papillomavirus assay in a referral population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(7):1053-9.
184. Balasubramanian A, Hughes J, Mao C, Ridder R, Herkert M, Kiviati NB, *et al.* Evaluation of an ELISA for p16INK4a as a screening test for cervical cancer.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(11):3008-17.
185. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, *et al.* Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(20):1550-7.
186. Yu LL, Chen W, Lei XQ, Qin Y, Wu ZN, Pan QJ, *et al.* Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China. *Oncotarget* 2016;7(16):21181-9.
187. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, *et al.* A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1398-409.
188. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, del Mistro A, de Marco L, *et al.* 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(7):547-55.
189. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):356 e1-6.
190. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016;76(Suppl 1):S49-S55.
191. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, *et al.* Genotyping for human papillomavirus types 16 and 18 in women with minor cervical lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166(2):118-27.
192. Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H, Forson W, Lawrence JR, Cuschieri K, *et al.* Defining optimal triage strategies for hrHPV screen-positive women: an evaluation of HPV 16/18 genotyping, cytology, and p16/Ki-67 cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(11):1629-35.
193. del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, de Marco L, Girlando S, *et al.* Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer* 2018;143(2):333-42.
194. Rijkart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, *et al.* Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130(3):602-10.
195. Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders PJ, *et al.* Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):55-63.
196. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S28-35.
197. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.
198. Baldauf JJ, Fender M, Bergeron C, Marrer E, Velten M, Pradat P, *et al.* Cervical morbidity in Alsace, France: results from a regional organized cervical cancer screening program. *Eur J Cancer Prev* 2019;28(1):33-9.
199. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, Schiffman M, Tokugawa D, Poitras N, *et al.* Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women [pré-publication en ligne]. *JAMA Oncol* 2018.
200. van Rosmalen J, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012;119(6):699-709.
201. Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;212:132-9.
202. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 2014;18(23).
203. Popadiuk C, Gauvreau CL, Bhavsar M, Nadeau C, Asakawa K, Flanagan WM, *et al.* Using the Cancer Risk Management Model to evaluate the health and economic impacts of cytology compared with human papillomavirus DNA testing for primary cervical cancer screening in Canada. *Curr Oncol* 2016;23(Suppl 1):S56-63.
204. Huh WK, Williams E, Huang J, Bramley T, Poulos N. Cost effectiveness of human papillomavirus-16/18 genotyping in cervical cancer screening. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13(1):95-107.
205. Wright T, Huang J, Baker E, Garfield S, Hertz D, Cox JT. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care* 2016;22(3):e95-105.
206. Lew JB, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness modelling and economic evaluation of primary HPV screening for cervical cancer

prevention in New Zealand. *PLoS One* 2016;11(5):e0151619.

207. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, *et al.* Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health* 2017;2(2):e96-e107.

208. Skroumpelos A, Agorastos T, Chatzistamatiou K, Akalestos T, Poulivos N, Kyriopoulos J. Budget impact analysis of high-risk hvp dna (Hrhpv) test with 16/18 genotyping as a primary screening method for cervical cancer in Greece [abstract]. *Value Health* 2015;18(7):A349.

209. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kim JJ. The cost-effectiveness of cervical self-sampling to improve routine cervical cancer screening: the importance of respondent screening history and compliance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(1):95-103.

210. 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;15:99.

211. Castanon A, Rebolj M, Sasieni P. Is a delay in the introduction of human papillomavirus-based cervical screening affordable? *J Med Screen* 2019;26(1):44-9.

212. Barré S, Massetti M, Leleu H, de Bels F. Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open* 2017;7(10):e014626.

213. Haguenoer K, Boyard J, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Fontenay R, Marret H, *et al.* L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : un essai randomisé en Indre-et-Loire. *Bull Epidémiol Hebdo* 2017;(2-3):59-65.

214. Stewart R, Thistlethwaite J. Pap tests. What do women expect? *Aust Fam Physician* 2010;39(10):775-8.

215. Korfage IJ, van Ballegooijen M, Wauben B, Looman CW, Habbema JD, Essink-Bot ML. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG* 2012;119(8):936-44.

216. Jouenne J. Représentation et ressenti de l'examen gynécologique et du frottis cervico-utérin par les femmes non participantes au dépistage du cancer du col utérin [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine : médecine générale]. Créteil: Université Paris Val-de-Marne; 2014.
<http://doxa.u-pec.fr/theses/th000643435.pdf>

217. Rolland M. Analyse des obstacles rencontrés par les femmes dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin lors d'une enquête qualitative réalisée à Brest de juin à septembre

2014 [Mémoire de fin d'études : diplôme d'Etat de sage-femme]. Brest: UFR de médecine et des sciences de la santé; 2015.

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01276486/document>

218. Belkaid S. Les freins et les leviers des femmes de 25 à 65 ans à réaliser le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine]. Créteil: Université Paris Val-de-Marne; 2017.

219. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Edition 2015. Paris: La Documentation française; 2015.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/154000124.pdf>

220. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutlée F, Ferenczy A, *et al.* The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psychooncology* 2012;21(10):1071-81.

221. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, *et al.* Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(2):391-8.

222. Monsonogo J, Cortés J, Pereira da Silva D, Jorge AF, Klein P. Perception et impact psychologique du frottis anormal en France. Résultats comparatifs d'une enquête européenne. *Gynécol Obstet Fertil* 2012;40(4):213-8.

223. Le Guennec MH. Évaluation des connaissances des patientes de consultation de gynécologie au CHRU de Brest concernant le frottis cervico-utérin et le papillomavirus par auto-questionnaire [Thèse de doctorat : médecine générale]. Brest: Faculté de médecine; 2017.

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649681/document>

224. McRae J, Martin C, O'Leary J, Sharp L. "If you can't treat HPV, why test for it?" Women's attitudes to the changing face of cervical cancer prevention: a focus group study. *BMC Womens Health* 2014;14:64.

225. Tatar O, Thompson E, Naz A, Perez S, Shapiro GK, Wade K, *et al.* Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: a mixed methods research synthesis. *Prev Med* 2018;116:40-50.

226. McBride E, Marlow L, Forster AS, Moss S, Myles J, Kitchener H, *et al.* Psychological Impact of Primary Screening (PIPS) for HPV: a protocol for a cross-sectional evaluation within the NHS cervical screening programme. *BMJ Open* 2016;6(12):e014356.

227. Nappée-Duminil L. 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 [Thèse d'exercice : médecine]. Reims: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2016.

-
228. Schoen F. Etude START-HPV : enquête qualitative sur les freins à la participation des femmes et vécu des médecins généralistes [Thèse d'exercice : médecine]. Reims: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2016.
229. Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G. The possible effects on socio-economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer screening programs. *Front Oncol* 2014;4:20.
230. Mariani L, Igidbashian S, Sandri MT, Vici P, Landoni F. The clinical implementation of primary HPV screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136(3):266-71.
231. Dieng M, Trevena L, Turner RM, Wadolowski M, McCaffery K. What Australian women want and when they want it: cervical screening testing preferences, decision-making styles and information needs. *Health Expect* 2013;16(2):177-88.
232. Women getting regular care may prefer Pap tests for cancer screening. *Perspect Sex Reprod Health* 2015;47(2):110.
233. Burger EA, Nygård M, Gyrd-Hansen D, Moger TA, Kristiansen IS. Does the primary screening test influence women's anxiety and intention to screen for cervical cancer? A randomized survey of Norwegian women. *BMC Public Health* 2014;14:360.
234. Schmeink CE, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening. *Rev Med Virol* 2011;21(3):139-53.
235. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2017;93(1):56-61.
236. Doratioto Faria Braz NS, Cristina Lorenzi NP, Esposito Sorpreso IC, de Aguiar LM, Baracat EC, Soares Júnior JM. The acceptability of vaginal smear self-collection for screening for cervical cancer: a systematic review. *Clinics* 2017;72(3):183-7.
237. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women. *Focused literature review. Can Fam Physician* 2017;63(8):597-601.
238. Fagnoli V, Petignat P, Burton-Jeangros C. To what extent will women accept HPV self-sampling for cervical cancer screening? A qualitative study conducted in Switzerland. *Int J Womens Health* 2015;7:883-8.
239. Bosgraaf RP, Ketelaars PJ, Verhoef VM, Massuger LF, Meijer CJ, Melchers WJ, *et al.* Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014;64:108-13.
240. Mao C, Kulasingam SL, Whitham HK, Hawes SE, Lin J, Kiviat NB. Clinician and patient acceptability of self-collected human papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Womens Health* 2017;26(6):609-15.
241. Llangovan K, Kobetz E, Koru-Sengul T, Marcus EN, Rodriguez B, Alonzo Y, *et al.* Acceptability and feasibility of human papilloma virus self-sampling for cervical cancer screening. *J Womens Health* 2016;25(9):944-51.
242. Galbraith KV, Gilkey MB, Smith JS, Richman AR, Barclay L, Brewer NT. Perceptions of mailed HPV self-testing among women at higher risk for cervical cancer. *J Community Health* 2014;39(5):849-56.
243. Vanderpool RC, Jones MG, Stradtman LR, Smith JS, Crosby RA. Self-collecting a cervico-vaginal specimen for cervical cancer screening: an exploratory study of acceptability among medically underserved women in rural Appalachia. *Gynecol Oncol* 2014;132(Suppl 1):S21-5.
244. Penaranda E, Molokwu J, Hernandez I, Salaiz R, Nguyen N, Byrd T, *et al.* Attitudes toward self-sampling for cervical cancer screening among primary care attendees living on the US-Mexico border. *South Med J* 2014;107(7):426-32.
245. Racey CS, Gesink DC. Barriers and facilitators to cervical cancer screening among women in rural Ontario, Canada: the role of self-collected HPV testing. *J Rural Health* 2016;32(2):136-45.
246. Racey CS, Gesink DC, Burchell AN, Trivers S, Wong T, Rebbapragada A. Randomized intervention of self-collected sampling for human papillomavirus testing in under-screened rural women: uptake of screening and acceptability. *J Womens Health* 2016;25(5):489-97.
247. Smith LW, Khurshed F, van Niekerk DJ, Kraiden M, Greene SB, Hobbs S, *et al.* Women's intentions to self-collect samples for human papillomavirus testing in an organized cervical cancer screening program. *BMC Public Health* 2014;14:1060.
248. Arrossi S, Ramos S, Straw C, Thouyaret L, Orellana L. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country. *BMC Public Health* 2016;16:832.
249. Williams D, Davies M, Fiander A, Farewell D, Hillier S, Brain K. Women's perspectives on human papillomavirus self-sampling in the context of the UK cervical screening programme. *Health Expect* 2017;20(5):1031-40.
250. Reiser J. Le test HPV urinaire proposé comme alternative au frottis cervico-utérin : étude pilote dans le département du Maine et Loire [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. Nantes: UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2013.
<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=f42ed57c-546d-4c9b-96f7-f949fcef9457>
-

251. Haut conseil de la santé publique. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9®. Paris: HCSP; 2017.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603>
252. Haute Autorité de Santé. GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie. B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 300 562 0 2). B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 550 200 1 1)
GARDASIL 9, suspension injectable. B/ 1 flacon en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 300 561 9 6). Avis de la Commission de la transparence du 13 septembre 2017. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent
253. Haute Autorité de Santé. Gardasil® 9 (vaccin papillomavirus 9-valent). MSD Vaccins. Avis d'efficacité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent
254. Boone SD, Pinkston CM, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Harper SM, Bonham AJ, *et al.* Associations between prior HPV4 vaccine doses and cervical cancer screening participation. *Cancer Epidemiol* 2016;42:108-14.
255. Paynter CA, van Treeck BJ, Verdenius I, Lau AW, Dhawan T, Lash KA, *et al.* Adherence to cervical cancer screening varies by human papillomavirus vaccination status in a high-risk population. *Prev Med Rep* 2015;2:711-6.
256. Chao C, Silverberg MJ, Becerra TA, Corley DA, Jensen CD, Chen Q, *et al.* Human papillomavirus vaccination and subsequent cervical cancer screening in a large integrated healthcare system. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):151 e1- e9.
257. Budd AC, Brotherton JM, Gertig DM, Chau T, Drennan KT, Saville M. Cervical screening rates for women vaccinated against human papillomavirus. *Med J Aust* 2014;201(5):279-82.
258. Beer H, Hibbitts S, Brophy S, Rahman MA, Waller J, Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine* 2014;32(16):1828-33.
259. Hestbech MS, Gyrd-Hansen D, Kragstrup J, Siersma V, Brodersen J. How does HPV vaccination status relate to risk perceptions and intention to participate in cervical screening? A survey study. *BMC Public Health* 2016;15:708.
260. Carozzi FM, Ocello C, Burrioni E, Faust H, Zappa M, Paci E, *et al.* Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy. *J Clin Virol* 2016;84:74-81.
261. Steens A, Wielders CC, Bogaards JA, Boshuizen HC, de Greeff SC, de Melker HE. Association between human papillomavirus vaccine uptake and cervical cancer screening in the Netherlands: implications for future impact on prevention. *Int J Cancer* 2013;132(4):932-43.
262. Wymann MN, Spaar Zographos A, Altpeter E, Masserey Spicher V, Low N, Mäusezahl-Feuz M. Human papillomavirus vaccine uptake in adolescence and adherence to cervical cancer screening in Switzerland: a national cross-sectional survey. *Int J Public Health* 2018;63(1):105-14.
263. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol* 2016;76(Suppl 1):S62-S8.
264. Zhu Y, Wang Y, Hirschhorn J, Welsh KJ, Zhao Z, Davis MR, *et al.* Human papillomavirus and its testing assays, cervical cancer screening, and vaccination. *Adv Clin Chem* 2017;81:135-92.
265. Barroeta JE, Adhikari-Guragain D, Grotkowski CE. Cervical cancer screening in the era of HPV vaccination: a review of shifting paradigms in cytopathology. *Diagn Cytopathol* 2017;45(10):903-14.
266. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust* 2016;204(5):184-e1.
267. Italian Screening in HPV vaccinated girls Consensus Conference group, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, *et al.* Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017;98:21-30.
268. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD. What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study. *Int J Cancer* 2018;142(4):709-18.
269. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016;139(12):2771-80.
270. Morlat P, Conseil national du sida et des hépatites virales, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) chez l'adulte et l'enfant (septembre 2017). Paris: CNS; 2017.
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

Équipe projet

Ce travail a été coordonné par Anne-Isabelle Poullié, au sein du Service évaluation économique et santé publique de la HAS, sous la direction de Catherine Rumeau-Pichon et d'Olivier Scemama.

L'analyse de la littérature et la rédaction de l'argumentaire scientifique ont été réalisées par Françoise Hamers, Santé publique France et Anne-Isabelle Poullié, HAS.

L'extraction des données médico-administratives a été réalisée par Célia Pessel, Service évaluation économique et santé publique de la HAS.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Sophie Despeyroux et Sylvie Lascols, service de documentation de la HAS.

Le secrétariat a été assuré par Samantha Fernandes, Service évaluation économique et santé publique de la HAS.

Nous remercions Alexia Bove, interne de Pharmacie à la HAS, pour sa contribution à ce travail.

Participants

► Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations

Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM)

Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)

Association nationale des sages-femmes libérales (ANSFL)

Centre national de référence des papillomavirus humains

Collège des économistes de la santé (CES)

Collège de la médecine générale

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Collège national des sages-femmes de France (CNSF)

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Fédération nationale des comités féminins pour le dépistage des cancers

Institut national du cancer (INCa)

Santé publique France

Société française de biologie clinique (SFBC)

Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP)

Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV)

Société française de cytologie clinique (SFCC)

Société française de gynécologie

Société française de microbiologie (SFM)

Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)

Société française de pathologie (SFP)

Société française de santé publique (SFSP)

Syndicat national des gynécologues et obstétriciens français (SNGOF)

► Groupe de travail

BALDAUF Jean-Jacques, gynécologue obstétricien, hôpitaux universitaires de Strasbourg (67)

BARRE Stéphanie, responsable de projets, INCa, Boulogne-Billancourt (92)

BENARD Stève, économiste de la santé, Lyon (69)

BERGERON Christine, anatomo-cytopathologiste, laboratoires CERBA, Cergy-Pontoise

BOURLET Thomas, virologue, CHU Saint-Etienne (42)

BRUN Jean-Luc, gynécologue obstétricien, CHU Bordeaux (33)

CARCOPINO Xavier, gynécologue obstétricien, APHM, Marseille (13)

COCHAND-PRIOULET Béatrix, anatomo-cytopathologiste, hôpital Cochin, Paris

DECLERCK Damienne, médecin anatomo-cytopathologiste, libéral, Avon (77)

HAGUENOER Ken, médecin de santé publique, CHRU Tours (37)

HAMERS Françoise, santé publique, Santé publique France, Saint-Maurice

LE BRUN Gaëlle, diagnostic in vitro, ANSM, Saint-Denis (93)

PAGANELLI Elisabeth, gynécologue médicale, libéral, Tours (37)

PERE Hélène, virologue, APHP (hôpital Pitié-Salpêtrière)

POVEDA Jean-Dominique, virologue, laboratoire CERBA, Cergy-Pontoise

RAMAROSON Hanta, épidémiologie et santé publique, Conseil départemental de Gironde (33)

RUELLE Yannick, médecin généraliste, Pantin (93)

► Expert auditionné

PRETET Jean-Luc, biologiste cellulaire et directeur du Centre national de référence des papillomavirus, Besançon (25).

► Groupe de lecture

BADOUAL Cécile, anatomie pathologie, APHP (75)

BARRET Anne-Sophie, maladies infectieuses, Santé publique France, Saint-Maurice (94)

BEBY-DEFAUX Agnès, virologue, CHU de Poitiers (86)

BELEC Laurent, virologue microbiologiste, APHP (75)

BLANC-PETITJEAN Pauline, sage-femme et doctorante en épidémiologie périnatale, Colombes (92)

BLOGET Florence, médecin anatomocytologiste, libéral, Avon (77)

BOUKKEROU Malik, gynécologue obstétricien, GH Saint-Pierre de la Réunion (97)

BRETZ-GRENIER Marie-Françoise, anatomo-cytologiste, Strasbourg (67)

CAMPARO Philippe, président du syndicat des médecins pathologistes français (SMPF), Paris (75)

DALSTEIN Véronique, bio-pathologiste, Reims (51)

DAT Suzanne, gynécologue médicale, Toulouse (31)

DE BELS Frédéric, Institut du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt (92)

DELISSE Chantal, représentante de l'association ATOUTCANCER et bénévole à l'association Vaincre le cancer solidairement (AVACS), Meaux (77)

DE REILHAC Pia, gynécologue médicale, libérale, Nantes (44)

DESCHENES Marianne, ANSM, Saint-Denis (93)

DUTRIAUX Nicolas, sage-femme, Herblay (95)

EL-ALAMI Wassila, médecin anatomocytologiste, Nantes (44)

FEGHOUL Linda, biologiste spécialisée en virologie, Paris (75)

GRANON Claire, santé publique, Nice (06)

GRONDIN Marie-Ange, santé publique, Clermont-Ferrand (63)

GUERMONT Julien, sage-femme, échographiste, Lormont (33)

HAIM Stéphanie, virologue, laboratoire CERBA, Saint-Ouen l'Aumône (95)

HANTZ Sébastien, bactériologiste, virologue, Limoges (87)

HENNO Sébastien, anatomo-cytopathologiste, Rennes (35)

JELOVAC Izabela, économiste de la santé, Ecully (69)

LAFARGUE Carole, structure de gestion dépistage cancer du col de l'utérus et du sein, Polynésie française (98)

LAHMIDI Najat, Médecins du Monde France, Paris (75)

LEJEUNE Catherine, maître de conférences en économie de la santé, Dijon (21)

LOPES Patrice, gynécologue obstétricien, professeur émérite de l'Université de Nantes et gynécologue-chirurgien, Saint Herblain (44)

MARRET Henri, gynécologue obstétricien, CHU de Tours (37)

MARUANI Julia, gynécologue médicale, Marseille (13)

MERGUI Jean-Luc, gynécologue obstétricien, Paris (75)

MONSONEGO Joseph, gynécologue, Paris (75)

NADJAFIZADEH Marjan, sage-femme, Nancy (54)

REAU Patricia, médecin anatomo-cytopathologiste, Bordeaux (33)

RIMAILHO Jacques, gynécologue obstétricien, Toulouse (31)

SANCHEZ Maïté, coordinatrice régionale de Vivre comme avant en Occitanie et Provence-Alpes-Côte-d'Azur Villeneuve-les-Avignon (30)

SELLIER Yann, docteur en microbiolo-

gie, sage-femme, Paris (75)

STAROZ Frédéric, anatomo-
cytopathologiste, Quimper (29)

SUCIU Volchita, anatomo-
cytopathologiste, Villejuif (94)

THOMAS Nadia, gynécologue, Cayenne
(97)

VEYER David, virologue, HEGP, Paris
(75)

VILLEFRANQUE Vincent, gynécologue
obstétricien, CH d'Eaubonne (95) Mar-
ret Henri, gynécologue obstétricien,
CHU de Tours (37)

Fiche descriptive

Intitulé	TITRE
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	11 juillet 2019
Objectif(s)	Évaluer la place du test HPV dans la stratégie de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU, ainsi que le recours potentiel au double immuno-marquage p16/Ki67 dans le cadre de cette stratégie de dépistage
Professionnel(s) concerné(s)	Décideurs publics (DGS et assurance maladie), institutions publiques (INCa, Santé publique France, ANSM), acteurs concernés par cette recommandation en santé publique (gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, biologistes et virologues, anatomo-pathologistes, médecins généralistes, sages-femmes, Centre national de référence des papillomavirus, centres de coordination des dépistages des cancers, associations de patients et d'usagers)
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	Coordination HAS – SEESP : Anne-Isabelle Poullié (chef de projet), Olivier Scemama (adjoint au chef de service), Catherine Rumeau-Pichon (chef de service) Secrétariat : Samantha Fernandes (SEESP)
Participants	Groupe de travail (17 experts) : anatomo-pathologistes, virologues, gynécologues, médecin généraliste, médecin de santé publique, économiste, représentant de l'Institut national du cancer, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de Santé publique France Un expert auditionné par le groupe de travail : directeur du Centre national de référence des papillomavirus Groupe de lecture (44 membres) : anatomo-pathologistes, virologues, gynécologues, sages-femmes, médecins de santé publique, économistes, représentant de l'Institut national du cancer, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, membres de structures de gestion du dépistage du cancer du col de l'utérus, membres de médecins du monde et représentants d'associations d'usagers
Recherche documentaire	Sophie Despeyroux (documentaliste) Sylvie Lascols (assistante documentaliste)
Auteurs de l'argumentaire	Poullié Anne-Isabelle (HAS), Hamers Françoise (Santé publique France)
Validation	Par la CEESP le 11 juin 2019 Par le Collège de la HAS le 10 juillet 2019
Autres formats	Rapport téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Synthèse et recommandations téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr