



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Annexes

Détection de l'ARN des papilloma-virus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

16 décembre 2021

Sommaire

Annexe 1.	Comptes-rendus des réunions d'information à destination des représentants des professionnels de santé et représentants institutionnels en lien avec le sujet d'évaluation	3
Annexe 2.	Equations de recherche bibliographique	11
Annexe 3.	Grille QUADAS 2 (10)	15
Annexe 4.	Analyse de la qualité des études diagnostiques selon la grille QUADAS 2	16
Annexe 5.	Grille ROBINS-I (11)	17
Annexe 6.	Analyse de la qualité des études longitudinales selon la grille ROBINS-I	18
Annexe 7.	Questionnaire GT	19
Annexe 8.	Compte-rendu de la réunion du groupe de travail	25
Annexe 9.	Réponses des parties prenantes	35
Annexe 10.	Références bibliographiques	64

Annexe 1. Comptes-rendus des réunions d'information à destination des représentants des professionnels de santé et représentants institutionnels en lien avec le sujet d'évaluation

COMPTE-RENDU

Réunion d'information réalisée par la HAS à destination des CNP et sociétés savantes sur la détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Type de réunion : Réunion d'information

Titre : Détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Date : le 19 mai 2021

Participants :

- Charlotte CHARPENTIER, Conseil national professionnel de biologie médicale
- Didier RIETHMULLER, Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- Marie Pierre WISSLER, Conseil national professionnel des pathologistes
- Sabine PAYSANT, Conseil national professionnel sages-femmes
- Marie-Astrid BERNON, Conseil national professionnel sages-femmes
- Hélène PERE, Société française de microbiologie
- Christine BERGERON, Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale
- Anne Isabelle POULLIE, (cheffe de projet - [recommandations HAS 2019](#)) HAS / Service d'évaluation économiques et de santé publique
- Denis-Jean DAVID, (adjoint) HAS - Service d'évaluation des actes professionnels
- Marie SIMON, HAS - Service d'évaluation des actes professionnels

À noter que le Collège de la médecine générale, et l'association France Assos Santé n'ont pas donné suite à la sollicitation de la HAS. Le Conseil national professionnel d'oncologie a indiqué ne pas être concerné par cette évaluation. Mme Julia MARUIANI aussi désignée par le Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale n'a finalement pas pu se joindre à la réunion (ce compte-rendu lui sera aussi adressé).

1 - Présentation du sujet aux CNP et sociétés savantes

La HAS a émis des [Recommandations de santé publique](#) en juillet 2019 sur le dépistage primaire du cancer du col utérin. L'acte de dépistage recommandé en première intention chez les femmes de plus de 30 ans est le test HPV à ADN. Le test HPV à ADN bénéficie depuis d'une prise en charge financière par la collectivité depuis 2020. La détection de l'ADN de HPV peut se faire par prélèvement réalisé par un clinicien ou par auto-prélèvement, réalisé par la femme elle-même.

La HAS débute actuellement une évaluation pour savoir si une autre approche pourrait consister à détecter l'ARN de HPV, donc la présence d'un virus actif produisant de l'ARNm.

Les questions qui sont alors posées sont les suivantes :

- **l'efficacité des tests HPV à ARN est-elle non inférieure à celle des tests HPV à ADN pour le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin ?**
- **si oui, sur quel(s) type(s) de prélèvement(s) ?**

Il ne s'agit pas de remplacer le test ADN par celui à ARN mais de savoir si le test à ARN peut être un outil diagnostic supplémentaire pour les indications définies par la HAS en 2019 (même population et même schéma de dépistage).

Il existe une controverse autour des tests HPV à ARN :

- la crise sanitaire du COVID-19 a permis de créer de nouvelles opportunités pour un dépistage plus efficace des virus à ARN : développement de solutions de diagnostic moléculaire automatisé. Mises en place pour le COVID-19, ces technologies pourraient être utilisées pour analyser les tests HPV à ARN ;
- **l'industriel HOLOGIC**, commercialisant ces technologies, s'est adressé au Ministère des solidarités et de la santé en ce sens ;
- la non-intégration de la recherche d'ARN HPV dans les recommandations de dépistage de la HAS en 2019 et dans le remboursement, a donné lieu à débat de la part de certains, ce qui **motive cette évaluation**.

De plus, au-delà de leurs propriétés discriminantes, les tests HPV à ARN peuvent poser des questions de **conservation** (transport, durée de conservation) et **qualité du prélèvement** (contrôle cellulaire) qu'il convient de prendre en compte dans l'évaluation, avec un potentiel **impact organisationnel** du dépistage.

La Direction générale de la santé a saisi la HAS pour évaluer la détection de **l'ARN** de HPV à haut risque, **comparativement à celle de l'ADN**, en vue d'apprécier l'opportunité de : l'intégrer dans le **dépistage du cancer du col utérin**, et d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

Ce travail s'effectue en **partenariat avec l'organisme belge SCIENSANO**.

C'est une agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État belge, qui a déjà des travaux en cours sur la détection de l'ARN HPV et qui travaille depuis longtemps sur HPV. Cet organisme avait par ailleurs déjà travaillé avec la HAS lors des recommandations de 2019.

De façon à mutualiser les moyens et dans une logique de continuité, une convention de partenariat a été établie entre le SCIENSANO et la HAS afin d'élaborer et exploiter une revue systématique de littérature et une méta-analyse répondant aux questions posées par cette évaluation.

Trois questions d'évaluation ont été définies par la HAS :

1. Est-ce que la **performance diagnostique** des tests HPV à ARN est différente de la performance diagnostique des tests HPV à ADN validés pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin dans un contexte de dépistage primaire ?
2. Quelle est la **performance longitudinale** des tests HPV à ARN comparée à celle des tests HPV à ADN ?
3. Est-ce que la validité diagnostique d'un test HPV à ARN **sur un auto-prélèvement** est égale au test HPV à ARN sur un échantillon cervical collecté par un professionnel ?

La méthode d'évaluation est la suivante :

Dans un premier temps, la HAS **informe** les représentants des professionnels, les associations de patientes et les institutions concernés par ce sujet. La HAS organise le 1^{er} juin une réunion similaire à celle d'aujourd'hui avec les représentants des organismes suivants : DGS, INCa, CNRP, ANSP, CNAM, IARC et ANSM.

Ensuite, l'évaluation se fera en trois temps :

Tout d'abord, une analyse critique de la littérature : avec **recherche systématique & sélection articles, recommandations, HTA**, puis une **méta-analyse** réalisée avec le SCIENSANO.

Dans un second temps, des **experts individuels seront consultés via un groupe de travail (GT)** ; la HAS reviendra donc vers les organismes professionnels présents à cette réunion du 19 mai, afin d'indiquer des experts, qui rempliront une déclaration publique d'intérêt et dont la HAS analysera leurs liens d'intérêts afin de s'assurer au mieux de leur indépendance par rapport au sujet traité (le groupe de travail pourra aussi comprendre des experts et des patients qui auront répondu à un appel à candidatures que la HAS organisera, sous réserve de la même absence de liens d'intérêts) ;

Puis la HAS proposera **à vos organismes, de relire le rapport**, intégrant les conclusions de la littérature/méta-analyse et la position des experts du groupe.

L'objectif est que le GT soit composé de la manière suivante : biologistes médicaux (n=2), anatomo-cytopathologistes (n=2), gynécologues (n=2), sages-femmes (n=1), médecins généralistes (n=1) et d'inclure si possible un patient. Le GT sera constitué cet été pour réaliser la réunion courant septembre. Les organismes professionnels sollicités pour la relecture du rapport seront les mêmes que ceux conviés aux réunions d'information. Cette relecture interviendra courant octobre/novembre dans le calendrier prévisionnel définit.

2 - Commentaires des représentants CNP/sociétés savantes

Les représentantes de la Société française de microbiologie et du Conseil national professionnel de biologie médicale insistent sur les enjeux techniques suivants :

- problème posé par l'absence de contrôle cellulaire dans le principal test à disposition, à savoir le test *APTIMA* de chez HOLOGIC ;
- nécessité de s'assurer de la stabilité du prélèvement, selon le transport, la température et durée de conservation ;
- vérification de la possibilité de réaliser une cytologie après tests HPV ARN.

Le représentant du Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale s'interroge quant à l'existence de littérature permettant d'évaluer les tests HPV à ARN réalisés sur auto-prélèvement. Il mentionne également que le Centre national de référence des HPV a produit des recommandations sur les durées de conservation des tests HPV à ARN.

La représentante du Conseil national professionnel des pathologistes demande si dans l'évaluation, sera différencié le type de prélèvement, c'est-à-dire prélèvement réalisé par un professionnel et auto-prélèvement. Un autre représentant insiste sur l'importance de cette distinction.

La HAS répond que l'évaluation menée pourra conduire, si justifié, à un avis différencié selon le type de prélèvement ou encore selon des conditions de réalisations particulières garantissant la fiabilité des résultats. (*i.e.* en cas d'avis favorable, inscription aux nomenclatures sous telle ou telle condition).

Par ailleurs, le groupe de travail d'experts qui sera consulté au cours de l'évaluation à venir, aura toute son importance pour traiter ces questions et mettre les résultats quantitatifs de l'évaluation en regard des aspects techniques ou organisationnels pouvant impacter les performances diagnostiques des tests HPV à ARN. La HAS indique par ailleurs qu'elle s'intéressera également à la littérature portant sur les conditions de conservation et de stabilité des prélèvements des tests HPV à ARN.

La représentante de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, fait savoir que le Royaume-Uni a récemment, *via* un appel d'offres, sélectionné le seul test HPV à ARN d'HOLOGIC (*APTIMA*) pour le dépistage primaire du cancer du col utérin de sa population. La HAS se renseignera sur les raisons qui ont conduit à ce choix et à d'éventuelles recommandations que le NHS/NICE aurait pu produire en amont comme fondement à ce choix.

Une représentante du Conseil national professionnel des sages-femmes pose la question de savoir si la recherche de l'HPV dans les cancers oropharyngés et anaux sera aussi traitée. La HAS répond que la présente évaluation porte exclusivement sur le dépistage du cancer du col utérin. Par ailleurs, il est précisé que le dépistage organisé d'HPV n'est pas recommandé pour ces deux autres cancers.

Les représentants de la Société française de microbiologie et du Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, indiquent deux associations de patientes qu'il pourrait être pertinent de solliciter : IMAGYN, et 1 000 femmes 1 000 vies.

COMPTE-RENDU

Réunion d'information réalisée par la HAS à destination des institutions sur la détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Type de réunion : Réunion d'information

Titre : Détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Date : le 1^{er} juin 2021

Participants :

- Jean-Luc PRETET, Centre national de référence des papillomavirus (CNRP)
- Emilie BOUTTIER & Catherine GUICHARD, Direction générale de la santé (DGS) - Ministère des solidarités et de la santé
- Agathe MARCHADIER, Institut national du cancer (INCa)
- Marie-Hélène CONDE & Béatrice RIO, Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)
- Françoise HAMERS, Santé publique France (SPF)
- Gaëlle LE BRUN, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Elisabete WEIDERPASS & Gary CLIFFORD, Centre international de recherche sur le cancer (IARC)
- Marc ARBYN, SCIENSANO
- Denis-Jean DAVID, (adjoint) HAS - Service d'évaluation des actes professionnels
- Marie SIMON, HAS - Service d'évaluation des actes professionnels

1 - Présentation du sujet

La HAS a émis des [Recommandations de santé publique](#) en juillet 2019 sur le dépistage primaire du cancer du col utérin. L'acte de dépistage recommandé en première intention chez les femmes de plus de 30 ans est le test HPV à ADN. Le test HPV à ADN bénéficie depuis d'une prise en charge financière par la collectivité depuis 2020. La détection de l'ADN de HPV peut se faire par prélèvement réalisé par un clinicien ou par auto-prélèvement, réalisé par la femme elle-même.

La HAS débute actuellement une évaluation pour savoir si une autre approche pourrait consister à détecter l'ARN de HPV, donc la présence d'un virus actif produisant de l'ARNm.

Les questions qui sont alors posées sont les suivantes :

- **l'efficacité des tests HPV à ARN est-elle non inférieure à celle des tests HPV à ADN pour le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin ?**
- **si oui, sur quel(s) type(s) de prélèvement(s) ?**

Il ne s'agit pas de remplacer le test ADN par celui à ARN mais de savoir si le test à ARN peut être un outil diagnostique supplémentaire pour les indications définies par la HAS en 2019 (même population et même schéma de dépistage).

Il existe une controverse autour des tests HPV à ARN :

- la crise sanitaire du COVID-19 a permis de créer de nouvelles opportunités pour un dépistage plus efficace des virus à ARN : développement de solutions de diagnostic moléculaire automatisé. Mises en place pour le COVID-19, ces technologies pourraient être utilisées pour analyser les tests HPV à ARN ;

- l'**industriel HOLOGIC**, commercialisant ces technologies, s'est adressé au Ministère des solidarités et de la santé en ce sens ;
- la non-intégration de la recherche d'ARN HPV dans les recommandations de dépistage de la HAS en 2019 et dans le remboursement, a donné lieu à débat de la part de certains, ce qui **motive cette évaluation**.

De plus, au-delà de leurs propriétés discriminantes, les tests HPV à ARN peuvent poser des questions de **conservation** (transport, durée de conservation) et **qualité du prélèvement** (contrôle cellulaire) qu'il convient de prendre en compte dans l'évaluation, avec un potentiel **impact organisationnel** du dépistage.

La Direction générale de la santé a saisi la HAS pour évaluer la détection de **l'ARN** de HPV à haut risque, **comparativement à celle de l'ADN**, en vue d'apprécier l'opportunité de : l'intégrer dans le **dépistage du cancer du col utérin**, et d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

Ce travail s'effectue en **partenariat avec l'organisme belge SCIENSANO**.

C'est une agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État belge, qui a déjà des travaux en cours sur la détection de l'ARN HPV et qui travaille depuis longtemps sur HPV. Cet organisme avait par ailleurs déjà travaillé avec la HAS lors des recommandations de 2019.

De façon à mutualiser les moyens et dans une logique de continuité, une convention de partenariat a été établie entre le SCIENSANO et la HAS afin d'élaborer et exploiter une revue systématique de littérature et une méta-analyse répondant aux questions posées par cette évaluation.

Trois questions d'évaluation ont été définies par la HAS :

1. Est-ce que la **performance diagnostique** des tests HPV à ARN est différente de la performance diagnostique des tests HPV à ADN validés pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin dans un contexte de dépistage primaire ?
2. Quelle est la **performance longitudinale** des tests HPV à ARN comparée à celle des tests HPV à ADN ?
3. Est-ce que la validité diagnostique d'un test HPV à ARN **sur un auto-prélèvement** est égale au test HPV à ARN sur un échantillon cervical collecté par un professionnel ?

La méthode d'évaluation est la suivante :

Dans un premier temps, la HAS **informe** les organismes professionnels, les associations de patientes/d'usagers et les institutions concernés par ce sujet *via* des réunions avec leurs représentants. La HAS a vu le 19 mai dernier les représentants de professionnels suivants : Conseil national de professionnel (CNP) de biologie médicale, Société française de microbiologie, CNP des pathologistes, Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, CNP des sages-femmes, lors d'une réunion similaire à celle d'aujourd'hui.

Ensuite, l'évaluation se fera en trois temps :

Tout d'abord, une analyse critique de la littérature : avec **recherche systématique & sélection articles, recommandations, HTA**, puis une **méta-analyse** réalisée avec le SCIENSANO.

Dans un second temps, des **experts individuels seront consultés via un groupe de travail (GT)** ; la HAS reviendra donc vers les CNP et sociétés savantes, afin de proposer des experts, qui rempliront une déclaration publique d'intérêt et dont la HAS analysera leurs liens d'intérêts afin de s'assurer au

mieux de leur indépendance par rapport au sujet traité (le groupe de travail pourra aussi comprendre des experts et des patients qui auront répondu à un appel à candidatures que la HAS organisera, sous réserve de la même absence de liens d'intérêts).

Puis la HAS proposera aux organismes professionnels de santé, aux associations de patientes/d'usagers et aux institutions, **de relire le rapport**, intégrant les conclusions de la littérature/méta-analyse et la position des experts du groupe.

L'objectif est que le GT soit composé de la manière suivante : biologistes médicaux (n=2), anatomo-cytopathologistes (n=2), gynécologues (n=2), sages-femmes (n=1), médecins généralistes (n=1) et d'inclure si possible un patient. Le GT sera constitué cet été pour réaliser la réunion courant septembre. Les organismes professionnels et les institutaires sollicités pour la relecture du rapport seront les mêmes que ceux conviés aux réunions d'information. Cette relecture interviendra courant octobre/novembre dans le calendrier prévisionnel définit.

2 - Commentaires des représentants des institutions

La représentante de l'ANSM demande quels tests commerciaux seront évalués par la HAS et indique qu'il est difficile de réaliser un état des lieux du marché français des dispositifs de détection d'ARN HPV. La HAS répond que les conclusions de l'évaluation porteront sur la détection d'ARN HPV en général et non sur un produit commercial en particulier. Les études scientifiques publiées et identifiées dans la littérature, à cette phase de l'évaluation, portent majoritairement (voir exclusivement pour les données longitudinales) sur le test *APTIMA* commercialisé par l'industriel HOLOGIC. L'ANSM propose que la HAS lui transmette la liste des tests commerciaux ayant fait l'objet des publications incluses dans son analyse ; il sera alors possible de contacter les industriels pour obtenir leur dossier de marquage CE et ainsi des données sur les performances de ces tests.

Le représentant du CNRP indique qu'à sa connaissance, seul le test *APTIMA* est utilisé en France.

Marc ARBYN, représentant du SCIENSANO et collaborant avec la HAS sur cette évaluation, précise qu'à sa connaissance trois tests - *APTIMA*, *PRETECT* et *ONCOTECT* - ont fait l'objet de publications scientifiques. Le test *APTIMA* détecte 14 HPV à haut risque, *PRETECT* n'en détecte que 5. Le test *ONCOTECT* est produit en Californie et semble être utilisé majoritairement dans cet état.

Les représentantes de la DGS demandent des précisions quant aux problèmes de qualité du prélèvement et de conservation des tests HPV à ARN. La HAS répond qu'un des critères de qualité de cet examen sera probablement la présence d'un contrôle interne de cellularité, permettant de vérifier que des cellules ont bien été prélevées et donc que du matériel génétique est présent dans l'échantillon ; ce point a été soulevé lors de la réunion d'information auprès des organismes professionnels. Par ailleurs, l'ARN est plus instable que l'ADN et peut se dégrader plus rapidement : l'évaluation menée par la HAS s'intéressera également aux conditions de transport et conservation des prélèvements. Ces sujets seront notamment discutés avec les experts lors du groupe de travail de septembre.

La représentante de SPF souhaite avoir des précisions sur le contexte de l'évaluation et le rôle de l'industriel HOLOGIC. Elle indique également que le prix du test HPV est élevé en France. La HAS répond qu'HOLOGIC a revendiqué activement l'évaluation de son test, auprès de la HAS et auprès du Ministère des solidarités et de la Santé, ce qui a conduit la DGS à saisir la HAS pour réaliser cette évaluation de la détection de l'ARN de HPV. Concernant le prix du test, la HAS répond que l'aspect financier n'est pas de son ressort : la HAS n'intervient pas pour fixer le prix des actes, mission qui incombe à la CNAM après que la HAS a rendu son avis d'évaluation.

La représentante de l'INCa demande si la question des auto-prélèvements sera bien traitée et déplore le peu de littérature disponible sur ce sujet. Elle indique également que l'INCa a mené des expérimentations régionales sur les auto-prélèvements vaginaux (études APACHE). La HAS confirme que l'évaluation portera sur le prélèvement réalisé par un professionnel de santé et sur l'auto-prélèvement, en distinguant les deux ; elle se dit intéressée pour consulter les résultats de ces expérimentations en complément de la littérature scientifique identifiée.

Une représentante de la DGS demande s'il s'agit d'auto-prélèvements ou d'autotests. La HAS répond qu'il s'agit uniquement d'auto-prélèvement, le prélèvement étant ensuite envoyé en laboratoire de biologie médicale pour réalisation de l'examen. À ce stade, concernant la détection des HPV (via son ARN ou son ADN), il ne semble pas qu'il y ait eu des propositions d'autotests.

Répondant à une question de la représentante de SPF, Marc ARBYN, du SCIENSANO, indique que les méta-analyses réalisées pour cette évaluation HAS ne répondront pas à la question du triage des femmes HPV positives, mais que le triage devrait être le même que celui actuel. Le but de cette évaluation n'est en effet pas de questionner la structure générale proposée dans les recommandations de la HAS de 2019 (c'est-à-dire, pour les femmes de 30 à 65 ans : le test de dépistage est la recherche de l'HPV, par son ADN, puis si ce premier test est positif, le deuxième test, ou test de triage, est la cytologie).

Les représentants de l'IARC indiquent publier prochainement un *Handbook* sur le dépistage du cancer du col utérin, travaux qui seront repris par l'Organisation mondiale de la santé. La conclusion serait de recommander avant tout le test HPV à ADN pour le dépistage primaire de HPV en population générale, le test HPV à ARN pouvant seulement être utilisé « *HPV DNA is the recommended primary screening test, but mRNA detection may also be used.* ». Ce *Handbook* de l'IARC limiterait aussi la recherche de l'ARN aux prélèvements réalisés par un professionnel de santé. Les représentants de l'IARC indiquent que les questions posées par la HAS pour cette évaluation de la détection de l'ARN de HPV sont cohérentes avec les travaux qu'ils ont pu réaliser. La HAS demande à l'IARC de l'informer de la date de publication de ce *Handbook*, car elle souhaite en effet s'appuyer sur le travail déjà mené afin de garder une cohérence dans les différents avis et recommandations publiées sur le sujet.

Les représentants de l'IARC indiquent par ailleurs que :

- les pays nordiques ont tendance à aller vers l'auto-prélèvement et à généraliser la détection d'ADN de HPV sur auto-prélèvements vaginaux (Suède Norvège), mais pas l'ARN ;
- le *Joint Research Centre* (JRC) basé en Italie, travaille également à des recommandations sur les tests HPV à ARN, travaux qui sont financés par l'Union Européenne. Le Dr Ciaran NICHOLL peut être une personne du JRC à contacter si besoin.

La représentante de SPF demande si les tests HPV sur prélèvements urinaires seront également évalués. La HAS répond que la présente évaluation se place dans la continuité des recommandations de santé publique de 2019, avec donc une cytologie comme examen de triage à partir du même prélèvement, ce que les tests urinaires ne permettent pas.

La HAS demande aux représentants des institutions s'ils ont connaissance d'associations de patientes qui pourraient être sollicitées sur le sujet. Sont évoquées les associations suivantes : EVE (localisée à Strasbourg et impliquée dans le Centre régional de coordination des dépistages des cancers), la Fédération nationale des dépistages des cancers féminins, le Planning familial ou Que choisir (pour solliciter des personnes de la société civile et non des patientes, l'évaluation se plaçant dans un contexte de dépistage primaire en population générale). Les représentantes de la DGS indiquent qu'elles reviendront vers la HAS si la DGS a identifié des associations de patientes sur ce sujet.

Annexe 2. Equations de recherche bibliographique

Contexte	Sources : <i>Pubmed</i> + <i>Scopus</i> ; Période : jusqu'à 07/2021
Thème : Performances diagnostiques transversales	((Uterine Cervical Neoplasms [MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia [MeSH Terms] OR Cervical Intraepithelial Neoplasia [MeSH Terms] OR ((cervix [tw] OR cervical [tw] OR cervico* [tw]) AND (cancer* [tw] OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas* [tw] OR dysplas* [tw] OR dyskaryos* [tw] OR squamous [tw] OR CIN [tw] OR CINII* [tw] OR CIN2* [tw] OR CINIII* [tw] OR CIN3* [tw] OR SIL [tw] OR HSIL [tw] OR H-SIL [tw] OR LSIL [tw] OR L-SIL [tw] OR ASCUS [tw] OR ASCUS[tw]))) AND (papillomaviridae [MeSH:NoExp] OR alphapapillomavirus [MeSH Terms] OR "DNA, viral" [MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections [MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections [MeSH Terms] OR "Cervix Uteri/virology" [MeSH Terms] OR HPV [tw] OR RNA [tw] OR "human papillomavirus" [tw] OR papillomaviridae [tw] OR PCR OR "hybrid capture*" [tw] OR HC2 [tw] OR HCII [tw] OR "HC 2" [tw] OR "HC II" [tw] OR ((viral [tw] OR virolog* [tw]) AND (DNA [tw]))) AND (Screening [tw] OR screen* OR "Early Detection of Cancer"[Mesh])
Contexte	Sources : <i>Pubmed</i> + <i>Scopus</i> ; Période : jusqu'à 07/2021
Thème : Performances diagnostiques longitudinales	((Uterine Cervical Neoplasms [MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia [MeSH Terms] OR Cervical Intraepithelial Neoplasia [MeSH Terms] OR ((cervix [tw] OR cervical [tw] OR cervico* [tw]) AND (cancer* [tw] OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas* [tw] OR dysplas* [tw] OR dyskaryos* [tw] OR squamous [tw] OR CIN [tw] OR CINII* [tw] OR CIN2* [tw] OR CINIII* [tw] OR CIN3* [tw] OR SIL [tw] OR HSIL [tw] OR H-SIL [tw] OR LSIL [tw] OR L-SIL [tw] OR ASCUS [tw] OR ASCUS[tw]))) AND (papillomaviridae [MeSH:NoExp] OR alphapapillomavirus [MeSH Terms] OR "DNA, viral" [MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections [MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections [MeSH Terms] OR "Cervix Uteri/virology" [MeSH Terms] OR HPV [tw] OR RNA [tw] OR "human papillomavirus" [tw] OR papillomaviridae [tw] OR PCR OR "hybrid capture*" [tw] OR HC2 [tw] OR HCII [tw] OR "HC 2" [tw] OR "HC II" [tw] OR ((viral [tw] OR virolog* [tw]) AND (DNA [tw]))) AND (Screening [tw] OR screen* OR "Early Detection of Cancer"[Mesh])
Contexte	Sources : <i>Pubmed</i> + <i>Scopus</i> ; Période : jusqu'à 07/2021
Thème : Auto-prélèvement	#1: Cervix OR cervico* OR cervica* #2: Cancer OR carcinoma OR neoplas* OR dysplas* OR CIN[tw] OR CINII*[tw] OR CIN2*[tw] OR CINIII*[tw] OR CIN3[tw] OR SIL[tw] OR SIL OR HSIL[tw] OR H-SIL OR LSIL[tw] OR L-SIL OR OR "low grade" OR low-grade OR mild OR equivocal OR borderline. #3: #1 AND #2. #4: HPV OR "Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR "human papillomavirus" OR papillomavir* OR viral OR virus #5: self-collection OR "self collection" OR self-sampling OR self-collect* OR self-sampl* OR self OR "Self-Examination"[Mesh] #6: #4 AND #5 #7: #3 AND #6 #8: Publication Date from April 2018 to January 2019. #9: #7 AND #8

Contexte	Sources : <i>Medline + Embase</i> ; Période : 2011 – 2021
Thème : Recommandations de sociétés savantes ou d'agences HTA	Sites

de : descriptor ; de maj : descripteur majoré ; ti : title ; ab : abstract ; ! : explosion du terme générique ; if : mot clé auteur

Sites consultés

Dernière consultation : juillet 2021

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
- Expertise collective INSERM
- Institut national du cancer
- Société française de colposcopie et pathologies cervico-vaginales
- Société française de cytologie clinique
- Société française de médecine générale – SFMG
- Société française de microbiologie
- Société française de pathologie

- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agency for Care Effectiveness*
- *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*
- *Alberta Health - HTA provincial reviews*
- *Alberta Medical Association*
- *Allied Health Evidence*
- *American Cancer Society*
- *American College of Obstetricians and Gynecologists*
- *American College of Physicians – ACP*
- *American Society of Clinical Oncology – ASCO*
- *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*
- *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine*
- *BMJ Best Practice*
- *British Association for Sexual Health and HIV – BASHH*
- *British Columbia Cancer Agency*
- *British Columbia Guidelines*
- *British Society for Colposcopy and Cervical Pathology*

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*
- *Canadian Association of Pathologists*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Cancer Care Ontario – CCO*
- *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*
- *Centre for Reviews and Dissemination*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Centre for Effective Practice*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *European Society for Medical Oncology- ESMO*
- *Guidelines International Network – GIN*
- *Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*
- *Health Technology Wales*
- *Infectious Diseases Society of America – IDSA*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*
- *Institute for Clinical and Economic Review – ICER*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences*
- *Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI*
- *Institute for Health Economics Alberta*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*
- *International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section*
- *McGill University Health Centre / Technology Assessment Unit*
- *Medical Services Advisory Committee – MSAC*
- *National Comprehensive Cancer Network – NCCN*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Health Services Evidence*
- *National Health Services Innovation Observatory*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*
- *New Zealand Guidelines Group – NZGG*
- *New Zealand Sexual Health Society*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*
- *Public Health Agency of Canada*
- *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*
- *Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie*
- *Scottish Health Technologies Group*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*

- *Singapore Ministry of Health*
- *Société des obstétriciens et gynécologues du Canada*
- *Tripdatabase*
- *UK NSC recommendation on Cervical Cancer screening in women*
- *U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program*
- *Washington Health Care Authority*
- *World Health Organization – WHO*

Annexe 3. Grille QUADAS 2 (10)

	Item	Variable name	Explanation
Patient selection	P1	Enrolment	Was enrolment consecutive or random, then Y
	P2	Exclusions	The exclusion criteria did not make the pop unrepresentative? If so, then Y
Index & comparator tests	T1	Testcutoff	Was the testcutoff for HPV testing clear on both clinicien & self-samples? If so, then Y
	T2	Tests blinded	Were the test results on clinicien & self samples blinded to each other? If so, the Y. If results are generated by the machine, Y can be reasonably assumed
Reference test	R1	Reference	Was there a valid reference standard? If colpo followed by biopsy yes. Normal satisfactory colpo without biopsy can be accepted as acceptable for <CIN2.
	R2	Reference blinded	Was colpo/histo blinded to the test results on clin/self samples? If so, then Y
	R3	Incorp	Results of the test were not included in the definition of the reference result. If so, then Y
Flow & timing	F1	delay reference test	Was the delay between test & retest sufficiently short to consider the ref test as reflecting the true disease status at the date of testing on clin/self samples? If so, then Y.
	F2	participation verification	Were all women submitted to the ref test? If not was a random fraction of test- women used for verification bias correction? If so, the Y
	F3	differences verification	Was the reference standard the same for clinicien & self-sample results. If so, then Y
	F4	withdrawals explained	Were withdrawals explained? If so, then Y
	F5	uninterpret tests reported	Uninterpretable/invalid test results were reported. If so, then Y
	F6	uninterpret ref reported	Uninterpretable/invalid colposcopy/histology results were reported. If so, then Y

Legend : **Y** : Yes (=low risk of bias) / **U** : Unclear (= moderate risk of bias) / **N** : No (= high risk of bias).

Annexe 4. Analyse de la qualité des études diagnostiques selon la grille QUADAS 2

Les études dont la qualité a été évaluée à l'aide de la grille QUADAS 2 correspondent aux parties 3 et 5 du rapport (voir détails pages 30 et 46).

Pour rappel, la qualité de l'étude de Heideman *et al.* est garantie par desing (Meijer protocole).

	Patient selection		Index & comparator tests		Reference test			Flow & timing						Concerns of applicability		
Author, year	P1	P2	T1	T2	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Patient selection	Test	Reference test
Hovland, 2010	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderate	Low	Low
Wu, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Low	Low	Moderate
Coquillard, 2011	U	U	U	U	Y	Y	Y	U	U	U	U	U	U	Moderate	Moderate	Low
Monsonogo, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Moderate	Low
Ratnam, 2011	N	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	U	U	Y	Low	Low	Moderate
Cuzick, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	U	Low	Low	Moderate
Nieves, 2013	Y	Y	U	Y	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Moderate
Iftner, 2015	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Moderate	Moderate
Cook, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Low

	Patient selection		Index & comparator tests		Reference test			Flow & timing						Concerns of applicability		
Author, year	P1	P2	T1	T2	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Patient selection	Test	Reference test
Nieves, 2013	Y	Y	U	Y	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Moderate
Chernesky, 2014	U	N	Y	U	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Moderate	Low	Low
Senkomago, 2016	N	N	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	U	N	High	Low	Low
Asciutto, 2018	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Low
Senkomago, 2018	U	Y	U	U	Y	U	Y	U	N	Y	N	U	U	Moderate	Moderate	Low

Annexe 5. Grille ROBINS-I (11)

Items	Domain	Explanation
	Pre-intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessment of randomised trials
1	Bias due to confounding	Baseline confounding occurs when one or more prognostic variables (factors that predict the outcome of interest) also predicts the intervention received at baseline. ROBINS-I can also address time-varying confounding, which occurs when individuals switch between the interventions being compared and when post-baseline prognostic factors affect the intervention received after baseline.
2	Bias in selection of participants into the study	When exclusion of some eligible participants, or the initial follow-up time of some participants, or some outcome events is related to both intervention and outcome, there will be an association between interventions and outcome even if the effects of the interventions are identical. This form of selection bias is distinct from confounding – A specific example is bias due to the inclusion prevalent users, rather than new users, of an intervention.
	At intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessment of randomised trials
3	Bias in classification of interventions	Bias introduced by either differential or non-differential misclassification of intervention status. Non-differential misclassification unrelated to the outcome and will usually bias the estimated effect of intervention towards the null. Differential misclassification occurs when misclassification of intervention status is related to the outcome or the risk of the outcome, and is likely to lead to bias.
	Post-intervention	Risk of bias assessment has substantial overlap with assessments of randomised trials
4	Bias due to deviations from intended interventions	Bias that arises when there are systematic differences between experimental intervention and comparator groups in the care provided, which represent a deviation from the intended intervention(s). Assessment of bias in this domain will depend on the type of effect of interest (either the effect of assignment to intervention or the effect of starting and adhering to intervention).
5	Bias due to missing data	Bias that arises when later follow-up is missing for individuals initially included and followed (such as differential loss to follow-up that is affected by prognostic factors); bias due to exclusion of individuals with missing information about intervention status or other variables such as confounders.
6	Bias in measurement of outcomes	Bias introduced by either differential or non-differential errors in measurement of outcome data. Such bias can arise when outcome assessors are aware of intervention status, if different methods are used to assess outcomes in different intervention groups, or if measurement errors are related to intervention status or effects.
7	Bias in selection of the reported result	Selective reporting of results in a way that depends on the findings and prevents the estimate from being included in a meta-analysis (or other synthesis).

Annexe 6. Analyse de la qualité des études longitudinales selon la grille ROBINS-I

Les études dont la qualité a été évaluée à l'aide de la grille ROBINS-I correspondent à la partie 4 du rapport (voir détails pages 37).

	At enrolment		At testing	During follow-up			
Study reference	1	2	3	4	5	6	7
Cook, JVC 2018*	L	L	L	M	M	L	N
Forslung, UC 2018	L	M	L	L	L	H	H
Iftner, JCM 2019	L	M	L	M	M	M	M
Zorzi, UC 2019	H	L	L	H	M	N	N

* Cook, 2018=1er report à 4 ans de suivi; 2nd report à 10 ans de suivi publié par Strang et al. en 2021.

L (green): low risk; M (yellow): moderate risk; H (red): high risk.

1	Differential testing
	3 studies had both tests, except Zor19
2	Selection at enrollment
	Non-representative selection is higher in opportunistic screening (Ifn19) but probaly this does not influence RDR
3	Misclassification of intervention status (here testing)
	No risk of misclassification of tests
4	Bias due to deviations from intended interventions
	Deviations from recomended screening cannot be excluded in opportunistic screening (Ifn19)
	Only DNA results determined follow-up in Co018
	Differential quality of follow-up in separated cohorts (Zor19) cannot be excluded
5	Bias due to missing data
	At least moderate risk in opportunistic non-monitored screening (Ifn19)
	Adherence to 2 nd round screening was incomplete in screening studies
6	Measurment of outcome
	No comprehensive pathology registry in Ifn19
	Strange higher sensitivity for specimens > 4Y in For18
7	Selective/correct reporting
	Estimation of risk CIN3+ extremely low in For18
	Incomplete registration of CIN3+ possible in Ifn19

Annexe 7. Questionnaire GT

Questionnaire et ordre du jour du groupe de travail

« Détection de l'ARN de papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin »

Septembre 2021

L'objectif de ce document – confidentiel – est d'informer à l'avance les membres du groupe de travail de la liste des thèmes et des questions qui seront abordés lors de la réunion du groupe de travail du 28 septembre 2021.

Afin de préparer au mieux la réunion, merci de nous faire parvenir vos remarques et réponses avant la réunion au plus tard le 24 septembre 2020.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos suggestions et commentaires sur la base de votre expérience et de la littérature scientifique de meilleur niveau de preuve disponible.

Vos suggestions et commentaires recueillis lors de la réunion du 28 septembre 2021 seront reproduits après la réunion de travail dans un compte-rendu écrit qu'il vous sera demandé de valider. Ce compte-rendu sera intégré dans le rapport d'évaluation de la HAS et donc rendu public lors de la publication de ce rapport. Jusqu'à cette échéance, le rapport d'évaluation qui vous est transmis dans sa version provisoire, les questions qui vous sont posées, la teneur des débats de la réunion puis son compte-rendu demeurent par conséquent strictement confidentiels jusqu'à cette publication.

ELEMENTS CONTEXTUELS

Pratiques médicales actuelles en France en matière de dépistage primaire du cancer du col utérin

Cette partie du questionnaire vise à décrire les pratiques professionnelles en France.

Q1 D'après votre expérience professionnelle, quel est l'usage des tests HPV en France ? (tests réalisés après un « prélèvement clinicien », ADN et ARN)

Pour rappel, la HAS recommande depuis 2019 que le test HPV à ADN remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU chez les femmes âgées de 30 à 65 ans.

A priori, seul le test HPV à ARN *APTIMA*, commercialisé par le fabricant HOLOGIC, est utilisé en France d'après les données fournies par l'ANSM.

Q2 D'après votre expérience professionnelle, quel est l'usage des auto-prélèvements (APV) en France ? (ADN et ARN)

Pour rappel, d'après les recommandations de la HAS de 2019, la détection de l'ADN de HPV sur APV est uniquement indiquée chez les femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.

Recommandations européennes et internationales sur le dépistage primaire du cancer du col utérin

Au niveau international, les recommandations identifiées jusqu'à présent par la HAS, et qui font la distinction entre les types de tests HPV à ADN et à ARN, comme celles de la WHO et de l'IARC, retiennent l'utilisation du test HPV uniquement à **ADN** pour le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans (voir page 26 du rapport).

Q3 Avez-vous connaissance d'autres recommandations que celles identifiées dans le rapport d'évaluation et distinguant les tests HPV à ARN de ceux à ADN ? (voir partie 2 du rapport d'évaluation).

En particulier, le NHS en Angleterre aurait récemment, *via* un appel d'offres, sélectionné le seul test HPV à ARN *APTIMA* pour le dépistage primaire de sa population. Avez-vous connaissance de recommandations qui auraient justifié cette politique de dépistage du NHS ?

ELEMENTS TECHNIQUES

Caractéristiques des tests HPV à ARN, comparativement à celles des tests HPV à ADN

Les tests HPV peuvent être caractérisés par leurs formats de détection, la nature de la cible recherchée et les méthodes de détection/amplification/révélation.

Q4 Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 12 du rapport d'évaluation ?

Cette section détaille les formats de détection, la nature de la cible recherchée et les méthodes de détection/amplification/révélation des tests HPV.

Q5 Certains tests HPV, à ADN ou à ARN, ne présentent pas de contrôle cellulaire interne. Quel impact selon vous de cette absence de contrôle cellulaire sur la fiabilité des résultats issus de ces tests HPV ?

En particulier, les tableaux 10a et 10b de la section 3.1 du rapport d'évaluation (page 29) détaillent les caractéristiques des tests HPV à ARN et ADN identifiés dans la littérature incluse pour cette évaluation.

Q6 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur les caractéristiques des tests HPV à ARN, comparativement à celles des tests HPV à ADN ?

Milieus de transport et de conservation des tests HPV à ARN, comparativement aux tests HPV à ADN

Une fois le prélèvement cervical réalisé, plusieurs paramètres sont à optimiser afin de garantir la fiabilité du résultat du test HPV réalisé sur ce prélèvement ; en particulier : le type de milieu de transport/conservation, la température de conservation, la durée de conservation.

Cette partie du questionnaire distingue les types de prélèvements sur lesquels sont réalisés les tests HPV : prélèvement clinicien ou auto-prélèvement (APV). Vous trouverez ainsi des questions distinctes selon le type de prélèvement considéré.

Q7 Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 13 du rapport d'évaluation ?

Cette section présente les milieux de transport et de conservation des tests HPV réalisés sur **prélèvement clinicien**.

Q8 | Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 14-15 du rapport d'évaluation ?

Cette section présente les milieux de transport et conservation des tests HPV réalisés sur APV.

Q9 | Au-delà de la différence entre la détection de l'ARN et ADN de HPV, avez-vous des recommandations spécifiques à faire concernant la réalisation technique du test HPV à ARN ? (phase pré-analytique, analytique et post-analytique)

Performances diagnostiques des tests HPV à ARN, comparativement à celles des tests HPV à ADN

Q10 | Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques transversales des tests HPV à ARN réalisée dans la partie 3 du rapport d'évaluation (page 29) ?

Q11 | Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques longitudinales des tests HPV à ARN réalisée dans la partie 4 du rapport d'évaluation (page 36) ?

Q12 | Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques des tests HPV à ARN selon le type de prélèvement sur lequel ils sont réalisés : APV ou prélèvement clinicien, dans la partie 5 du rapport d'évaluation (page 46) ?

Q13 | D'après votre expérience professionnelle, comment appréciez-vous les résultats des performances diagnostiques du test HPV à ARN mis en évidence dans ce rapport d'évaluation ?

Conclusion sur l'intérêt médical des tests HPV à ARN, comparativement aux tests HPV à ADN

Cette partie du questionnaire distingue les types de prélèvements sur lesquels sont réalisés les tests HPV : prélèvement clinicien ou auto-prélèvement (APV). Vous trouverez ainsi des questions distinctes selon le type de prélèvement considéré.

- Q14** | **Au total, quel est pour vous l'intérêt pour une femme d'être dépistée par un test HPV à ARN *versus* tests HPV à ADN lorsque celui-ci est réalisé sur prélèvement clinicien ? (les aspects organisationnels étant traités dans les questions suivantes)**
- Q15** | **Au total, quel est pour vous l'intérêt pour une femme d'être dépistée par un test HPV à ARN *versus* tests HPV à ADN lorsque celui-ci est réalisé sur APV ? (les aspects organisationnels étant traités dans les questions suivantes)**
- Q16** | **Auriez-vous d'autres commentaires à faire sur l'intérêt médical des tests HPV à ARN, comparativement aux tests HPV à ADN ?**

ELEMENTS ORGANISATIONNELS

Impact des tests HPV à ARN sur l'organisation du dépistage primaire du cancer du col utérin

Cette partie du questionnaire distingue les types de prélèvements sur lesquels sont réalisés les tests HPV : prélèvement clinicien ou auto-prélèvement (APV). Vous trouverez ainsi des questions distinctes selon le type de prélèvement considéré.

- Q16** | **Les tests HPV à ARN réalisés sur prélèvement clinicien présentent ils des exigences techniques ou logistiques spécifiques, comparé aux tests HPV à ADN ? (prélèvement, matériel, temps médical/technicien dédié, durée d'analyse du prélèvement etc..)**
- Q18** | **Les tests HPV à ARN réalisés sur APV présentent ils des exigences techniques ou logistiques supplémentaires, comparé aux tests HPV à ADN réalisés sur APV ? (prélèvement, matériel, temps médical/technicien dédié, durée d'analyse du prélèvement, triage etc..)**
- Q19** | **Quel pourrait être l'éventuel impact organisationnel d'une introduction des tests HPV à ARN en France ? (consommation de ressources, automatisation, mutualisations possibles etc..)**
- Q20** | **En conclusion, comment résumeriez-vous l'impact organisationnel des tests HPV à ARN *versus* ADN sur le système de santé (principales conséquences positives et négatives) ?**

Q21 | Avez-vous d'autres remarques à formuler sur ce sujet ?

REMARQUES LIBRES

Q22 | Avez-vous des commentaires notamment sur la clarté, lisibilité, erreurs, omissions de la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Q23 | Avez-vous d'autres commentaires à faire sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Annexe 8. Compte-rendu de la réunion du groupe de travail

COMPTE-RENDU

Type de réunion : Groupe de travail

Titre : Détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Date : 28 septembre 2021

Participants :

- Dr Pierre Alemany, anatomo-pathologiste, Cabinet Ouest Pathologie, Brest ;
- Dr Béatrix Cochand-Priollet, anatomo-pathologiste, Hôpital Cochin, Paris ;
- Dr Jean-François Perotto, biologiste médical, LBMMS BIOLYSS, Bellac ;
- Estelle Poignet, sage-femme, maison médicale, Rosières en Santerre ;
- Dr Jacques Rimailho, gynécologue, Hôpital de Rangueil, Toulouse ;
- Pr Yannick Ruelle, médecin généraliste, Centre municipal de santé universitaire Sainte-Marguerite, Pantin ;
- Dr David Veyer, biologiste médical, Hôpital Européen George Pompidou, Paris.

Participants pour la HAS :

- Dr Denis-Jean David, adjoint au chef de service
- Dr Marie Simon, cheffe de projet

A noter que le Dr Hélène Piclet, gynécologue, n'a pas pu être présente lors de la réunion du groupe de travail.

Objectif

L'objectif de la réunion était de recueillir au sein d'un groupe de travail, la position d'experts individuels des différentes spécialités et professions de santé impliquées dans la détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin, sur les points suivants :

- apprécier l'intérêt médical de la détection de l'ARN de HPV dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin, comparativement à celui de la détection de l'ADN de HPV ;
- évaluer l'impact d'une éventuelle généralisation des tests HPV à ARN sur le système de santé et identifier les conditions optimales de réalisation de ces tests.

Les membres du GT étaient également invités le cas échéant à commenter et à compléter, à la lumière des données de la littérature, la version provisoire du rapport d'évaluation réalisé par la HAS, version envoyée en amont de la réunion aux membres du GT.

Compte-rendu des échanges du groupe de travail

Préambule de la HAS

Après une brève présentation de la méthode d'évaluation des technologies de santé et du rôle des experts du GT, les objectifs de l'évaluation ont été rappelés aux experts.

Il est également précisé aux experts que cette évaluation fait suite aux recommandations de santé publique sur le dépistage du cancer du col publiées par la HAS en 2019¹.

ELEMENTS CONTEXTUELS

Pratiques médicales actuelles

➔ D'après votre expérience professionnelle, quel est l'usage des tests HPV en France ? (tests réalisés après un « prélèvement clinicien », ADN et ARN)

Pour rappel, la HAS recommande depuis 2019 que le test HPV à ADN remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU chez les femmes âgées de 30 à 65 ans.

A priori, seul le test HPV à ARN APTIMA, commercialisé par le fabricant HOLOGIC, est utilisé en France d'après les données fournies par l'ANSM.

Sur la base de leur expérience, les membres du GT indiquent que les tests HPV à ADN avec amplification par PCR sont majoritairement utilisés en France. Le test historique *Hybrid Capture 2 (HC2)* n'est lui plus utilisé.

Le test HPV à ADN est bien implanté et accepté en France. Un effort de pédagogie et d'information à destination des cliniciens « préleveurs » reste nécessaire pour rappeler les recommandations (indiquant le test HPV à ADN et non plus la cytologie en première intention), ainsi que pour une bonne interprétation des résultats de ces tests HPV à ADN (en cas de HPV à bas risque notamment). Selon l'expérience d'anatomo-cytopathologiste exerçant en libéral, le ratio tests HPV ADN/cytologie réalisés serait d'environ 70/30 %.

Les membres du GT nous indiquent que le recueil de données permettant de suivre le déploiement de ces tests HPV à ADN au niveau régional, coordonné par les Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC), n'est pas encore en place, et que la mise en place du dépistage organisé par test HPV à ADN n'est pas encore aboutie.

De rares petites structures libérales utilisent les tests HPV à ARN APTIMA mais cela est très marginal. Il est précisé que les appareils du fabricant HOLOGIC sont déployés sur des petits laboratoires, du fait de leur capacité de traitement limitée, et deviennent minoritaires en France.

➔ D'après votre expérience professionnelle, quel est l'usage des auto-prélèvements (APV) en France ? (ADN et ARN)

Pour rappel, d'après les recommandations de la HAS de 2019, la détection de l'ADN de HPV sur APV est uniquement indiquée chez les femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.

Les membres du GT indiquent que l'APV étant recommandé uniquement dans le cadre du programme national de dépistage organisé pour les femmes insuffisamment dépistées ou non dépistées, ils n'ont pas de retour d'expérience car il n'y a pas eu de campagne spécifique menée.

¹ 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 de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

Pour certains, l'intérêt des APV est limité car la patiente doit être reconvoquée en cas de test HPV à ADN positif pour réaliser un test de triage par cytologie réflexe, avec un risque de perte de vue des patientes à cette seconde étape. Pour d'autres, cela permet tout de même de ne reconvoquer que les femmes avec un test positif et améliorer la couverture du dépistage chez les femmes ciblées. Il est rappelé l'importance de l'examen gynécologique accompagnant la réalisation du test de dépistage, et donc la nécessité de ne réserver l'APV qu'aux femmes éloignées du dépistage.

La place des APV dans la stratégie de dépistage du cancer du col utérin serait en cours de réévaluation par l'INCa. La HAS indique avoir identifié les résultats d'un essai randomisé de 2016 financé par l'INCa, visant à estimer l'efficacité et le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage : « sans intervention » ; « relance » pour frottis cervico-utérin réalisé par un clinicien ; « auto-prélèvement » avec envoi d'un kit d'APV à renvoyer au laboratoire par la patiente². Les auteurs concluaient que cette méthode innovante de l'APV était efficace et coût-efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus parmi des femmes non dépistées. À noter que cette étude ne s'intéressait pas aux performances diagnostiques des tests HPV selon le type de prélèvement (APV *versus* clinicien) et portait uniquement sur un test HPV à ADN. La HAS n'a pas identifié d'autres études de l'INCa sur le sujet.

Recommandations européennes et internationales

Au niveau international, les recommandations identifiées jusqu'à présent par la HAS, et qui font la distinction entre les types de tests HPV à ADN et à ARN, comme celles de la WHO et de l'IARC, retiennent l'utilisation du test HPV uniquement à ADN pour le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans.

➔ **Avez-vous connaissance d'autres recommandations que celles identifiées dans le rapport d'évaluation et distinguant les tests HPV à ARN de ceux à ADN ? (voir partie 2 du rapport d'évaluation).**

Les membres du GT n'ont pas connaissance de recommandations additionnelles sur les tests HPV à ARN au niveau européen ou international.

Le débat porte ensuite sur la situation au Royaume-Uni où récemment, via un appel d'offres, aurait été sélectionné le seul test HPV à ARN d'HOLOGIC (APTIMA) pour le dépistage primaire du cancer du col utérin de sa population. La HAS indique ne pas avoir identifié d'éléments probants qui auraient pu justifier ce choix du NHS³. Les membres du GT n'ont pas connaissance de cette décision britannique dont ils sont par ailleurs étonnés.

Les membres du GT mentionnent les éléments suivants :

- la [communication du NHS](#) sur son site Internet, classant le test APTIMA comme acceptable pour le dépistage du cancer du col utérin au même titre que les tests HPV à ADN ;

² 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 Epidemiol Hebdo 2017;(2-3):59-65.

³ Le NHS, *National Health Service*, est le système de la santé publique du Royaume-Uni.

- deux études médico-économiques, anglaise⁴ et canadienne⁵, de Weston *et al.* qui s'intéressent aux nombres de tests, cytologies et colposcopies réalisées et coûts associés en fonction de la stratégie de dépistage retenue : test HPV à ADN *versus* test HPV à ARN. Ces études sont réalisées sur des données simulées ; la HAS précise que ce type de protocole ne fait pas partie des critères d'inclusion retenus pour cette évaluation compte tenu de leur faible niveau de preuve.

Les membres du GT indiquent revenir vers la HAS ultérieurement en cas d'information qui pourraient éclairer la stratégie de dépistage mise en place par le NHS.

ELEMENTS TECHNIQUES

Caractéristiques des tests HPV à ARN

- ➔ **Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 12 du rapport d'évaluation ?**

Formats de détection, nature de la cible recherchée et méthodes de détection/amplification/ révélation.

Les membre du GT n'ont pas fait de commentaires sur cette partie.

- ➔ **Certains tests HPV, à ADN ou à ARN, ne présentent pas de contrôle cellulaire interne. Quel impact selon vous de cette absence de contrôle cellulaire sur la fiabilité des résultats issus de ces tests HPV ?**

La majorité des membres du GT relève l'absence de contrôle cellulaire du test HPV à ADN *Hybrid Capture 2 (HC2)*, souvent pris comme comparateur dans les études scientifiques analysées, ainsi que l'absence de contrôle cellulaire du test HPV à ARN *APTIMA*. Cette absence de contrôle majeure en effet le risque de faux-négatifs par cellularité insuffisante du prélèvement et ne permet pas une interprétation "sécurisée" du résultat du test HPV.

Sur la base de leur expérience, les anatomo-cytopathologistes indiquent cependant que, parmi les prélèvements analysés, le pourcentage d'absence de cellularité est marginal sur les prélèvements réalisés par un clinicien, et que la qualité du prélèvement s'est améliorée depuis la mise en place du transport en milieu liquide. Il est néanmoins rappelé qu'en cas de test HPV à ADN négatif, la femme n'est reconvoquée que cinq ans plus tard ; ce délai étant non négligeable, il est alors important de limiter au maximum les faux-négatifs.

Il est aussi signalé que, dans de rares cas, le témoin cellulaire peut indiquer une cellularité insuffisante malgré la présence de cellules au sein du prélèvement ; ceci pourrait être dû à la présence d'inhibiteur de PCR en cas de prélèvement traumatique.

⁴ Weston G, Dombrowski C, Harvey MJ, Ifner T, Kyrgiou M, Founta C, *et al.* Use of the Aptima mRNA high-risk human papilloma-virus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open*. 2020 Mar 8;10(3):e031303.

⁵ Weston G, Dombrowski C, Steben M, Popadiuk C, Bentley J, Adams EJ. A health economic model to estimate the costs and benefits of an mRNA vs DNA high-risk HPV assay in a hypothetical HPV primary screening algorithm in Ontario, Canada *Prev Med Rep*. 2021 Jun 10;23:101448.

Par ailleurs, les membres du GT insistent sur la nécessité majorée du contrôle cellulaire en cas de test réalisé sur APV.

➔ **Avez-vous d'autres commentaires à faire sur les caractéristiques des tests HPV à ARN, comparativement à celles des tests HPV à ADN ?**

Les membres du GT indiquent que le rapport provisoire qui leur a été transmis semble complet au regard de leur expérience et de la littérature existante dont ils ont connaissance.

Milieus de transport et de conservation des tests HPV à ARN

➔ **Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 13 du rapport d'évaluation ?**

*Cette section présente les milieux de transport et de conservation des tests HPV réalisés sur **prélèvement clinicien**.*

Les membres du GT n'ont pas fait de commentaires sur cette partie.

➔ **Avez-vous des compléments d'information à apporter sur les éléments contextuels présentés à la page 14-15 du rapport d'évaluation ?**

*Cette section présente les milieux de transport et de conservation des tests HPV réalisés sur **APV**.*

Un membre du GT rappelle les informations figurant sur le [site](#) du Centre national de référence papillomavirus (CNRP) pour les APV : « Seuls les tests basés sur une amplification de cible (PCR) présentent des performances cliniques validées pour le dépistage du cancer du col de l'utérus dans le cadre d'un auto-prélèvement. »

Certains membres du GT alertent sur les délais d'acheminement des APV jusqu'au laboratoire d'analyse : un seuil fixé à 30 jours pourrait être limite (retard, perte temporaire, retard technique sur le laboratoire) ; et recommanderaient un délai de conservation plus long de l'ordre de 45 à 60 jours pour les APV. Ce point de vigilance est nuancé par d'autres, rappelant que les patientes réclament en général les résultats de leur test avant 45 jours et que dans la majorité des cas, les résultats sont fournis aux patientes dans la semaine qui suit l'APV.

➔ **Au-delà de la différence entre la détection de l'ARN et ADN de HPV, avez-vous des recommandations spécifiques à faire concernant la réalisation technique du test HPV à ARN ? (phase pré-analytique, analytique et post-analytique)**

Les membres du GT rappellent la distinction entre les virus à ARN et les virus à ADN pour lesquels l'ARNm est détecté. L'ARNm est en effet plus fragile que l'ARN génomique et la **durée de conservation** du prélèvement est un élément important à prendre en compte pour garantir la fiabilité des résultats des tests HPV. Les membres du GT n'ont cependant pas connaissance d'études quantitatives s'intéressant à la variation de la qualité du prélèvement ARNm en fonction des durées de conservation.

Au-delà de la durée de conservation, il est rappelé l'importance des **conditions de conservation** des APV chez les femmes avant envoi du prélèvement au laboratoire. Il pourrait être pertinent d'étudier cette question afin de formuler des recommandations à destination des patientes.

Certains membres du GT souhaiteraient que la problématique du transport des APV réalisés à domicile soit davantage abordé dans le rapport HAS. La HAS indique que la position des experts, et les points de vigilances soulevés quant au transport des APV, seront intégrés au rapport d'évaluation final.

Performances diagnostiques des tests HPV à ARN

→ Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques transversales des tests HPV à ARN réalisée dans la partie 3 du rapport d'évaluation (page 29) ?

L'ensemble des membres du GT est en accord avec la conclusion proposée par la HAS, à savoir que les performances diagnostiques transversales des tests HPV à ARN ne sont pas différentes de celles des tests HPV ADN, en particulier pour le test *APTIMA* pour lequel les données sont suffisantes.

La limite du comparateur utilisé dans les publications est à nouveau soulevée : *HC2*, test HPV à ADN ancien, avec détection par amplification de signal, très peu utilisé aujourd'hui car moins performant que d'autres tests HPV à ADN plus récents, avec détection par PCR.

Un biologiste médical rapporte son expérience passée après usage du test HPV à ARN *APTIMA* comme test de triage de la cytologie ASC-US : il n'aurait pas détecté de différence en matière de sensibilité et de spécificité entre ce test et ceux à ADN.

→ Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques longitudinales des tests HPV à ARN réalisée dans la partie 4 du rapport d'évaluation (page 36) ?

Pour la plupart des membres du GT, il semble effectivement difficile de se prononcer sur la différence des performances longitudinales entre les deux tests, compte tenu de la faible quantité et qualité des études disponibles.

Une précision est demandée sur l'interprétation de la figure 5 du rapport provisoire d'évaluation. La figure 5 représente les courbes d'incidences cumulées de CIN3+ après un test HPV à ARN négatif (ligne continue violette) ou après un test HPV à ADN négatif (ligne pointillée rouge), pour l'essai GAST (étude de Ifner *et al.*, 2017) à gauche. On voit sur ce graphique que l'incidence cumulée de CIN3+ est plus importante après un test HPV à ARN qu'après un test HPV à ADN. La HAS indique que la figure 5 doit être interprétée au regard des autres analyses statistiques réalisées, en particulier le tableau 15, qui présente les *detection rate ratio* (DRR) et la figure 6 illustrant les résultats des analyses poolées.

La HAS rappelle aux membres du GT que le DRR est calculé au cours d'un second dépistage chez une population de femmes ayant eu un test HPV négatif à la *baseline* (ARN ou ADN), tel que :

- numérateur : taux de détection cumulé de CIN3+ parmi les femmes ayant eu un test HPV à ARN négatif à *baseline* ;
- dénominateur : taux de détection cumulé de CIN3+ parmi les femmes ayant eu un test HPV à ADN négatif à *baseline*.

Si le DRR n'est pas significativement >1 , cela indique que le test HPV à ARN n'est pas responsable de davantage de faux-négatifs que le test HPV à ADN, et donc que le dépistage par test HPV à ARN est aussi protecteur que le dépistage par test HPV à ADN.

Pour l'essai GAST (étude de Ifner *et al.*, 2017), le DRR était supérieur à 1 à cinq ans de suivi : 3,27 (IC95 % 1,04-10,28), ainsi qu'à six ans de suivi : 1,43 (IC95 % 0,80-2,56). Ainsi, l'étude de Ifner est la seule qui indique qu'on aurait plus de faux-négatifs à long terme après un test HPV à ARN qu'avec un test à ADN. Les données des autres études incluses donnent des DRR <1 .

Enfin, l'analyse poolée des DRR donne à cinq ans et à six ans de suivi un DRR global non-significativement supérieur à 1 (respectivement 1,61 et 1,26 avec un IC95 % comprenant la valeur 1). Les données dans leur ensemble semblent ainsi indiquer une protection longitudinale non différente des tests HPV à ARN comparée à celle des tests HPV à ADN bien que ces résultats soient issus d'un nombre d'études limité et de qualité non optimale.

Un membre du GT cite l'étude de Reid *et al.* qui n'est pas analysée dans le rapport d'évaluation⁶. La HAS indique ne pas avoir retenue cette étude car la population d'étude était sélectionnée sur le résultat de la cytologie (négative ou ASC-US), et donc non représentative d'une population de dépistage, ce qui ne correspond pas aux critères d'inclusions définis par la HAS pour cette évaluation.

➔ **Avez-vous des commentaires à faire sur les résultats de l'évaluation des performances diagnostiques des tests HPV à ARN selon le type de prélèvement sur lequel ils sont réalisés : APV ou prélèvement clinicien, dans la partie 5 du rapport d'évaluation (page 46) ?**

L'ensemble des membres du GT est en accord avec la conclusion proposée par la HAS, à savoir que le test HPV à ARN réalisé sur APV ne présente pas les performances diagnostiques suffisantes (sensibilité moindre par rapport à un prélèvement clinicien) pour pouvoir être recommandé dans le cadre d'un dépistage primaire organisé. Les performances diagnostiques de ces tests HPV à ARN sont par ailleurs moins bonnes sur APV que celles des tests HPV à ADN. De plus, l'absence de contrôle cellulaire majeure le risque de biais des résultats des tests HPV à ARN réalisés sur ce type de prélèvement, moins fiables qu'un prélèvement clinicien (voir ci-dessus).

➔ **D'après votre expérience professionnelle, comment appréciez-vous globalement les résultats des performances diagnostiques du test HPV à ARN mis en évidence dans ce rapport d'évaluation, et in fine leur utilité médicale dans le cadre du dépistage défini par la HAS en 2019, parallèlement aux tests HPV à ADN ?**

Les membres du GT sont partagés quant à leur appréciation de cette utilité en population générale (c'est-à-dire hors APV).

Pour certains, le peu de différence de leurs performances diagnostiques avec celles des tests ADN ne nécessite pas, selon eux, de modifier les recommandations actuelles de dépistage. Les difficultés d'appropriation et de mise en œuvre des précédentes recommandations HAS leur semble plaider en défaveur de l'introduction d'un nouveau test dont l'intérêt n'est pas majeur pour les patientes. Par ailleurs, ils estiment que les données ne sont pas suffisantes pour conclure avec certitude sur les performances diagnostiques longitudinales des tests HPV à ARN.

⁶ Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, *et al.* Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):473-83.

Pour d'autres membres du GT, les performances diagnostiques des tests HPV à ARN sont acceptables, l'introduction de ce test ne gênera pas l'appropriation des recommandations (le frein se situant au niveau de l'information des cliniciens), et ces tests devraient être un outil de dépistage supplémentaire parmi les autres existants, à savoir les tests HPV à ADN.

Un membre du GT précise qu'un tel niveau d'exigence et de réflexion en matière de performances diagnostiques n'a pas été requis pour la prise en charge par l'Assurance maladie des nouveaux tests HPV à ADN récemment mis sur le marché.

Par ailleurs, certains membres du GT indiquent que l'arrivée d'un nouveau concurrent sur le marché (à savoir le test *APTIMA* d'*HOLOGIC*) aurait pour impact une baisse des prix des tests HPV. Une mise en concurrence des fournisseurs est perçue comme bénéfique pour l'ensemble des acteurs impliqués dans le dépistage du cancer du col utérin.

L'ensemble des membres du GT s'accorde sur le fait que l'absence de contrôle cellulaire est susceptible de perturber les résultats de l'analyse des tests et devrait être une condition de réalisation à rendre obligatoire pour l'usage des tests HPV ARN. Ils indiquent par ailleurs, qu'il n'est pas possible d'introduire un contrôle cellulaire *a posteriori*, le système d'analyse en laboratoire étant fermé, ce contrôle devrait être ajouté par les fabricants de tests.

Il est par ailleurs rappelé que la conclusion de ce rapport HAS sur la détection de l'ARN de HPV devrait s'inscrire dans la prolongation de celle du rapport HAS de 2019 et ainsi reprendre les mêmes conditions de réalisations que celles exigées pour les tests HPV à ADN⁷.

En ce qui concerne l'APV, l'ensemble des experts est unanime pour ne pas retenir les tests HPV à ARN. En effet, leurs performances diagnostiques sont moindres que celles des tests HPV à ADN.

ELEMENTS ORGANISATIONNELS

Impact des tests HPV à ARN sur l'organisation du dépistage primaire du cancer du col utérin

➔ Les tests HPV à ARN réalisés sur prélèvement clinicien présentent-ils des exigences techniques ou logistiques spécifiques, comparé aux tests HPV à ADN ? (prélèvement, matériel, temps médical/technicien dédié, durée d'analyse du prélèvement etc..)

Pour les cliniciens (« préleveurs »), l'utilisation du test HPV à ARN semble devoir nécessiter **un transport plus rapide**, ce qui n'est pas toujours possible en pratique courante (en milieu rural, les soirs ou weekend).

Pour l'analyse du prélèvement, il n'y a pas de différence relevée selon le type de test HPV analysé.

Les membres du GT insistent sur l'importance d'avoir un **milieu de transport** des prélèvements compatible avec les tests HPV ARN et ADN⁸. D'après les données du CNRP, le test *APTIMA* peut être réalisé sur deux milieux liquides : SurePath et PreservCyt, qui sont les milieux de transport

⁷ 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 de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

⁸ Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr))

recommandés par l'INCa pour la réalisation des tests HPV et utilisés également pour les tests HPV à ADN. Le fabricant HOLOGIC du test *APTIMA* propose également un milieu sec : *APTIMA STC*, et il existe une incertitude quant à la comptabilité de ce milieu sec avec les tests à ADN.

Il est également souligné l'importance d'avoir un **milieu de transport permettant la réalisation d'une cytologie réflexe**, réalisée en cas de test HPV positif, ce qui est incertain pour le milieu sec *APTIMA STC*.

Au total, les membres du groupe insistent sur le fait que, lors de l'arrivée d'un nouveau test HPV, il convient de s'assurer que les milieux de transport et conservation du prélèvement soient compatibles avec la majorité des tests disponibles sur le marché, et que ces milieux doivent également permettre la réalisation d'une cytologie réflexe ; cela étant facilité par une bonne information de tous les acteurs (cliniciens, ACP, biologistes).

➔ **Les tests HPV à ARN réalisés sur APV présentent-ils des exigences techniques ou logistiques supplémentaires, comparé aux tests HPV à ADN réalisés sur APV ? (prélèvement, matériel, temps médical/technicien dédié, durée d'analyse du prélèvement, triage etc..)**

Pour les cliniciens, l'utilisation du test à ARN réalisé sur APV majore la contrainte posée par la **rapidité du transport** du prélèvement.

Certains experts estiment que le **milieu de transport et conservation** peut avoir un impact sur l'adhésion des femmes à l'APV : le milieu sec faciliterait selon eux l'adhésion des femmes éloignées du dépistage, car plus simple d'utilisation qu'un milieu liquide. Ce propos est nuancé par d'autres experts, considérant que l'utilisation d'un milieu sec ou liquide n'engendre pas de différence pour les patientes réalisant le test à domicile.

Pour l'analyse du prélèvement, il n'y a pas de différence selon le type de prélèvement sur lequel le test HPV à ARN est réalisé.

➔ **Quel pourrait être l'éventuel impact organisationnel d'une introduction des tests HPV à ARN en France ? (consommation de ressources, automatisation, mutualisations possibles etc..)**

L'anticipation de l'impact d'une potentielle introduction des tests HPV à ARN en France est jugée difficile, voire impossible par les experts.

Certains alertent sur une possible confusion et un risque de l'utilisation des tests HPV à ARN sur des APV, avec comme conséquence une perte de chance pour les patientes, par mésusage ou par réduction des volumes de tests HPV à ADN disponibles sur le marché. Ils considèrent que l'introduction d'un nouveau type de test HPV serait de nature à « désorganiser une organisation déjà très fragile » : les difficultés d'appropriation et de mise en œuvre des précédentes recommandations leur semble plaider en défaveur de l'introduction d'un nouveau test dont l'intérêt n'est pas majeur pour les patientes.

Une autre partie des membres du GT considère que les tests HPV à ARN devraient être introduit en parallèle des tests HPV à ADN, comme outil supplémentaire pour le dépistage primaire du cancer du col utérin. Les points de vigilance portent selon eux essentiellement sur l'absence de contrôle cellulaire du test *APTIMA*, sur la nécessité de milieux de transports compatibles entre les différents tests HPV.

Les experts rappellent qu'une attention doit être portée au maintien d'un accès conséquent aux tests HPV à ADN pour ne pas compromettre les stratégies de dépistage par APV pour les populations concernées.

L'ensemble des membres du GT insiste sur la nécessité **d'informer les acteurs**, en particulier :

- information des biologistes/ACP à destination des cliniciens : quel type de test est utilisé, quel milieu de transport adéquat etc. ;
- information des patientes des recommandations sur le dépistage du cancer du col, en particulier concernant l'APV.

Enfin, il pourrait être intéressant de connaître la position du Comité français d'accréditation (COFRAC) quant à son exigence ou pas de la présence d'un contrôle cellulaire pour les tests HPV à ARN.

REMARQUES LIBRES

Sur la forme, les membres du GT formulent les remarques suivantes :

- clarté et complétude du rapport d'évaluation ;
- proposition d'introduire un chapitre « APV » avant celui sur les tests HPV (page 12 du rapport), plutôt que d'aborder les APV dans le chapitre « Les tests HPV à ADN et à ARN ».

La HAS prendra en compte ces suggestions dans la version finale du rapport d'évaluation.

Sur le fond, les membres du GT formulent les remarques suivantes :

- proposition de développer plus largement les impacts organisationnels, car considérés comme un des principaux enjeux du dépistage ;
- souhait d'un état des lieux actualisé de l'ANSM sur la répartition respective des tests HPV à ADN (PCR, HC2 etc.), et tests HPV à ARN *APTIMA*, utilisés en France, leurs coûts et contraintes respectives. Les experts souhaiteraient savoir quel est le niveau d'équipement sur le territoire des laboratoires d'analyses pour cette technologie ? Quelle répartition des différents acteurs sur ce marché ?

La HAS répond que la position des experts, et les points de vigilances soulevés quant à l'impact organisationnel lié à une éventuelle généralisation des tests HPV à ARN, seront intégrés dans la version finale du rapport d'évaluation. Elle indique avoir pris contact avec l'ANSM afin de savoir quels tests sont disponibles sur le marché français (voir page 5 du rapport d'évaluation), mais que l'ANSM n'a *a priori* pas de données détaillées sur l'usage des tests HPV en France et l'équipement des laboratoires (LBM/ACP). Par ailleurs, l'exploitation des bases de données médico-administratives (*Health Data Hub*) avait été envisagée pour obtenir la volumétrie annuelle des tests HPV à ADN en France, mais non retenue : en effet, la prise en charge par l'Assurance maladie des tests HPV à ADN est effective depuis 2020, ce qui laisse peu de recul sur l'usage de ces tests, qui plus est pendant une année de crise sanitaire COVID-19, ne permettant pas une interprétation fiable des données qui auraient pu être recueillies depuis l'inscription de ces tests aux nomenclatures CCAM et NABM.

Annexe 9. Réponses des parties prenantes

Nom de l'organisme répondeur :

Collège de la Médecine Générale

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Le document est complet dans la mesure où le nombre d'études pertinentes sur le sujet est très limité. Cependant, il n'y a pas d'intérêt à proposer une détection de l'ARN de l'HPV dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin (ou surtout des lésions pré-cancéreuses) ; existe-t-il un intérêt économique ? scientifique ? de facilité d'utilisation ? C'est peut-être à préciser dans la justification du travail qui ne semble pas évident malgré une lecture attentive.

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Oui

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Oui tout à fait, la conclusion permet de répondre aux questions posées et à la justification du projet.

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

La conclusion de ce rapport permet d'insister sur l'organisation du dépistage du CCU qui ne fait que débiter, 2 ans après les recommandations de la HAS.

Vu les difficultés de mise en place de ce dépistage, Il faut privilégier la simplicité : utilisation des tests ADN plus étudiés que ceux à ARN, plus performants s'il s'agit d'un auto prélèvement et permettant une cytologie réflexe de façon plus certaine que pour les tests ARN vu le milieu de transport utilisé. Cela évitera les erreurs en gardant toujours les mêmes tests ADN en APV comme en prélèvement clinicien, d'autant que

le test ARN n'est pas plus performant que le test ADN sur les quelques études disponibles.

Les recommandations de qualité sont précisées ce qui est bien (par ex contrôle cellulaire à ajouter systématiquement)

Q5 **Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Faire une conclusion synthétique clairement identifiable. Il ne semble pas y avoir beaucoup d'intérêt à proposer un nouveau test de dépistage sauf s'il est plus performant en termes de sensibilité, de spécificité, d'économie ou de facilité d'utilisation. Il faut également insister sur l'importance de l'examen clinique dans le dépistage et le diagnostic des pathologies gynécologiques ; la promotion de l'APV ne doit être que marginale et le clinicien doit s'efforcer de donner une information éclairée et loyale sur l'intérêt de l'examen clinique. Le dépistage du CCU n'est qu'un aspect du suivi gynécologique.

Q6 **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Il faudra probablement proposer une version courte de ce rapport afin qu'il puisse être lu par les praticiens de premiers recours.

Réponses du Conseil national professionnel de biologie médicale

Nom de l'organisme répondeur :

CNP de Biologie Médicale

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

OUI

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

OUI

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

OUI

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Outre les critères de validation des techniques de détection du Papillomavirus requis suivants les critères de Meijer, il est important d'élargir le champ des possibles en permettant à une autre technique à qualité égale de rentrer sur le marché. Notre profession étant accréditée à 100%, la technique devra passer au tamis de la Validation De Méthode (VDM) qui tient compte entre autres d'une analyse bibliographique (sociétés savantes et recommandations HAS) d'une analyse et maîtrise des risques et d'une évaluation des performances de la méthode. L'objectif final est que le LBM puisse librement choisir une technique éprouvée sur le marché.

Q5 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Le CNP de Biologie Médicale a quelques suggestions :

Page 9 : Phrase « La correspondance entre classifications CIM et OMS est la suivante » : CIN (cervical intraepithelial neoplasia) (et non CIM)

Page 28 : Phrase « L'ASC précise que les tests HPV sont plus spécifiques que la cytologie et présentent une meilleure valeur prédictive négative » : plutôt « plus spécifiques que » ?

Q6 **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Le CNP de Biologie Médicale suggère que si la littérature devait apporter des informations supplémentaires sur la validité des tests à ARN dans le suivi longitudinal, il serait alors possible de reconsidérer les présentes recommandations afin d'autoriser les laboratoires ne pratiquant pas d'auto-prélèvement à utiliser de telles techniques.

Réponses du Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale

De: Bernard Hedon
Envoyé: vendredi 5 novembre 2021 07:02
À: HAS_SEAP_SECRETARIAT
Cc:

Objet: Re: Rappel: HAS - Consultation du CNPGO en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur « Détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin »

Bonjour, et merci pour ce rappel de réponse pour laquelle j'ai bien reçu les éléments, notamment de la part de D. Riethmuller. J. Mariani, autre expert que nous avons délégué au nom du CNP, n'a pas participé aux réunions.

Le CNP s'associe au rapport.

Très cordialement,

B. Hédon
président du CNPGO-GM

Réponses du Conseil national professionnel des pathologistes

Nom de l'organisme répondeur :

CNPath

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Le document transmis est complet

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Oui

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Oui

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Impossibilité immédiate d'utiliser le test Aptima en tant que tel, c'est-à-dire sans contrôle de cellularité, pour les structures l'utilisant aujourd'hui et donc arrêt de la recherche d'HPV au moins momentané

Q5 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Q6 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Réponses du Conseil national professionnel sages-femmes

Nom de l'organisme répondeur :

CNP- SF

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse : Oui, le document transmis est complet, pas d'aspect manquant identifié.

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : L'objectivité et la précision dans le document transmis pour l'analyse présentée étaient de mise.

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : La conclusion provisoire du document transmis est cohérente avec les données recueillies.

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse : Les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation seraient un frein aux études et à la recherche concernant les tests HPV & ARN dans le cadre des DAV.

Q5 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non, car cette version intermédiaire du rapport d'évaluation est lisible et claire.

Q6 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non. Pas d'autre commentaire.

Réponses de la Société française de microbiologie

Nom de l'organisme répondeur :

Société Française de Microbiologie (SFM)

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse : Une vision d'ensemble de l'utilisation des tests HPV sur le territoire national aurait pu compléter un document très clair et très complet par ailleurs.

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : Oui, sans aucun doute.

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : Oui, sans aucun doute.

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse : La demande de remboursement des tests HPV ARN sous conditions (contrôle cellulaire).

Q5 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non, version claire et complète.

Q6 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non

Réponses de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale

Nom de l'organisme répondeur :

Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Le document est complet.

Q2 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

L'analyse du document est précise et objective.

Q3 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 59) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

La conclusion provisoire du document est cohérente avec les données recueillies au cours de votre évaluation.

Q4 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

La possibilité d'utiliser le test de détection des HPV HR utilisant l'ARN pour le dépistage primaire sur un prélèvement fait par un clinicien.

Q5 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Q6 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ? non

Réponses du Centre national de référence des papillomavirus

Nom de l'institution :

CNRP

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Complet sur la présentation du contexte (éléments virologiques, cliniques, stratégie et enjeux du dépistage, caractéristiques des tests HPV, modalités de prélèvements et milieux de transport), la méthodologie utilisée, les résultats obtenus (incluant les graphiques), les arguments avancés, et les conclusions retenues.

Q2 Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Si les éléments avancés en page 16 (test hybrid capture 2 « n'est plus utilisé », test HPV à ADN « bien implanté et accepté », test ARN APTIMA utilisé dans « de rares petites structures libérales [...] mais cela est très marginal », appareils du fabricant HOLOGIC déployés « sur des petits laboratoires, du fait de leur capacité de traitement limités, et deviennent minoritaires en France ») reposent sur des études objectives de l'offre actuellement présente dans les laboratoires français, il conviendrait d'en préciser les sources. En particulier, le postulat que les appareils HOLOGIC ne seraient présents que dans de « petits laboratoires » et qu'ils auraient qu'une capacité de traitement « limités » semble contestable, notamment du point de vue du fournisseur, et apparaît peu pertinent par rapport à l'objectif général du document.

Q3 Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?

La conclusion est argumentée et cohérente mais qui ne peut aboutir dans l'immédiat à l'utilisation ou à la non utilisation des tests ARN actuellement commercialisés compte-tenu des réserves évoquées (contrôle cellulaire et validation des milieux de transport en particulier).

La conclusion telle que présentée introduit aussi une problématique pour les tests ADN ne possédant pas de contrôle cellulaire et qui sont actuellement utilisés. En effet, il est contre-intuitif de dire que les tests ARN peuvent être utilisés sur un prélèvement effectués par un clinicien au même titre que les tests ADN à condition

que le test ARN possède un contrôle cellulaire. Dans ce cas il n'est pas logique que les tests HPV ADN sans témoin cellulaire soient utilisables.

Q4 Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Certains laboratoires sont installés avec un automate pour la réalisation de tests ARN HPV. Ils ne seront donc pas en mesure de réaliser les tests HPV car il n'y a pas pour l'instant de contrôle cellulaire. Ils devront donc changer de système pour réaliser des tests HPV ou attendre que le fabricant introduise un contrôle cellulaire à sa trousse.

La conclusion peut aussi inciter fortement les fournisseurs de tests ARN à améliorer leur test (contrôle cellulaire) ou la validation de leur test (milieu de transport) mais risque également de limiter l'offre de dépistage dans l'immédiat.

Q5 Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Q6 Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Il persiste quelques fautes de frappe à corriger.

Nom de l'institution :

DGS

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 | **Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?**

Le tableau 3 P. 14 met en évidence des différences de modalités de conservation des prélèvements pour les tests ADN ou pour tests ARN, notamment en termes de tolérance des températures supérieures à 30 °C.

Il semble qu'il n'y ait pas de données sur la qualité de conservation de l'ARN à des T° supérieures à 30 °C pour les milieux de transport disponibles tandis qu'elles existent pour l'ADN ?

Ce point n'est-il pas à prendre davantage en compte dans l'analyse finale ? Quel risque de tests ARN non fiables lorsqu'ils sont réalisés l'été à une T >30 ° ?

Il faut noter que l'arrêté DOCCU prévoit que les prélèvements cervico-utérin soient réalisés de préférence en milieu liquide.

Q2 | **Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?**

Le manque de données de performance diagnostique longitudinale solide pour les tests ARN conduit notamment la WHO à ne pas recommander l'utilisation de ces tests.

Quels sont les critères habituels pour accepter un nouveau test de dépistage en France ? Notamment est-ce que des données de performance diagnostique longitudinale de qualité et en nombre suffisant sont habituellement attendues pour conclure favorablement à la prise en charge d'un nouveau test de dépistage ?

Q3 | **Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?**

Selon le rapport, les membres du GT ne se prononcent pas sur la performance longitudinale des test HPV ARN au regard du peu de données et les membres du GT étaient partagés quant à l'utilité médicale des tests HVP ARN :

Finalement sur quoi repose la conclusion finale : « les tests ARN peuvent être utilisés au même titre que les tests ADN dans le cadre du dépistage du col de l'utérus, lorsqu'ils sont réalisés sur des prélèvements réalisés par les cliniciens ».

*En termes de performance les test ARN semblent équivalents aux test ADN. **Toutefois, les données scientifiques sont encore à ce stade insuffisantes et le test HPV à ARN réalisé sur APV ne présente pas les performances diagnostiques suffisantes (sensibilité moindre par rapport à un prélèvement clinicien) pour pouvoir être recommandé dans le cadre d'un dépistage primaire organisé.***

De plus l'ARNm est plus fragile que l'ARN génomique ce qui peut présenter un risque pour la fiabilité des résultats et il manque des études quantitatives sur cette phase. De plus est signalée la contrainte liée au délai de conservation et donc des délais d'acheminement au LBM.

Q4 Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Nécessité pour les industriels de développer des tests ARN avec un contrôle cellulaire interne avant demande de remboursement.

Le Cofrac fait-il partie de la concertation car il y a un enjeu en termes d'accréditation sur la phase pré analytique si ce test était recommandé pratiqué comme évoqué dans le rapport.

L'absence de contrôle cellulaire du test HPV à ARN APTIMA peut conduire à des faux négatifs, ce qui pourrait être un point critique lors de l'évaluation par le cofrac pour l'accréditation.

Q5 Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Q6 Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Quels sont les éléments qui soutiennent la conclusion finale : « les tests ARN peuvent être utilisés au même titre que les tests ADN dans le cadre du dépistage du col de l'utérus, lorsqu'ils sont réalisés sur des prélèvements réalisés par les cliniciens » ?

Réponses de l'Institut national du cancer



Pr Norbert IFRAH
Président

Pr Dominique Le Guludec
Présidente du Collège de la HAS
Haute Autorité de Santé
5 avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Objet : Courrier de réponse de l'Institut suite à la sollicitation de la HAS concernant le test HPV ARN dans le dépistage du DOCCU

Nos réf : PSPS-2021-024

Cher Collègue, *Chère Dominique*

Vous avez sollicité l'Institut National du Cancer le 15 Octobre dernier afin de recueillir le point de vue général de notre institution sur les premières conclusions du rapport d'évaluation portant sur la « Détection de l'ARN de HPV à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin » et je vous en remercie.

Je considère que le document de travail transmis est complet et que l'analyse présentée est précise et objective.

Il est en accord avec la conclusion provisoire transmise par la HAS et plus particulièrement :

- concernant l'absolue nécessité en cas d'utilisation de ce test d'un témoin cellulaire et d'un milieu de transport garantissant la possibilité de réaliser une cytologie réflexe (devoir convoquer à nouveau des femmes pour réaliser l'examen cytologique pourrait exposer à un manque d'adhésion et se révéler délétère) ;
- avec le fait que ce type de test n'est pas à recommander sur auto-prélèvement vaginal (APV).

Toutefois, l'argumentaire précise que la qualité méthodologique des études est faible et que le comparateur n'est pas le bon (Hybrid capture 2) ce qui me conduit à penser qu'aucun bénéfice supplémentaire n'est attendu avec l'intégration de ce test dans le programme de dépistage du CCU. Par ailleurs, il apparaît important de souligner que l'introduction de ce nouveau type de test pour les seuls prélèvements cervico-utérins (à l'exclusion des APV) devra s'accompagner d'une information des professionnels impliqués.

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Tél.: +33 (0) 1 41 10 50 00
e-cancer.fr
N° SIRET: 187 512 777 000 33
Code APE: 8412 Z

Concernant plus spécifiquement l'argumentaire, je m'interroge sur la mention suivante qui apparaît dans le document : « *Un biologiste médical rapporte son expérience passée après usage du test ARN comme test de triage de la cytologie ASC-US : il n'aurait pas détecté de différence en matière de sensibilité et de spécificité entre ce test et ceux à ADN.* ». Je souhaiterais savoir si cette affirmation s'appuie sur des données de sensibilité spécificité transmises par ce biologiste médical au groupe de travail ou si elle est uniquement fondée sur sa seule impression et dans l'affirmative si ces données peuvent apparaître dans le texte.

Je vous prie de croire, cher Collègue, en ma parfaite considération. *et à toute mon amitié -*

Pr Norbert Ifrah
Président

Copie : Dr Cédric Carbonneil Chef du service évaluation des actes professionnels de la HAS

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Tél.: +33 (0) 1 41 10 50 00
e-cancer.fr
N° SIRET: 187 512 777 000 33
Code APE: 8412 Z

Réponses de la Caisse nationale de l'assurance maladie

Nom de l'institution :

CNAM

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Le document transmis par la HAS nous semble complet néanmoins Il nous semble important d'enrichir l'argumentation qui a conduit à valider en cas de prélèvement cervico utérin, la recherche de l'ARN de l'HPV en 2021 pour une meilleure compréhension, notamment par les professionnels de santé. en effet :

- Les études utilisées par la HAS sont **limitées, de qualité moyenne voire médiocre**. Cet avis est également partagé par la plupart des membres du GT.
- Dans sa recommandation de juillet 2019 « 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 », la HAS n'avait pas retenu le test HPV à ARN comme examen de dépistage. En effet les données cliniques prospectives concernant la détection de l'ARN de HPV-HR faisaient défaut pour conclure sur ses performances comparativement à celles de la détection de l'ADN de l'HPV-HR.

Q2 Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

L'analyse présentée par la HAS concluant à l'absence de performances diagnostiques suffisantes du test HPV à ARN sur APV pour pouvoir être recommandé en dépistage primaire organisé nous semble précise et objective.

En revanche la conclusion générale (page 59), sur l'utilisation des tests HPV à ARN au même titre que les tests HPV à ADN en cas de prélèvement par un clinicien, devrait être plus objective compte tenu des résultats d'évaluation fondés sur des, études de qualité moyenne voire médiocre

« L'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée **semble indiquer une protection longitudinale non différente** des tests HPV à ARN comparé à celle des tests HPV à ADN. A noter que pour cette question, les résultats sont issus d'un **nombre d'études limité et de qualité moyenne, voire médiocre**. Les experts du GT sont partagés quant à l'interprétation de ces données et leur appréciation de l'utilité médicale des tests HPV à ARN » p59

Par ailleurs Les membres du groupe insistent sur le fait que, lors de l'arrivée d'un

nouveau test HPV, il convient de s'assurer que les milieux de transport et conservation du prélèvement soient compatibles avec la majorité des tests disponibles sur le marché, et que ces milieux doivent également permettre la réalisation d'une cytologie réflexe ; cela étant facilité par une bonne information de tous les acteurs (cliniciens, ACP, biologistes) (p91).

Q3 Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?

Nous sommes surpris de la validation du test HPV à ARN en dépistage primaire en cas de prélèvement par un clinicien car :

- Au niveau international, les recommandations font la distinction entre les types de tests HPV, à ADN et à ARN, comme celles de la WHO et de l'IARC fondées uniquement sur une revue systématique (pas de méta-analyse) : elles recommandent l'utilisation du test HPV à ADN pour le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans. Elles estiment en effet que les données scientifiques sur les performances diagnostiques longitudinales des tests HPV à ARN s'accumulent mais demeurent insuffisantes actuellement pour en recommander l'usage en première intention dans la stratégie de dépistage.
- Les résultats du document transmis par la HAS, sont issus d'un nombre d'études limité et de qualité moyenne, voire médiocre.

Q4 Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Tenant compte de cette phrase (p55) :

« L'ARNm est en effet plus fragile que l'ARN génomique et la **durée de conservation du prélèvement** est un élément important à prendre en compte pour garantir la fiabilité des résultats des tests HPV. Les membres du GT n'ont cependant pas connaissance d'études quantitative s'intéressant à la variation de la qualité du prélèvement ARNm en fonction des durées de conservation », l'utilisation du test HPV à ARN en dépistage primaire impacterait l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Par ailleurs :

- Quel est le coût unitaire de ce test ?
- Il y-a-t-il un intérêt économique à favoriser ce test plutôt que le test à ADN ?
- Quel est la différence de coût entre les 2 tests HPV ?

Q5 **Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Le document nous semble lisible et clair mais on relève un manque d'articulation entre la validation de l'utilisation du test HPV à ARN et le constat de la mauvaise qualité des études utilisées pour cette validation.

Q6 **Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Cette remarque (cf. ci-dessous) en page 55 du document ne nous semble pas être un argument objectif pour valider l'utilisation du test HPV à ARN et ne présente donc aucun intérêt dans ce document.

« Un membre du GT précise qu'un tel niveau d'exigence et de réflexion en matière de performances diagnostiques n'a pas été requis pour la prise en charge par l'assurance maladie des nouveaux tests HPV à ADN récemment mis sur le marché ».

Réponses de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Nom de l'institution :

ANSM (05/11/2021)

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

La mention du marquage CE des dispositifs listés semble une information importante qui n'est pas indiquée dans le rapport (du cadre réglementaire obligatoire en Europe).

Par ailleurs, le document ne mentionne pas les indications et performances diagnostiques revendiquées par les fabricants pour chacun des tests. Pour rappel, ces données limitent leur cadre d'utilisation en France notamment en lien avec l'accréditation à la norme NF EN ISO 15189 exigée pour les LBM.

Q2 Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Pour ce qui concerne le champ de l'ANSM, oui

Q3 Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?

Oui, une interrogation sur les conclusions qui pourraient permettre l'utilisation des tests HPV ARN en général, bien que, compte-tenu du marché restreint de ces tests, les études retenues dans le cadre du rapport portent principalement sur un seul dispositif.

Q4 Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Une évolution des dispositifs HPV ARN proposés sur le marché français sera nécessaire pour respecter les conditions de réalisation prévues dans le rapport (présence d'un contrôle interne à titre d'exemple).

Q5 | Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Q6 | Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Non

Réponses du Centre international de recherche sur le cancer

Nom de l'institution :

International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO)

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

On note seulement que, en cours du processus d'évaluation d'HAS, on a eu l'occasion d'échanger avec le secrétariat les détails des évaluations et recommandations similaires en cours à IARC et WHO, et que ces informations ont bien été intégrés dans le document.

Q2 Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

En tant que IARC/WHO, on a porté une attention particulière à la section « International Agency for Research on Cancer (IARC) de la World Health Organisation (WHO) : recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin (2021) ».

*Page 28 Line 7 : « Par ailleurs, la WHO considère que **la détection de l'ARN de HPV sera une technique à prendre en considération dans une prochaine version de ses recommandations** : les preuves de la sensibilité et de la spécificité de ces tests, et de l'impact de leur utilisation sur les résultats des programmes de dépistage s'accumulent, mais des synthèses de ces preuves sont nécessaires. La WHO estime ainsi que les données disponibles sur la détection de l'ARN de HPV sont actuellement insuffisantes pour l'inscrire dans la stratégie de dépistage des lésions précancéreuses du col utérin. »*

La formulation de la dernière phrase (soulignée) de ce paragraphe n'est pas une représentation correcte de la situation. En fait, la WHO a bien indiqué la nécessité de mettre à jour les recommandations avec une évaluation de mRNA dans un futur proche. La raison de ce faire dans un deuxième temps n'était pas des données insuffisantes, mais plutôt une suite logique prévue dans le processus du groupe de travail. De fait, l'évaluation de ces données a eu lieu, et les recommandations de la WHO sur le dépistage par détection de l'ARN de HPV vont bientôt être publiées officiellement (et s'accordent avec les conclusions provisoires de l'HAS).

On propose que cette dernière phrase soit simplement supprimée du rapport.

Q3	Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?
	<i>Les conclusions provisoires sont bien argumentées et cohérentes avec la base d'évidence scientifique présentée dans le rapport. On note que la méthodologie utilisée dans le processus d'évaluation, ainsi que les recommandations finales, sont cohérentes avec celles de l'IARC et la WHO.</i>
Q4	Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?
	<i>Une intégration plus large de tests à l'ARN de HPV dans le dépistage primaire pour le cancer du col utérin en France.</i>
Q5	Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
	<i>Voir ci-dessus</i>
Q6	Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
	<i>Non</i>

Nom de l'institution :

Santé publique France

POINT DE VUE DE VOTRE INSTITUTION

Q1 Votre institution considère-t-elle que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse : De manière générale, oui le document est complet.

Q2 Selon votre institution, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : Oui. L'analyse est de bonne qualité et objective.

Q3 Votre institution a-t-elle des commentaires à faire sur la conclusion provisoire du document transmis (page 59) ?

Réponse : Non, pas de commentaire particulier. Les conclusions sont en accord avec les résultats de l'analyse.

NB : les conclusions vont de la page 59 à 60.

Q4 Quelles seraient, selon votre institution, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse : On peut s'attendre à ce que les tests HPV ARNm soient inscrits au remboursement par l'Assurance Maladie comme tests de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus des femmes à partir de 30 ans sur des prélèvements réalisés par des cliniciens

Q5 Votre institution aurait-elle des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non, pas de commentaire. Le document est lisible et clair.

Q6 Votre institution aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : ci-dessous.

Page 3, sommaire : Références bibliographiques ~~Références bibliographiques~~ (répétition)

Page 6, bas de page : « ~~L'efficacité~~ **Les performances diagnostiques** des tests HPV à ARN ~~est-sont-elles~~ différentes de celles des tests HPV à ADN pour le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin ? » (L'efficacité vise à obtenir des bénéfices cliniques ; ici il ne s'agit pas d'efficacité mais bien de diagnostics de lésions, i.e. performances ou validité diagnostique(s).)

Page 12, 3^e paragraphe : Ce n'est pas l'INCa qui a publié la référence 3 mais bien les auteurs de la publication (qui ne sont pas affiliés à l'INCa).

Page 17 : Sciensano est l'agence scientifique de santé de l'Etat belge et non une « agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État belge ». Ses missions sont beaucoup plus larges et diversifiées que celles indiquées dans le rapport.

Page 21, coquille. « Si l'IC à 95 % de l'estimateur ~~exclue~~ **exclut** la valeur 1... »

Pages 27 et suivantes : S'agissant d'un document français, il faudrait remplacer « la WHO » par « l'OMS ». Même chose pour « IARC », à remplacer par « CIRC ».

Page 28, concernant les nouvelles recommandations de l'OMS. Il faudrait nuancer le propos : l'OMS suggère (ne recommande pas) d'« arrêter le dépistage chez les femmes de plus de 50 ans après deux tests HPV à ADN consécutifs **négatifs** ». Il faut rajouter « négatifs ». Mais surtout, comme indiqué dans le document de l'OMS, ces préconisations sont fondées sur un très faible niveau de preuve et il faut avoir en tête que les recommandations de l'OMS s'adressent au premier chef à des pays à ressources limitées. Je pense qu'il n'est pas utile dans ce document de mentionner cette suggestion. (De la même manière et à juste titre, vous n'avez pas repris dans votre document la recommandation de l'OMS sur le dépistage par inspection visuelle, une technique non recommandée dans des pays à ressources élevées comme la France).

Page 36 : remplacer « significativement non différente » par « **non significativement différente** ».

Page 45, encadré : « Les données disponibles semblent indiquer une protection longitudinale non **significativement** différente des tests HPV à ARN comparée à celle des tests HPV à ADN. »

Page 50 : Considérant la méta-analyse (Figure 7a), la sensibilité absolue poolée du test HPV à ARN pour CIN2+ est significativement plus basse lorsque réalisé sur APV que sur prélèvement clinicien : 0,79 (IC95% 0,64-0,89) versus 0,94 (IC95 % 0,86-0,97), soit une perte de 15 % **15 points de pourcentage** (et non 15%).

Page 51 : 2^e paragraphe : « L'outcome était l'apparition **la détection** de lésion CIN2+ », s'agissant d'études transversales et non longitudinales.

4

Page 54, encadré : « Les résultats de la méta-analyse des quelques études disponibles indiquent que la sensibilité du test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement est **significativement** plus basse que celle du test HPV à ARN réalisé **sur un prélèvement collecté** par un professionnel de santé, ... »

Page 56, encadré : le terme approprié est « utilité clinique » plutôt qu'« utilité médicale ».

Page 59, « En réponse à la question d'évaluation n°2, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée semble indiquer une protection longitudinale non **significativement** différente des tests HPV à ARN comparé à celle des tests HPV à ADN. »

A noter que le présent travail n'a pas évalué les tests HPV ARNm comme tests de triage ou tests de suivi post-traitement. On peut en effet imaginer que ces tests seront également utilisés dans d'autres indications (triage, suivi post-traitement) qu'en dépistage primaire. Il serait utile de mentionner ceci clairement dans le rapport.

Réponses de l'association 1 000 Femmes 1 000 Vies

De:
Envoyé: samedi 30 octobre 2021 08:16
À: HAS_SEAP_SECRETARIAT
Cc:
Objet: Réponse de 1000 femmes 1000 vies à la demande de la HAS sur l'évaluation des tests HPV ARNm en dépistage primaire

Madame, Monsieur, veuillez-trouver ci-dessous la réponse de 1000 femmes 1000 vies à la demande de la HAS sur l'évaluation des tests HPV ARNm en dépistage primaire

L'HAS conclue que *“ les tests HPV ARN peuvent être réalisés au même titre que les tests HPV à ADN dans le cadre du dépistage du cancer du col lorsqu'ils sont réalisés sur prélèvements cliniciens et sous réserve que les 3 conditions de réalisation ,décrites ci-dessous soit respectées”* en particulier *“la présence obligatoire d'un contrôle cellulaire interne”*

Cette dernière affirmation semble pour le moins curieuse pour ne pas dire infondée :

1. En page 14 il est indiqué que le test HPV à retenir doit respecter les critères de Meijer qui utilise le test Hybride Capture 2 comme test comparateur. Or ce test de référence ne comporte pas de contrôle cellulaire. Cela n'a pas empêché la communauté scientifique internationale de retenir ce test comme outil de référence au regard de ses performances clinique dans le dépistage des CIN HG. On peut donc en déduire que si la performance clinique est démontrée, l'absence de contrôle cellulaire ne limite pas son usage et en tout cas ne le rende pas obligatoire.

2. Il est indiqué page 36 que

“la sensibilité du test HPV à ARN est significativement non différente de celle du test HPV à ADN en dépistage primaire pour détecter les

lésions CIN2+ et CIN 3+ chez les femmes de plus de 30 ans, et ce sur des résultats robustes.

Le test HPV à ARN est par ailleurs légèrement plus spécifique que le test HPV à ADN d'après les résultats de cette même méta-analyse"

Les études en cross section et longitudinales assez nombreuses et robustes confortent la notion que la performance des tests HPV ARN et ne souffre donc pas de l'absence de contrôle de cellularité comme pour le test de référence Hybride Capture 2.

3. Aussi, comme l'indique le rapport de nombreux pays et sociétés scientifiques incluent le test HPV ARN comme outil de dépistage sans distinction avec les tests ADN et sans pré-requis de contrôle de cellularité.

4. D'autre part les données issues des essais cliniques indiquent que le nombre de faux négatifs lié à des problèmes d'échantillons est inférieur à 1.5 % (*Int. J. Cancer: 2011,129, 691–701*), chiffre qui corrobore tout à fait les données de la littérature sur les échantillons non satisfaisants pour la détection de l'ADN viral.

Il nous semble donc que ce pré-requis "d'obligation" n'a pas de fondement alors que les femmes pourraient tirer bénéfice d'une spécificité augmentée des tests ARNm sans altérer la sensibilité comparée aux tests ADN avec comme conséquence des effets délétère du dépistage moindre.

Le caractère "obligatoire" tel que formulé dans la recommandation ne repose sur aucune donnée scientifiquement prouvée ou corroborée par les données de la littérature scientifique.

Réponses de l'association IMAGYN

Nom de l'association :
IMAGYN

POINT DE VUE DE VOTRE ASSOCIATION

Q1 | **Votre association a-t-elle des remarques sur la clarté et la lisibilité de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Ce rapport d'évaluation est clair et documenté. Les synthèses permettent d'éclairer plus simplement les données médicales difficilement interprétables pour des non-scientifiques. Les retours des différents groupes de travail en France et à l'international donnent une bonne vision de la situation actuelle et des informations fiables et avérées dont nous disposons.

Q2 | **Votre association a-t-elle des remarques sur la conclusion de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

La conclusion de ce rapport d'évaluation permet à la fois une sécurisation de la fiabilité des tests HPV à ADN existants et permet une ouverture à au moins un test HPV à ARN.

Il rappelle la possibilité d'effectuer des tests HPV à ADN en APV. Notre association souhaite rappeler que ces tests en APV ne sont actuellement toujours pas disponibles en France. Nous soutenons vivement leur mise à disposition afin de permettre aux femmes qui n'ont pas la possibilité de bénéficier d'une consultation gynécologique pour différentes raisons (désert médical, précarité financière..) puissent avoir la possibilité d'un dépistage HPV simple et accessible. Le taux de suivi en France reste faible et les test HPV à ADN en APV pourrait permettre d'infléchir le pourcentage de femmes suivies en complément de la mise en place du dépistage organisé du col de l'utérus.

Q3 | **Existe-t-il, selon votre association, des points non abordés concernant les tests HPV à ARN pour le dépistage du cancer du col utérin dans cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Cette version intermédiaire nous paraît complète sur ce point

Q4 | **Votre association aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

3

Le test HPV à ADN, comme indiqué dans cette version est en train de s'installer dans les pratiques avec actuellement un taux de 60 à 70% selon nos observations de test HPV pour 30 à 40 % de frottis. Etant donné les réserves qui persistent sur certains points pour la mise en place d'un test ARN en complément des tests HPV à ADN (le transport des prélèvements est plus délicat et les tests HPV à ARN en APV ne présentent pas assez de fiabilité), il nous semble important de se concentrer sur la mise en place des tests HPV à ADN en APV dans le but d'améliorer le pourcentage de femmes dépistées afin de faire diminuer le nombre de décès encore important du aux cancers du col de l'utérus en France.

Annexe 10. Références bibliographiques

1. 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 de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/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-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
2. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4823>
3. 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 Epidemiol Hebdo* 2017;(2-3):59-65.
4. 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). Etat des connaissances. Québec: INESSS; 2017.
https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Cancer_col_uterin.pdf
5. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol* 2012;32(6):e15-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.231>
6. Centre national de référence Papillomavirus. Trousses de détection des HPV ayant bénéficié d'une validation clinique pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. Document mis à jour le 22 janvier 2021. Besançon: CNR Papillomavirus; 2021.
<https://cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/Liste-des-trousses-de-detection-et-de-genotypage-des-HPV-validees-par-les-fabricants-de-milieus-v8.pdf>
7. 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.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24010>
8. Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, *et al.* Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):473-83.
<http://dx.doi.org/10.1309/ajcphvd7mip3fyv>
9. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels
10. 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.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Pt A):139-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>
13. Harris RJ, Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ, Harbord RM, Sterne JA. Metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008;8(1):3-28.
<http://dx.doi.org/10.1177/1536867X0800800102>
14. Public Health England. Cervical screening: acceptable HPV tests. Updated 18 June 2019. London: PHE; 2019.
<https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-acceptable-hpv-tests/cervical-screening-acceptable-hpv-tests>
15. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition. Geneva: WHO; 2021.
<https://www.who.int/publications/item/9789240030824>
16. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, *et al.* The IARC perspective on cervical cancer screening. *N Engl J Med* 2021;385(20):1908-18.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMSr2030640>
17. American Cancer Society, Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, *et al.* Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):321-46.
<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21628>
18. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, *et al.* 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102-31.
<http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000525>
19. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, *et al.* Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening. The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1411-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181f29547>
20. Monson J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Halfon P, *et al.* Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011;129(3):691-701.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25726>
21. Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, *et al.* Aptima HPV Assay versus Hybrid

Capture®) 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol* 2017;87:23-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.12.004>

22. Coquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):89-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.013>

23. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, *et al.* Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer* 2013;108(4):908-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.22>

24. Heideman DA, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, *et al.* The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51(11):3653-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01517-13>

25. Hovland S, Arbyn M, Lie AK, Ryd W, Borge B, Berle EJ, *et al.* A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *Br J Cancer* 2010;102(6):957-65.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605594>

26. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, *et al.* Head-to-head comparison of the RNA-based Aptima human papillomavirus (HPV) assay and the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany. *J Clin Microbiol* 2015;53(8):2509-16.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01013-15>

27. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, *et al.* Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):513-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e318280f3bc>

28. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, *et al.* Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):557-64.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02147-10>

29. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJ, Berkhof J, *et al.* 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1083-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>

30. Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, *et al.* Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol* 2018;108:32-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.004>

31. Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer* 2019;144(5):1073-81.

<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31819>

32. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, *et al.* Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima human papillomavirus (AHPV) assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol* 2019;57(1):e01177-18.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01177-18>

33. Zorzi M, del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, *et al.* Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2020;146(11):3114-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32695>

34. Strang TH, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, *et al.* Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus result. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):511.e1-e7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.038>

35. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.002>

36. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, *et al.* Evaluation of a new APTIMA specimen collection and transportation kit for high-risk human papillomavirus E6/E7 messenger RNA in cervical and vaginal samples. *Sex Transm Dis* 2014;41(6):365-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000125>

37. Senkomago V, Ting J, Kwatampora J, Gukare H, Mugo N, Kimani J, *et al.* High-risk HPV-RNA screening of physician- and self-collected specimens for detection of cervical lesions among female sex workers in Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(2):217-24.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12628>

38. Senkomago V, des Marais AC, Rahangdale L, Vibat CR, Erlander MG, Smith JS. Comparison of urine specimen collection times and testing fractions for the detection of high-risk human papillomavirus and high-grade cervical precancer. *J Clin Virol* 2016;74:26-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.005>

39. Islam JY, Mutua MM, Kabare E, Manguro G, Hudgens MG, Poole C, *et al.* High-risk human papillomavirus messenger RNA testing in wet and dry self-collected specimens for high-grade cervical lesion detection in Mombasa, Kenya. *Sex Transm Dis* 2020;47(7):464-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001167>

40. Aranda Flores CE, Gomez Gutierrez G, Ortiz Leon JM, Cruz Rodriguez D, Sørbye SW. Self-collected versus clinician-collected cervical samples for the detection of HPV infections by 14-type DNA and 7-type mRNA tests. *BMC Infect Dis* 2021;21:504.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06189-2>

41. Borgfeldt C, Forslund O. Increased HPV detection by the use of a pre-heating step on vaginal self-samples analysed by Aptima HPV assay. *J Virol Methods* 2019;270:18-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.04.015>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

