



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

**Mai 2004**

**Service évaluation technologique  
Service évaluation économique**

*Pour recevoir la liste des publications de l'Anaes, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées  
à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Mai 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)**

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2004. Anaes

ISBN :

Prix :

## **AVANT-PROPOS**

---

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

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'Anaes évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

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

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

M. Alain COULOMB  
Directeur général

## L'ÉQUIPE

---

Ce travail a été réalisé par :

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

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

La recherche documentaire a été effectuée par :

M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET, documentaliste,

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

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

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

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

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

M. Ralph CROTT, économiste, BELGIQUE

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

M. Philippe JAURY, généraliste, PARIS

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

M. Jean-Louis LEROY, gynécologue, LILLE

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

M. Joseph MONSONEGO, gynécologue, PARIS

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

M. Gérard ORTH, virologue, PARIS

M. Alain PETITJEAN, anatomopathologiste, BESANÇON

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

M. Didier RIETHMULLER, gynécologue, BESANÇON

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

M. Henri SEVESTRE, anatomopathologiste, AMIENS

## **GROUPE DE LECTURE**

---

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

Nous tenons à remercier le P<sup>r</sup> Paul LANDAIS qui a bien voulu relire et critiquer ce document.

## TABLE DES MATIÈRES

---

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
RÉSUMÉ.....	10
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES .....	12
I. INTRODUCTION .....	12
II. MÉTHODE.....	12
III. RÉSULTATS.....	12
III.1. ÉTUDE DES CRITÈRES DÉFINIS PAR L'OMS POUR ÉVALUER L'INTÉRÊT D'UN DÉPISTAGE.....	12
III.2. AVIS DES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....	15
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	16
ARGUMENTAIRE.....	17
I. INTRODUCTION .....	17
II. DÉFINITION DE LA QUESTION .....	17
II.1. CONTEXTE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	17
II.2. MODALITÉS ET PRATIQUES DU DÉPISTAGE EN FRANCE.....	18
II.3. INFECTION À PAPILOMAVIRUS ET CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	18
II.4. PLACE POTENTIELLE DE LA RECHERCHE DU GÉNOME DES HPV À HAUT RISQUE DANS LA PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	19
II.5. NOTION DE « DÉPISTAGE PRIMAIRE » DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	19
III. OBJECTIFS .....	20
III.1. ÉVALUER L'INTÉRÊT DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE PRIMAIRE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS....	20
III.2. LIMITES DE L'ÉVALUATION.....	20
MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL.....	21
I. INTRODUCTION .....	21
II. MÉTHODE UTILISÉE.....	21
III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	22
III.1. SOURCES D'INFORMATIONS .....	22
III.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	22
IV. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES .....	24
IV.1. HISTOIRE DE LA MALADIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE.....	24
IV.2. ÉTUDE DES TESTS DE DÉTECTION DU GÉNOME D'HPV.....	24
ÉVALUATION DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	25
I. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE.....	25
I.1. INCIDENCE ET MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	25
I.2. LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	26
II. HISTOIRE DE LA MALADIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE.....	26

II.1. HISTOIRE DE LA MALADIE .....	26
II.2. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE .....	35
III. MÉTHODES DE DÉPISTAGE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS .....	36
III.1. TECHNIQUE DE RÉFÉRENCE : FROTTIS CERVICO-UTÉRIN (FCU) .....	36
III.2. DÉTECTION ET IDENTIFICATION DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS .....	39
IV. ÉVALUATION DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE PRIMAIRE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES .....	40
IV.1. INTRODUCTION .....	40
IV.2. CRITÈRES DE SÉLECTION DE LA LITTÉRATURE .....	40
IV.3. DESCRIPTION DES ÉTUDES .....	41
IV.4. RÉSULTATS DES ÉTUDES .....	42
IV.5. DISCUSSION .....	49
IV.6. AVIS DES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL .....	50
IV.7. CONDITIONS D'UTILISATION DES TESTS DANS UN CONTEXTE DE DÉPISTAGE PRIMAIRE .....	50
V. CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE .....	51
V.1. ÉVALUATION DES STRATÉGIES D'UTILISATION DES TESTS .....	51
V.2. IMPACT DES MODALITÉS DU DÉPISTAGE EN FRANCE ET ÉQUITÉ .....	54
V.3. IMPACT PSYCHOLOGIQUE ET SOCIAL ET SUR LA QUALITÉ DE VIE EN CAS DE DÉPISTAGE INTÉGRANT LA RECHERCHE D'HPV .....	56
VI. ÉVALUATION ÉCONOMIQUE .....	57
VI.1. ANALYSE DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES .....	57
VI.2. TRANSPOSABILITÉ DES RÉSULTATS EN FONCTION DES VARIABLES CLÉS DES MODÈLES MÉDICO-ÉCONOMIQUES ÉTRANGERS .....	63
VI.3. CONCLUSION .....	68
VII. RECOMMANDATIONS EXISTANTES ET ÉTUDES EN COURS .....	68
VII.1. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES .....	68
VII.2. ÉTUDES EN COURS .....	69
VIII. CONCLUSION .....	69
VIII.1. RÉPONSES AUX QUESTIONS DE L'OMS : ANALYSE DE LA LITTÉRATURE .....	69
VIII.2. AVIS DES EXPERTS .....	70
VIII.3. PERSPECTIVES .....	72
IX. CONCLUSION GÉNÉRALE .....	74
ANNEXE 1. RÉSUMÉ DU SYSTÈME DE BETHESDA 2001 .....	75
ANNEXE 2. GLOSSAIRE .....	76
ANNEXE 3. DESCRIPTION DES TECHNIQUES DE DÉTECTION ET D'IDENTIFICATION DES HPV .....	78
I. POLYMERASE CHAIN REACTION .....	78
II. LA TECHNIQUE DE CAPTURE D'HYBRIDES .....	79
III. AUTRES TECHNIQUES .....	79
IV. TECHNIQUES EN DÉVELOPPEMENT .....	80

IV.1.	LA PCR QUANTITATIVE OU EN TEMPS RÉEL .....	80
IV.2.	LE TEST <i>HYBRID CAPTURE 3</i> ©.....	80
V.	PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TECHNIQUES D' <i>HYBRID CAPTURE</i> ® 2 ET PCR DANS LA DÉTECTION DES HPV GÉNITAUX.....	80
	ANNEXE 4. MÉTHODE DES ÉTUDES DES PERFORMANCES DES TESTS.....	81
	ANNEXE 5. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES EN CAS D'ANOMALIES DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN .....	84
I.	CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS D'ATYPIES DES CELLULES MALPIGHIENNES (ASC) .....	84
II.	CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRA-ÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE.....	84
III.	CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC ANOMALIES GLANDULAIRES .....	84
	ANNEXE 6. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES .....	85
	ANNEXE 7. ÉTUDES EN COURS .....	87
	ANNEXE 8. QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....	89
I.	GRILLE DES QUESTIONS .....	89
II.	QUESTIONS ET RÉSULTATS .....	89
	RÉFÉRENCES .....	94

---

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

ACS : *American Cancer Society*  
AGC : *Atypical Glandular Cells* : atypie des cellules glandulaires  
AGUS : *Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance* : atypie des cellules glandulaires de signification indéterminée  
ASC : *Atypical Squamous Cell* : atypie des cellules malpighiennes  
ASCCP : *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology*  
ASC-US : *Atypical Squamous Cell of Undermined Significance* : atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée  
CCOHTA : *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*  
CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*  
CIS : carcinome *in situ*  
Cyto : cytologie  
FC : frottis conventionnel  
FCU : frottis cervico-utérin  
HC : capture d'hybride  
HSIL : *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade  
HPV : *Human Papillomavirus*  
IARC : *International Agency for Research on Cancer*  
IC : intervalle de confiance  
ICSI : *Institute for Clinical Systems Improvement*  
IST : infection sexuellement transmissible  
LSIL : *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade  
ML : milieu liquide  
NCCHTA : *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*  
NCI : *National Cancer Institute*  
NICE : *National Institute for Clinical Excellence*  
NIH : *National Institutes of Health*  
NZHTA : *New Zealand Health Technology Assessment*  
PCR : *Polymerase chain reaction*  
RLU : unité de luminescence relative  
Se : sensibilité  
Sp : spécificité  
SIL : *Squamous Intraepithelial Lesions*  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
VPN : valeur prédictive négative  
VPP : valeur prédictive positive

## RÉSUMÉ

---

### Objectif

Évaluer l'intérêt du test de détection d'HPV dans le dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

### Conclusions et résultats

- (i) Importance du problème de santé publique : le cancer du col de l'utérus est au 8<sup>e</sup> rang des cancers de la femme en France avec, en 2000, une incidence de 3400 cas et une mortalité de 1 000 femmes par an.
- (ii) Histoire de la maladie : l'association entre l'infection à HPV et le cancer du col est établie ; des types d'HPV dits à « haut risque » ont été identifiés (type 16 et 18 classés agents carcinogènes).
- (iii) Facteurs de risque permettant de sélectionner la population : l'infection est transmissible par contact sexuel ; la prévalence diminue à partir de 30 à 35 ans. La persistance de l'infection par un HPV à haut risque est le facteur de risque majeur d'évolution vers un cancer.
- (iv) Prise en charge de la maladie : la découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin (FCU) conduit à une démarche diagnostique et thérapeutique. Il n'y a pas de traitement de l'infection à HPV.
- (v) Test de détection d'HPV : des tests utilisant l'hybridation moléculaire (*Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2)) ou l'amplification génétique (PCR) sont disponibles. Le test HC 2 est simple d'utilisation. Sur la base des 11 études sélectionnées (2 transversales dont 1 seule randomisée et 2 études de cohortes) qui présentent des limites méthodologiques, ces tests semblent plus sensibles et moins spécifiques que le FCU.
- (vi) Conditions de mise en œuvre : aucune étude ne permet de justifier la mise en œuvre du test HPV en première intention à la place du FCU. La valeur prédictive négative de 99 à 100 % de l'association des 2 tests pourrait permettre d'élargir l'intervalle entre les tests, mais aucune étude n'a évalué la performance des tests répétés à différents intervalles. L'évaluation de l'efficacité du programme de dépistage devra prendre en compte le rythme et le délai entre les tests, ainsi que le taux de couverture dans le contexte français. L'impact psychologique n'a pas été évalué.
- (vii) Évaluation économique : il n'existe pas d'étude économique française. Les modèles étrangers ne concluent jamais en faveur d'un test HPV seul et les modèles qui combinent le test HPV et le frottis ne sont pas robustes.
- (viii) À l'étranger, seule la FDA a approuvé le test HC 2 associé au frottis dans le dépistage primaire. Les algorithmes de prise en charge en fonction des résultats des tests reposent sur des avis d'experts. Trois essais randomisés et des études de cohortes sont en cours.
- (ix) Conclusions : le test de détection d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Son utilisation à la place du frottis n'est pas justifiée. En association au FCU, le bénéfice médical et économique devra être réévalué après les résultats des études en cours et la réalisation d'un modèle

coût-efficacité. L'opportunité de l'utilisation de ce test devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du taux de couverture du dépistage actuel.

### **Méthode**

L'évaluation a reposé sur l'étude des critères OMS. L'Anaes a interrogé de façon systématique les banques de données Medline, Embase, PascaL, les sites Internet utiles et recherché la littérature grise de 1997 à 2003 pour les recommandations, la littérature française et les études économiques. La sélection des études épidémiologiques et cliniques anglo-saxonnes a été limitée à la période 1999-2003 car une revue exhaustive avait été réalisée en 1999. La sélection a été réalisée selon le niveau de preuve et la qualité méthodologique des études. Le rapport a été soumis à un groupe de travail (16 experts), puis à un groupe de lecture (23 experts) pluridisciplinaires proposés par les sociétés savantes concernées.

### **Perspectives**

- (i) Priorité actuelle : réaliser une évaluation économique dans le contexte français.
- (ii) Définir les algorithmes de prises en charge, les conditions techniques d'utilisation des tests et les modalités du contrôle de qualité, le contenu de l'information des patientes.
- (iii) Évaluer l'impact sur les pratiques professionnelles.

## **SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES**

---

### **I. INTRODUCTION**

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

### **II. MÉTHODE**

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

### **III. RÉSULTATS**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### III.1.7. Évaluation économique

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

### III.1.8. Recommandations existantes

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

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

### III.1.9. Études en cours

Trois essais randomisés sont en cours :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'opportunité d'utiliser ce nouveau test dans le cadre du dépistage devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du dépistage actuel dans l'optique d'une meilleure couverture.

Dans la perspective d'une mise en œuvre future de ce test, des prérequis seront indispensables : confirmation de la population cible, algorithmes de prise en charge, définition des conditions techniques et des modalités du contrôle de qualité, formation des professionnels et information des patientes, évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles.

## **ARGUMENTAIRE**

---

### **I. INTRODUCTION**

Le cancer du col de l'utérus occupe le 2<sup>e</sup> rang en fréquence des cancers de la femme dans le monde et est la première cause de mortalité par cancer dans les pays en voie de développement. En 2000, en France, il se situait au 8<sup>e</sup> rang des cancers de la femme en termes d'incidence et au 5<sup>e</sup> rang en termes de mortalité (1).

En France le dépistage est individuel, spontané, non organisé (sauf dans 5 départements). Il repose sur le frottis cervico-utérin au rythme d'un frottis tous les 2 ou 3 ans, après deux frottis consécutifs normaux à 1 an d'intervalle (2).

Le rôle des papillomavirus humains (*Human Papillomavirus*, HPV) dans la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin est bien établi (3-6). Il est possible que l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la prise en charge de lésions précancéreuses du col et du dépistage du cancer puissent être améliorés par l'utilisation de tests diagnostiques de l'infection à HPV.

Dans ce contexte, la DGS a chargé l'Anaes d'étudier l'intérêt du test HPV dans le dépistage du cancer du col. Un premier travail de l'Anaes a été publié en septembre 2002 sur la « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal ». Dans cette étude, la fiabilité des tests de détection du génome d'HPV et leur intérêt dans les stratégies de prise en charge des patientes ayant des anomalies cytologiques ont été évalués. Ils sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale dans une seule indication (frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) (7,8).

Le but de ce deuxième travail est d'évaluer l'intérêt du test HPV seul ou associé au frottis dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus.

### **II. DÉFINITION DE LA QUESTION**

#### **II.1. Contexte du dépistage du cancer du col de l'utérus**

Les auteurs des revues de synthèse s'accordent pour dire que, parmi les facteurs intervenant dans l'efficacité du dépistage, le taux de couverture et les performances des tests utilisés sont essentiels (9,10). Dans les pays où le dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) a été introduit, organisé ou non, l'incidence du cancer du col a considérablement diminué (2,11,12).

## II.2. Modalités et pratiques du dépistage en France

En France le dépistage est individuel, spontané, non organisé, (sauf dans 5 départements<sup>1</sup>). En 1995, l'Andem (2) recommandait que le frottis cervico-utérin soit réalisé à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle (chez les femmes asymptomatiques ayant une activité sexuelle). Les recommandations précisait que :

- l'opportunité d'un début plus précoce (à l'âge de 20 ans) devait être évaluée ;
- l'essentiel des ressources devait être tourné vers l'organisation d'un dépistage structuré.

Environ 6 millions de frottis sont réalisés annuellement. Le taux de couverture entre 1998 et 2000 était de 60 % chez les femmes de 20 à 49 ans, et 48 % chez les femmes de 50-59 ans. (13). Le rythme de dépistage variait d'une population à l'autre et une part non négligeable de la population féminine n'effectuait pas de frottis [femmes en situation de précarité (13), ou immigrées ou ménopausées non substituées (14)]. Des disparités régionales en termes de consommation de frottis étaient également constatées (13). Dans l'expérience du programme organisé de dépistage dans le Bas-Rhin (campagne EVE), la couverture est passée de 67 % à 3 ans en 1994 à 72,7 % à 3 ans en 1999 (15).

Il y a peu d'études en France permettant d'estimer, parmi les femmes ayant un cancer, la part due à un défaut du dépistage (non ou mal fait) et la part due à un défaut du test (faux négatif du frottis). Dans une enquête réalisée à partir de 110 cas de cancers infiltrants (registre des cancers du Bas-Rhin de 1995 à 1997), 46 % des carcinomes malpighiens était survenus chez des femmes non dépistées, 9,2 % chez des femmes ayant un frottis datant de plus de 4 ans et 20,7 % chez des femmes ayant un frottis antérieur normal dans les 3 ans (15). Une étude sur le suivi cytologique de 148 femmes ayant un cancer invasif avait montré que 36,5 % des femmes n'avaient jamais eu de frottis, 34,5 % avaient eu un suivi occasionnel, le dernier datant de plus de 3 ans, 17,5 % avaient un suivi régulier ou un frottis considéré comme négatif, 8,1 % avaient été perdues de vue (16).

Il n'existe en France aucun contrôle obligatoire de qualité des frottis et aucune évaluation quant à la prise en charge des anomalies dépistées.

## II.3. Infection à papillomavirus et cancer du col de l'utérus

L'association causale entre l'infection par certains types d'HPV et le développement du cancer du col est admise.

Parmi plus de 120 types d'HPV identifiés à ce jour, plus de 40 infectent les muqueuses du tractus génital et anal ; les auteurs ont classé les HPV en bas risque (HPV type 6, 11, 42, 43, 44, responsables de condylomes génitaux) et haut risque retrouvés dans les cancers invasifs (HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) (6) (ces éléments seront détaillés dans le chapitre histoire de la maladie et épidémiologie).

---

<sup>1</sup> Il existe un programme de dépistage organisé dans 5 départements : Bas-Rhin, Doubs, Haut-Rhin, Martinique et Isère. Ces programmes ont pour objectif de favoriser l'accès au frottis et de promouvoir le rythme triennal afin de diminuer l'incidence et la mortalité. Les dates de démarrage et les protocoles de ces programmes varient d'un département à l'autre.

L'OMS et l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ont considéré les HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes (*IARC Working group* 1995). L'histoire naturelle de la maladie selon chaque type d'HPV fait l'objet de nombreuses études.

Le virus est transmis par contact sexuel. Les cofacteurs, viraux ou autres, sont en cours d'étude pour expliquer l'histoire naturelle de la maladie et l'évolution vers un cancer.

#### **II.4. Place potentielle de la recherche du génome des HPV à haut risque dans la prévention du cancer du col de l'utérus**

L'intérêt de la détection du génome des HPV à haut risque est en cours d'évaluation dans trois situations (9,17) :

- la prise en charge des femmes présentant des anomalies sur le frottis cervico-utérin : en France, les conclusions de l'Anaes en septembre 2002 concernant la « *conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis anormal* » recommandaient la recherche d'HPV comme une des alternatives dans la prise en charge des patientes présentant des anomalies ASC-US ;
- le suivi des femmes traitées pour une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (CIN) : la persistance de l'infection chez des femmes traitées serait associée à une lésion résiduelle ou à un risque de récurrence ;
- l'utilisation en première intention pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, objet du présent rapport : l'utilisation du test HPV, seul ou associé au frottis, pourrait permettre :
  - d'augmenter la sensibilité du dépistage par frottis et diminuer le nombre de faux négatifs (avec le risque d'augmenter le nombre de faux positifs),
  - d'élargir l'intervalle entre deux tests de dépistage en associant le frottis cervico-utérin à la recherche du génome viral.

#### **II.5. Notion de « dépistage primaire » du cancer du col de l'utérus**

La définition du dépistage a été donnée par l'OMS (18) : « Le dépistage consiste à identifier à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie jusque-là passées inaperçues. » La prévention primaire vise à éviter l'apparition de la maladie dans la population en supprimant l'exposition aux facteurs de risque.

Dans le cadre du cancer du col de l'utérus, les publications anglo-saxonnes utilisent le terme de « *HPV testing in the primary screening of cervical neoplasia* » (9,10,17). Le terme de dépistage primaire est utilisé par opposition à l'utilisation du test HPV dans la prise en charge des femmes ayant des anomalies cytologiques au frottis.

L'objet de ce rapport ne concerne que l'utilisation du test HPV en première intention, à la place ou en complément du frottis cervico-utérin dans la prévention du cancer du col. Pour simplifier la lecture du document et rester en cohérence avec les expressions usuelles de la littérature sur le sujet, le terme de « dépistage primaire » sera utilisé dans ce contexte.

### **III. OBJECTIFS**

#### **III.1. Évaluer l'intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus**

La démarche adoptée a été de vérifier si le cancer du col de l'utérus et la présence d'HPV répondaient ou non aux critères qui légitiment, selon l'OMS, le dépistage d'une maladie (18) c'est-à-dire que :

- la maladie par ses aspects épidémiologiques, cliniques et économiques représente un important problème de santé publique ;
- l'histoire naturelle de la maladie est bien connue et offre la possibilité d'être détectée au cours d'une phase asymptomatique ou latente, peu spécifique ;
- il existe des facteurs de risque de la maladie ou des facteurs associés à la maladie offrant la possibilité de sélectionner la population dans le cas où un dépistage de masse n'est pas recommandé ;
- il existe un (des) traitement(s) efficace(s) et un intérêt de santé publique intégrant des paramètres économiques, associés à la prise en charge précoce de la maladie ;
- il existe un (des) test(s) pour le dépistage fiable(s), performant(s), simple(s) d'utilisation, bien accepté(s) par la population et sans danger ;
- il existe des modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage dont le rendement est favorable et les conséquences économiques acceptables. Le dépistage doit pouvoir aussi être renouvelé périodiquement.

L'évaluation des différents critères s'est principalement fondée sur l'analyse critique de la littérature existante.

#### **III.2. Limites de l'évaluation**

Les questions suivantes ont été exclues du champ de l'étude :

- la recherche du virus HPV chez les patientes immunodéprimées et celles déjà infectées par le VIH ;
- la recherche du génome HPV chez les adolescentes ;
- la recherche d'HPV par les autres méthodes que le prélèvement cervico-utérin de référence : prélèvement vaginal, autoprélevement (urinaire, vaginal, vulvaire) ;
- la place de la sérologie ;
- la corrélation entre les marqueurs cytologiques (koilocytose etc.) par lecture anatomopathologique classique ou automatisée, et l'infection à HPV.

Les études épidémiologiques descriptives ou analytiques étudiant les risques de cancer du col, les risques d'infection à HPV, les facteurs de risque et les cofacteurs de cancer en fonction de l'infection à HPV n'ont pas été analysées de façon exhaustive.

Le but de l'étude n'était pas d'évaluer :

- les performances du frottis cervico-utérin en milieu liquide par rapport au frottis conventionnel car ceci avait été réalisé par l'Anaes en 2002 (les principales conclusions sont reprises dans ce rapport) ;
- les performances du dépistage (dans les pays industrialisés et en France), en fonction de l'intervalle des frottis, de l'organisation (dépistage spontané ou organisé), du mode de recrutement et de suivi des femmes.

---

## MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL

---

### I. INTRODUCTION

La méthode d'évaluation de l'Anaes est fondée sur l'analyse critique de la littérature et l'avis des membres d'un groupe de travail, ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture en complément du groupe de travail. Cette méthode permet de faire la synthèse des connaissances scientifiques sur le sujet à un moment donné.

L'Anaes a constitué un groupe de travail réunissant 16 experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un premier document a été rédigé et discuté lors d'une réunion du groupe de travail. Les remarques et conclusions du groupe ont été intégrées puis le document a été soumis à un groupe de lecture pour commentaires.

### II. MÉTHODE UTILISÉE

La recherche et l'analyse de la littérature ont été limitées à la recherche de l'HPV dans le dépistage primaire du cancer du col : la conduite à tenir chez une femme présentant un frottis cervico-utérin anormal ayant déjà été traitée en 2002, les publications évaluant le test HPV chez les femmes ayant un frottis ASC-US n'ont pas été analysées, sauf si la population initiale était recrutée dans un contexte de dépistage et incluait des femmes ayant un frottis normal.

Une évaluation exhaustive de la littérature a été réalisée en 1999 par le *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NCCHTA) en Grande-Bretagne : un résumé des principaux résultats et conclusions est présenté aux chapitres correspondants, et l'ensemble des études postérieures à 1999 a été analysé.

Les principales recommandations existantes concernant l'utilisation du test HPV en première intention dans le dépistage du cancer du col ont été étudiées.

L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues ont été le français et l'anglais.

### III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

#### III.1. Sources d'informations

**Bases de données bibliographiques automatisées :**

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

**Autres sources :**

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

#### III.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche
<b>Recommandations</b>		1997-2003
Étape 1 ET	<i>Papillomavirus, human</i> OU <i>Wart virus</i> OU <i>HPV</i> (dans le titre)	
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre] OU <i>Consensus statement</i> [titre]	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		
Étape 1 ET		
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i>	
<b>Le dépistage</b>		1999-2003
Étape 1 ET		
Étape 4	<i>Screening</i> OU <i>Mass Screening</i> OU <i>screen?</i> (dans le titre) OU <i>Early diagnostic</i> OU <i>Screening test*</i> OU <i>Laboratory test*</i> OU <i>Polymerase chain reaction</i> OU <i>Hybrid Capture</i> (dans le titre)	
<b>Données épidémiologiques françaises</b>		1999-2003
Étape 1 ET		
Étape 5	<i>(Epidemiology</i> OU <i>Incidence</i> OU <i>Prevalence)</i> ET <i>(French</i> OU <i>France)</i>	
<b>Études économiques</b>		1997-2003
Étape 1 ET		
Étape 6	<i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost savings</i> OU <i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost effectiveness</i> OU <i>Economic value of life</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health economics</i> OU <i>Economic aspect</i> OU <i>Hospital cost</i> OU <i>Hospital charge</i> OU <i>Financial management, hospital</i> OU <i>Hospital billing</i> OU <i>Hospital finance</i> OU <i>Hospital running cost</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Cost(s)</i> OU <i>Economic(s)</i>	
<b>Littérature française</b>		1997-2003
Étape 7		
	<b>Nombre total de références obtenues</b>	1 061
	<b>Nombre total d'articles analysés</b>	370
	<b>Nombre d'articles cités</b>	109

## **IV. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES**

### **IV.1. Histoire de la maladie et épidémiologie**

#### IV.1.1. Histoire de la maladie

Seules les études concernant l'histoire de l'infection à HPV ont été sélectionnées. L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus n'a pas fait l'objet d'une revue exhaustive. L'histoire de l'infection à HPV a été décrite à partir de revues de synthèse.

Les études longitudinales avec recherche de l'ADN d'HPV réalisée au début de l'étude et étude de la progression de la maladie pour analyser la persistance de l'infection, et les études cas-témoins pour rechercher les cofacteurs de la maladie n'ont pas été analysées de façon exhaustive dans les délais impartis.

#### IV.1.2. Épidémiologie

Les méta-analyses et revues de synthèse postérieures à 2000 ont été analysées : la méthodologie devait être décrite, incluant le mode de sélection des articles ainsi que leurs critères d'inclusion et de non-inclusion.

Les études de cohortes sur des groupes particuliers de patientes (immunodéprimées par exemple) étaient exclues.

Les critères de sélection des études de prévalence en fonction de l'âge étaient les suivants :

- études cas-témoins, études transversales ou études de population ;
- population décrite ;
- résultats de la prévalence des HPV à haut risque ;
- groupes de patientes définies selon la catégorie de lésions cervicales à la cytologie (absence de lésion, atypie, CIN, etc.) ou à la biopsie ;
- test HPV fiable, pouvant être utilisé dans un contexte de dépistage : PCR et *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (cf. § Évaluation du test).

### **IV.2. Étude des tests de détection du génome d'HPV**

L'évaluation des tests avait été réalisée par le NCCHTA en 1999 et par l'Anaes en 2002. Les principales conclusions sont résumées dans ce rapport. L'évaluation a porté sur leurs performances dans des situations de dépistage primaire.

Une évaluation de la performance des tests réalisée par le *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA) a été publiée en novembre 2003, pendant la rédaction de ce rapport : les principaux résultats et conclusions ont été inclus (19).

## ÉVALUATION DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

### I. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

#### I.1. Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus se situe au 2<sup>e</sup> rang des cancers de la femme dans le monde, et est le premier en termes de mortalité dans les pays en voie de développement.

En France en 2000, le cancer du col représentait 2,9 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes (estimé à 3 387 nouveaux cas, 8<sup>e</sup> rang des cancers féminins). La répartition par âge de l'incidence des cancers invasifs indiquait une fréquence croissante à partir de 20 ans, jusque vers 40-44 ans (20 cas pour 100 000), suivie d'une diminution jusqu'à 50 ans, puis d'une stabilisation jusqu'aux âges les plus élevés (17 cas pour 100 000) (1). L'âge moyen du diagnostic était de 51 ans (1).

La mortalité par cancer du col était très faible chez les femmes de moins de 30 ans ; elle augmentait ensuite régulièrement et atteignait 15 décès pour 100 000 chez la femme de 85 ans et plus (1). En 2000, le nombre total de décès était estimé à 1 000 par an (1).

**Tableau 2.** Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus par tranche d'âge en France en 2000 d'après l'INVS, 2003 (1).

Âge (ans)	Taux d'incidence *	Taux de mortalité*
0-14	0,0	0,0
15-19	0,1	0,0
20-24	1,3	0,0
25-29	6,1	0,3
30-34	13,5	1,1
35-39	18,3	2,5
40-44	19,8	3,7
45-49	17,2	4,9
50-54	15,7	5,1
55-59	16,0	4,5
60-64	16,5	4,7
65-69	17,6	5,3
70-74	16,6	6,7
75-79	17,2	8,9
80-84	17,5	11,6
85 +	16,8	15,0
Total	11,2	3,3

\* Taux annuel estimé pour 100 000 personnes

## I.2. Le dépistage du cancer du col de l'utérus

Les données internationales montrent que la France se situe dans les régions à faible incidence du cancer du col utérin. Dans le monde, les variations d'incidence sont liées aux différences d'accès au dépistage par frottis cervicaux. En France, si le dépistage n'est pas organisé, la pratique individuelle du dépistage s'est développée à partir des années 1960, permettant aux cohortes nées après 1938 de présenter une incidence basse (1). L'incidence du cancer du col a diminué en France entre 1980 et 2000 (1) :

- le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence était de - 2,88 %, le nombre de nouveaux cas passant de 4 879 en 1980 à 3 387 en 2000 ;
- la mortalité a diminué de 4,44 % par an : le nombre de décès étant passé de 1 941 en 1980 à 1 004 en 2000.

Cette évolution favorable de l'incidence était liée à l'amélioration de l'hygiène et au traitement des lésions cancéreuses découvertes grâce au frottis cervico-utérin (FCU), l'efficacité du dépistage du cancer du col par le FCU ayant été démontrée (2). Ce dépistage individuel concernait plus de 60 % de la population féminine (20)<sup>2</sup>.

En 2003, le plan cancer publié par le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées a notamment pour objectif de «favoriser le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus ». L'une des mesures de ce plan est de «renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque » afin d'atteindre un taux de couverture de 80 % chez les femmes de 25 à 69 ans ([www.plancancer.fr](http://www.plancancer.fr)).

**Conclusion.** En France, en 2003, le cancer invasif du col utérin reste un problème important de santé publique, au 8<sup>e</sup> rang des cancers féminins avec 3400 nouveaux cas et environ 1 000 décès par an.

## II. HISTOIRE DE LA MALADIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

### II.1. Histoire de la maladie

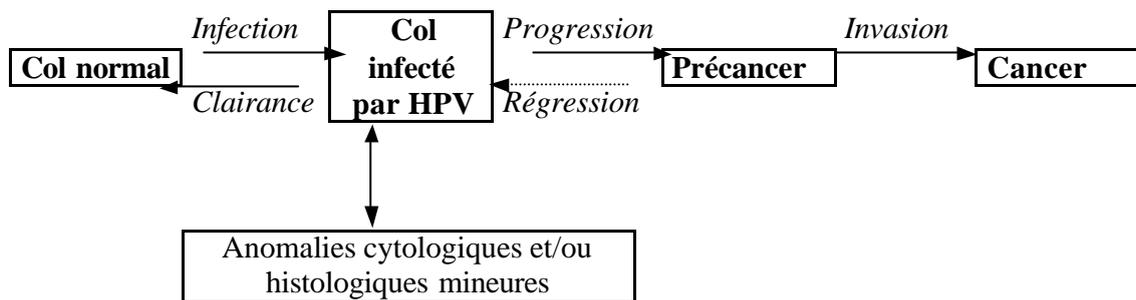
#### II.1.1. Introduction

L'histoire naturelle du cancer du col est le plus souvent un processus lent. Elle est étroitement liée à l'histoire de l'infection à papillomavirus.

L'histoire naturelle de l'infection et du cancer a été schématisée par Schiffman et Krüger Kjaer (21) dans la figure 1.

---

<sup>2</sup> La question des modalités de ce dépistage, organisé ou individuel, n'est pas l'objet de ce rapport.



**Figure 1.** Histoire naturelle de la cancérogenèse du col extrait de Schiffman.

### II.1.2. Rappel cyto-histologique

La classification anatomopathologique des cancers invasifs distingue trois types : les carcinomes épidermoïdes qui représentent 80 à 95 % des tumeurs malignes du col, les adénocarcinomes, et des tumeurs rares (sarcomes, mélanomes, autres cancers).

Les lésions épithéliales précancéreuses malpighiennes ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (*Cervical intra-epithelial neoplasia* CIN) sont classées en trois grades 1, 2, 3 selon la hauteur de l'atteinte de l'épithélium. La cytologie permet le diagnostic des lésions précancéreuses qui sont répertoriées selon le système de Bethesda actualisé en 2001. Il est décrit dans les recommandations de l'Anaes en 2002 et rappelé en Annexe 1 (20).

Les lésions malpighiennes sont classées selon leur gravité et leur prise en charge :

- les lésions malpighiennes de bas grade (LSIL) regroupent les modifications cellulaires dues à l'effet cytopathogène des HPV (koïlocytes), les dysplasies légères ou CIN 1. Plus de la moitié de ces lésions régressent, les autres persistent ou parfois progressent vers des lésions de haut grade et des cancers invasifs (20) ;
- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN 2 et CIN 3) et les carcinomes *in situ*. Elles risquent d'évoluer vers le cancer invasif, si elles ne sont pas traitées, mais peuvent régresser.

L'histoire naturelle du carcinome glandulaire est moins bien connue. Les anomalies cytologiques sont classées en atypie des cellules glandulaires, adénocarcinome *in situ* et adénocarcinome (Annexe 1).

### II.1.3. Évolution naturelle des lésions cervicales

Le but du présent rapport n'est pas d'analyser l'ensemble des publications sur l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus ; l'évolution de chacun des types cytologiques et histologiques vers une lésion de plus haut grade et vers le cancer invasif est décrite dans les *tableaux 3 et 4* extraits des publications cités par Riethmuller dans *Papillomavirus humains, biologie et pathologie tumorale* (22).

**Tableau 3.** Progression ou régression naturelle des CIN d'après Ostor, 1993 (23) extrait de Riethmuller, 2003 (22).

Grade de la lésion	Régression (%)	Persistance (%)	Progression vers CIN 3 (%)	Progression vers l'invasion (%)
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	< 56	-	> 12

**Tableau 4.** Frottis cervico-vaginal anormal : progression ou régression naturelle d'après Melnikow, 1998 (24).

Type de frottis	Taux de régression (%) vers la normalité (IC 95)	Taux de progression (%) en 24 mois (IC 95)	Taux de progression (%) vers un cancer invasif en 24 mois (IC 95)
ASC ou ASC-US	68,2 (57,5-78,9)	7,2 (0,8-13,5)	0,25 (0-2,25)
LSIL	47,4 (35,9-58,9)	20,8 (6,1-35,6)	0,15 (0-0,71)
HSIL	35 (16,6-53,5)	23,4 (12,8-33,9)	1,44 (0-3,95)

Dans cette méta-analyse de 15 études (24), les patientes avaient eu un suivi sans traitement d'au moins 6 mois. Le taux de progression des lésions histologiques CIN augmente avec leur sévérité.

#### II.1.4. Relation causale entre infection à HPV et cancer du col

L'association causale entre HPV et cancer du col a été établie par l'IARC et l'OMS qui ont classé les HPV type 16 et 18 agents carcinogènes. Les critères de causalité proposés par Hill (25) ont été appliqués par Bosch *et al.* (4) dans le modèle HPV/cancer du col utérin et sont résumés ci-dessous, sous réserve des limites méthodologiques des études épidémiologiques.

##### — Limites méthodologiques des études épidémiologiques

Franco (26) a souligné que les études épidémiologiques sur la recherche des causes de cancer du col et l'infection à HPV étaient difficiles à analyser ; le risque relatif (études de cohorte), l'*odds ratio* (études cas-témoins) peuvent être affectés par des erreurs de mesure : test de détection virale et diagnostic de la lésion précancéreuse ou cancéreuse (définitions rappelées dans le glossaire en Annexe 2).

Parmi les erreurs d'interprétation pouvaient intervenir (26,27) :

- la sensibilité médiocre des premiers tests de biologie moléculaire utilisés (cf. chapitre test) ; la performance des tests les plus sensibles pour diagnostiquer l'infection (PCR) est influencée par de nombreux paramètres : type d'amorces, milieu, expérience du laboratoire ;
- la quantité variable de cellules obtenues selon le type d'échantillon et de prélèvement (biopsie, spatule, cyto-brosse, écouvillon) ;
- la variation de la charge virale, le caractère transitoire de l'infection ;
- la reproductibilité variable des résultats du frottis et de la biopsie (28) ;

- la multiplicité des facteurs intervenant dans la dynamique de l'infection (nouveaux partenaires sexuels, persistance *versus* régression de l'infection, réponse anticorps, effet possible de la biopsie sur l'évolution des lésions cervicales) ;
- la classification des lésions cancéreuses (cytologie ou histologie, terminologies variables des lésions cytologiques selon les pays et évolution des classifications des lésions) ;
- le rôle des cofacteurs (tabac, contraceptifs oraux, nombre de partenaires sexuels, etc.) dans la survenue de l'infection et/ou la progression des lésions.

Ces auteurs concluaient que les études épidémiologiques «classiques » étaient insuffisantes pour comprendre le rôle et les mécanismes de ces facteurs dynamiques dans l'histoire naturelle de la maladie.

Dans le cadre de ce rapport, seules les revues de synthèse et les études épidémiologiques récentes sont analysées.

— *Force de l'association*

L'IARC a réalisé une revue de 11 études cas-témoins réalisées dans 9 pays chez 1 918 femmes ayant un carcinome malpighien et 1 928 témoins (6). Les patientes avaient un diagnostic récent de cancer confirmé histologiquement, et les témoins étaient recrutés dans la population générale, l'hôpital ou les cliniques, appariés sur l'âge. La détection d'HPV sur les frottis ou les prélèvements de biopsies était réalisée par PCR. La prévalence globale était de 90,7 % chez les patientes ayant un cancer du col et 13,4 % chez les témoins. Elle variait selon la méthode utilisée, atteignant 96,6 % (patientes) et 15,6 % (témoins) avec les sondes G5+/G6+.

Le risque de cancer malpighien était associé à l'infection à HPV avec un *odds ratio* variant de 17,9 (IC : 9,1-34,3) à 276,8 (IC : 139,7-548,3). L'*odds ratio* ajusté pour l'âge et le centre était de 158,2 (IC : 113,4-220,6) (2 pays ayant utilisé une méthode moins sensible ont été exclus).

— *Stabilité de l'association*

Bosch *et al.* (4) ont résumé les très nombreuses études réalisées dans différents pays et chez des populations variées qui montrent des résultats similaires, ne remettant pas en question l'hypothèse de causalité entre infection à HPV et cancer du col.

— *Spécificité de l'association*

La plupart des auteurs considèrent qu'il n'y a pas d'autre facteur de risque indépendant du cancer du col, mais des cofacteurs qui modifient le risque des femmes infectés par HPV (27,29-34) :

- facteurs environnementaux : comportement sexuel, tabac, utilisation prolongée de contraceptifs oraux, parité, co-infections avec d'autres agents responsables d'infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- facteurs liés à l'hôte : facteurs de croissance, cytokines, prédispositions génétiques (expression d'haplotypes HLA), statut de l'immunité humorale et cellulaire (augmentation de la prévalence chez les transplantées rénales, et/ou dialysées, chez les patientes infectées par le VIH).

L'analyse des études épidémiologiques analysant le rôle des autres facteurs ne sera pas réalisée dans le rapport.

— *Relation temporelle*

Les synthèses des auteurs (4,5,9,21,35-37) concluaient sur les points suivants :

- les études rétrospectives sur des frottis et tissus archivés ont montré que l'infection à HPV précède le développement des lésions ; le risque de lésions de haut grade est plus élevé lorsque le même type d'HPV est retrouvé aux prélèvements successifs ;
- les études de cohorte ont montré que la plupart des infections étaient mineures et transitoires : seule une faible proportion de femmes infectées développera une tumeur, estimée à 10 à 20 % dans le rapport Anaes 2003 (20) ;
- après l'infection asymptomatique, détectée uniquement par les techniques de biologie moléculaire, la clairance virale survient dans un délai de 8 mois à 2 ans ;
- la persistance de l'infection par un HPV à haut risque a été démontrée comme le facteur de risque majeur : l'HPV 16 persisterait plus longtemps que les autres types viraux, les HPV à bas risque persisteraient moins longtemps (4 à 6 mois).

La durée d'évolution des lésions épithéliales provoquées par l'infection vers le cancer invasif est lente, de l'ordre de 10 ans (29). La revue du NCCHTA concluait que les HPV pouvaient être détectés dans des frottis « archivés » obtenus 10 ans avant le diagnostic de cancer ; trop peu de cas avaient été étudiés pour estimer plus précisément l'intervalle entre la présence d'ADN et le diagnostic de cancer (9).

— *L'effet dose-réponse : rôle de la charge virale*

Habituellement utilisé dans les modèles de cancer ayant une cause chimique, ce critère est plus difficilement applicable dans le cas des virus oncogènes.

Néanmoins, dans le cadre de l'infection à HPV, le niveau de la charge virale, en particulier de l'HPV 16, interviendrait dans le risque de progression des lésions (de LSIL vers HSIL, de CIN vers cancer invasif) (4,20,38). Elle a été étudiée par deux méthodes :

- la PCR quantitative en temps réel : 2 auteurs ont montré qu'une charge virale élevée augmenterait le risque de dysplasie sévère (39,40) ;
- le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2), utilisé pour une mesure semi-quantitative de la charge virale : ces travaux, qui ne seront pas analysés en détail dans ce rapport, montrent des résultats discordants :
  - certains auteurs ont montré qu'une charge virale élevée (> à 10 ou > 100 pg/ml) était associée à un risque plus élevé de développer des lésions CIN 2/3+ (37,41),
  - Lorincz (42) a utilisé HC 2 pour une analyse semi-quantitative d'HPV (10 à 100, >100 à 1000, = 1 000 URL/PC) dans les liquides de lavage cervical archivés de 2 941 femmes HPV (+) avec une cytologie normale d'une cohorte de 20 810 femmes. Il concluait que le risque de CIN 3 augmentait dans les 9 premiers mois chez les femmes ayant une charge virale élevée ; mais sur une période de suivi de 122 mois, le risque n'augmentait pas lorsque la charge virale était élevée. Bory *et al.* n'avaient également pas retrouvé de valeur pronostique de la charge virale (43).

Les méthodes utilisées par ces auteurs étaient variables (cytobrosse dédiée à l'étude d'HPV, liquide résiduel d'un frottis, liquide de lavage cervical, étude prospective ou échantillons archivés, critères de sélection des patientes pour la biopsie). Les résultats différents obtenus avec la PCR en temps réel pouvaient être dus à une sensibilité analytique plus élevée que celle de HC 2 (44).

En 2004, l'impact de la charge virale est en cours d'étude : relation entre une charge virale élevée et risque d'évolution des lésions cytologiques, seuil ayant une signification clinique, charge virale en fonction du type d'HPV.

— *Plausibilité biologique*

Les études *in vitro* et chez l'animal ne seront pas développées dans ce rapport ; Bosch *et al.* concluait dans leur revue que l'association d'HPV dans les prélèvements et le cancer du col est plausible et cohérente.

— *Expérimentation*

Les travaux expérimentaux étudiant les mécanismes biologiques de la cancérogenèse ne seront pas développés dans ce rapport.

En résumé et schématiquement sur le plan moléculaire, les travaux fondamentaux ont montré l'intégration du génome viral au génome cellulaire dans la majorité des cancers invasifs. Celle-ci contribue à la dérégulation de la transcription des oncogènes viraux E6 et E7 qui sont alors surexprimés. Les protéines E6 et E7 interfèrent avec les protéines de régulation du cycle cellulaire, ce qui conduit à une dérégulation du cycle cellulaire et à l'immortalisation (29,45,46).

## II.1.5. Épidémiologie de l'infection à HPV

— *Prévalence des HPV dans le cancer du col dans le monde*

Une méta-analyse a été réalisée sur 85 études (publiées jusqu'en février 2002) pour estimer la prévalence des HPV dans le cancer du col au niveau international (47). Elle était limitée aux études qui incluaient au moins 20 cas de cancer invasif, qui avaient utilisé la PCR, et qui avaient précisé la prévalence par type d'HPV.

Sur 10 058 cas de cancer, le type histologique était connu dans 73% des cas, et la prévalence d'HPV a été stratifiée sur ce critère (*tableau 5*).

**Tableau 5.** Prévalence d'HPV dans le cancer du col dans le monde.

Type de cancer	Nombre d'études	Nombre de cas	Prévalence HPV (%)	Prévalence ajustée*	IC (95 %) (prévalence globale)
Total	85	10 058			
Carcinome malpighien	47	5825	86,9	87,3	(84,8-89,5)
Adénocarcinome	45	1508	76,7	76,5	(72,3-80,3)
Type non précisé	48	2725	89	89,2	(85,1-92,3)

\* Prévalence ajustée pour l'origine géographique, le type de prélèvement, le type d'amorce. IC : intervalle de confiance à 95%.

L'HPV 16 était identifié plus souvent dans les carcinomes malpighiens (55,2 %) que dans les adénocarcinomes (31,3 %), ainsi que les types 31, 33, 52 et 58. L'HPV 18 était plus fréquemment isolé dans les adénocarcinomes (37,7 %) que dans les carcinomes malpighiens (12,3 %).

L'HPV 16 était le type prédominant dans toutes les régions, suivi de l'HPV 18, puis 45, 31, 33, 58, 52. En Amérique du Nord et en Europe, 70 % des cancers du col étaient associés à l'HPV 16, les autres types les plus fréquents étant les HPV 18, 31 et 45.

Selon les études, 93 à 99,7 % des cancers avaient un HPV détectable (5,35).

— *Types d'HPV à haut risque de cancer*

Il est établi que certains HPV sont à haut risque (terminologie anglo-saxonne). Une synthèse avait été réalisée par l'Anaes en 2002, de laquelle est extrait le *tableau 6* ci-dessous (20).

**Tableau 6.** Génotypes de papillomavirus humains génitaux d'après Schiffman, 2000 (48) ; Meijer, 2000(49) ; Muñoz, 2000 (35) ; Herrero, 1999 (50) ; de Villiers, 2001 (51) et Bosch, 2001 (52).

HPV à haut risque	16 18 31 33 35 39 45 51 52 56 58 59 66 68
HPV à faible risque	6 11 30 34 40 42 43 44 53 54 55 61 62 64 67 69 70 71 72 74 79 81 82 84 85 87...
HPV à biologie mal connue	73 83...

Dans la revue de 11 études cas-témoins réalisées par l'IARC en 2003 (6), Muñoz a étudié le risque de cancer selon le type d'HPV. Les *odds ratios* (risque de cancer par rapport aux témoins) étaient supérieurs à 100 pour la plupart des types décrits à haut risque dans le tableau précédent et supérieurs à 45 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 4) pour les types 35, 51, et 56.

Dans cette revue portant sur 1 739 patientes et 259 témoins infectés, les infections multiples n'étaient pas plus souvent significativement associées au risque de cancer par rapport aux infections uniques (*odds ratio* : 0,7 [IC 0,4-1]).

- *Prévalence d'HPV en fonction de l'âge*
- Critères de sélection des études :
  - revues de synthèse postérieures à 1999 ;
  - études transversales ou longitudinales ayant inclus plus de 1000 femmes et réalisées dans les pays développés où des programmes de dépistage ont été expérimentés ;
  - études ayant utilisé la PCR ou HC 2 ;
  - description des résultats chiffrés (histogrammes de répartition non retenus) par tranche d'âge.
- Limites de l'évaluation :
  - en dehors de l'évaluation réalisée par le NCCHTA, aucune des revues de synthèse ne précisait le mode de sélection des articles ; elles étaient soit très générales, soit focalisées sur les travaux des propres auteurs, et n'ont pas été retenues dans l'analyse ;
  - cette revue ne peut être exhaustive car les études de cohorte réalisées pour évaluer l'intérêt du test HPV dans la prise en charge des anomalies du frottis cervico-utérin n'ont pas été analysées ;
  - l'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible. La précocité des rapports sexuels, le nombre de partenaires, l'association à d'autres MST, étaient décrits comme des facteurs favorisant ces infections (20) et qui pouvaient intervenir sur la prévalence. De plus, l'incidence de l'infection et l'incidence des cancers par tranche d'âge étaient également influencées par l'impact des programmes de dépistage dans les pays où ces études étaient réalisées (4).
- Résultats
  - Ils sont décrits dans le *tableau 7*.

**Tableau 7.** Prévalence des HPV à haut risque en fonction de l'âge.

Auteur, année, pays	Protocole	Population (n)	Test	Prévalence globale (%)	Prévalence des types à haut risque		
					n	Tranche d'âge (ans)	Résultats %
<i>Études internationales</i>							
Franco, 1999 (53) <b>Brésil</b>	Étude longitudinale	1 425	MY09/1 1	8,4		< 35 > 35	10,6 5,4
Ratnam, 2000(54) <b>Canada</b>	Étude transversale 10 centres, consultation de dépistage	2 098	HC 1 puis HC 2	10,8	401 1 098 536 59	< 25 25-34 35-44 45-59	16,7 11,7 5,0 3,6
Schneider, 2000 (55) <b>Allemagne</b>	Cohorte, dépistage 7 centres	4 761	PCR	7,8	2 308 2 453	< 35 = 35	10,8 4,9
Sellors, 2000 (56) <b>Canada</b>	Échantillons tirés au sort par tranche d'âge dans une population de dépistage	1 004	HC 2	12	89 125 159 163 157 144 118	15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49	15,7 24,0 16,4 12,3 9,6 8,3 3,4
<i>Études françaises</i>							
Clavel, 2001 (57)	Étude longitudinale prospective Consultation de dépistage	7 932	HC 2	15,3	418 1 843 2 076 1 925 1 014 658	< 20 21-30 31-40 41-50 51-60 > 60	20,1 23,6 13,6 12,2 10,8 9,3
Riethmuller, 1999 (58)	Consultation hospitalière de dépistage	466	HC 2	17,8	49 173 159 67 18	16-24 25-34 35-44 45-54 > 55	20,4 21,9 17,6 8,9 5,5

HC 1 : *Hybrid Capture® 1*, HC 2 : *Hybrid Capture® 2*, PCR : *polymerase chain reaction*

Malgré les limites de l'analyse précédemment décrite, les données confirmaient que la prévalence d'HPV diminuait avec l'âge : selon les tranches d'âge utilisées par les auteurs, la diminution de la prévalence était observée à partir de 25, 30 ou 35 ans.

Dans les 2 études françaises, la prévalence globale était de 15,3 % à 17,8 % : ces chiffres plus élevés que dans les autres études pouvaient être dus à un recrutement hospitalier : la prévalence augmentait jusqu'à 30 ou 35 ans, puis diminuait ensuite pour atteindre 5,5 % à 9 % au-delà de 55 et 60 ans.

La revue du NCCHTA a rapporté 14 études décrivant la prévalence en fonction de l'âge : dans 10 études, la prévalence diminuait avec l'âge (dans les 4 autres, la prévalence était basse quel que soit l'âge). Cuzick concluait que dans les grandes études ayant analysé les HPV à haut risque, la prévalence variait de 10 à 30 % entre 20 et 30 ans, et diminuait à 3-10 % après 30 ans (9).

Dans la revue épidémiologique, précédemment citée, de 11 études cas-témoins (6) la distribution des types d'HPV ne variait pas en fonction de l'âge chez les témoins. Chez les patientes, la prévalence d'HPV 16 diminuait avec l'âge (< 35, 35-49, > 50), mais elle augmentait pour les types 39, 52 et 58.

La question de la recrudescence de l'infection après 45 ans avait été soulignée par Cuzick; mais les travaux analysés dans ce rapport n'ont pas permis d'approfondir cette question.

— *Avis du groupe de travail*

Le rôle des HPV dans le cancer du col est clairement démontré; en 2004, les experts considèrent qu'il était retrouvé dans au moins 95 % des cancers malpighiens, l'identification du virus étant étroitement dépendante de la sensibilité de la technique utilisée. L'infection à HPV étant sexuellement transmissible, les modifications des comportements (âge jeune aux premiers rapports sexuels, grand nombre de partenaires) pourraient intervenir dans l'épidémiologie de la maladie.

La place des cofacteurs associés à l'infection à HPV est en cours de réévaluation; ils pourraient intervenir pour cibler la population qui bénéficierait du test HPV en situation de dépistage ou pour modifier la prise en charge des femmes HPV(-): comportement sexuel, tabagisme, contraception orale, immunosuppression.

## II.2. Prise en charge de la maladie

### II.2.1. Prise en charge des anomalies précancéreuses

La découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin conduit à une démarche de surveillance (répétition du frottis et/ou recherche d'HPV) ou de diagnostic (colposcopie avec biopsie ou exérèse pour diagnostic histologique): elle permet de guider les choix thérapeutiques. Les modalités et indications thérapeutiques sont définies dans les recommandations de l'Anaes de 2002 (20).

### II.2.2. Traitement de l'infection à HPV

Il n'y a en 2003 pas de traitement de l'infection à HPV. Des vaccins prophylactiques sont en développement (59).

<p><b>Conclusion.</b> Le rôle de certains types d'HPV dans la cancérogenèse est démontré en cas d'infection persistante. La plupart des infections guérissent spontanément. Des inconnues persistent sur la durée de la « persistance à risque », l'impact de la charge virale, des cofacteurs liés à l'hôte ou exogènes: elles sont en cours d'étude et pourraient avoir des conséquences sur les modalités de réalisation et de mise en œuvre d'un dépistage (ciblage de la population).</p>
--

### III. MÉTHODES DE DÉPISTAGE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

#### III.1. Technique de référence : frottis cervico-utérin (FCU)

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est actuellement réalisé par le frottis cervico-utérin. La technique de référence est la technique par étalement ou conventionnelle (dite de Papanicolaou). Une technique en couche mince, ou frottis en milieu liquide, a été développée.

##### III.1.1. Frottis cervico-utérin selon la méthode par étalement

Les performances diagnostiques de la technique par étalement (dite de Papanicolaou) ont été analysées par l'Anaes en 1998 (publications sélectionnées entre 1992 et 1998) (60). Elles sont résumées dans le *tableau 8*.

**Tableau 8.** Performances diagnostiques du frottis cervico-utérin conventionnel (selon Papanicolaou).

Référence	Nombre d'études (n)	Seuil de détection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaires
Anaes, 1998 (60)	4 études 1 méta-analyse	Lésion malpighienne de bas grade	32 à 73	40 à 83	Grande disparité des études Lecture indépendante non systématique Critère de référence (biopsie) dans un nombre limité d'études ou sur un petit nombre de cas
Anaes, 1998 (60)	4 études 2 méta-analyses	Lésion malpighienne de haut grade	32 à 98	57 à 82	Variabilité des résultats selon l'instrument employé pour faire le frottis

Cas des anomalies glandulaires : le dépistage par le frottis cervical a une sensibilité insuffisante (50 à 72 %) pour identifier les lésions glandulaires et le CIN est la lésion la plus fréquente en cas de diagnostic cytologique d'anomalie des cellules glandulaires (20).

##### III.1.2. Frottis en milieu liquide

La technique de recueil en milieu liquide permet une observation avec étalement en couche mince et l'élimination d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies. Elle nécessite un apprentissage car cette technique modifie les repères visuels habituels. Ses performances par rapport au frottis conventionnel ont été évaluées par différentes agences. Certaines conclusions étaient convergentes : il réduisait le nombre de frottis ininterprétables et permettait l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques en particulier la réalisation d'un test HPV (20). Le consensus n'était pas établi quant à une supériorité par rapport au frottis conventionnel pour identifier les lésions ; ceci s'expliquait en partie par les difficultés méthodologiques d'évaluation des performances de ces tests.

— *Évaluation de l'Anaes en 2002 (20)*

L'évaluation de l'Anaes en 2002 a porté sur 17 études avec contrôle histologique et 9 études sans contrôle biopsique. Le rapport décrivait les limites méthodologiques suivantes :

- la méthode de référence : il s'agissait le plus souvent de l'histologie par biopsie. Or un nombre faible de patientes avaient cet examen, en particulier en cas de frottis normal, pour des raisons éthiques ; les études conduites dans la population générale avec un taux de prévalence faible de lésions CIN 2/3 et de cancer ne permettaient pas une estimation rigoureuse de la performance des tests. Les échantillons sur lesquels étaient fondés les calculs des valeurs prédictives n'étaient donc pas représentatifs de la population générale ;
- les populations étudiées étaient hétérogènes : population de dépistage (avec des protocoles variables selon les pays), ou populations ciblées, pays industrialisés ou cohortes de différents pays ;
- les modalités de réalisation des tests étaient très hétérogènes : matériel utilisé (type de spatules, brosette, écouvillon), méthode en *split sample* ou *direct to vial*, qualité des prélèvements ;
- les modalités d'analyse étaient variables : choix du seuil de détection des anomalies cytologiques (ASC-US, LSIL ou HSIL).

La comparaison des méthodes (conventionnelle, milieu liquide) a conduit aux conclusions suivantes pour le frottis en milieu liquide :

- le taux de détection des anomalies cytologiques LSIL et HSIL apparaissait le plus souvent supérieur ;
- sur les quelques études retenues, la sensibilité semblait le plus souvent supérieure à celle du frottis conventionnel mais la différence n'était pas significative, et les observations ne permettaient pas de conclure quant à la spécificité ; un plus grand nombre d'études adaptées était nécessaire pour analyser et comparer les performances des deux techniques ;
- le nombre de frottis ininterprétables était plus faible.

Dans la revue de Nanda (61) sélectionnée par l'Anaes, évaluant l'efficacité des méthodes pour le dépistage et le suivi des lésions, 12 études utilisant le frottis conventionnel et 3 utilisant le milieu liquide (ML) ont été sélectionnées : la sensibilité variait de 30 à 87 % lorsque le seuil était LSIL/CIN 1, 44 à 99 % lorsque le seuil était HSIL/CIN 2/3. La spécificité variait de 93 à 98 %.

Conclusion de l'Anaes en 2002 : les experts avaient souligné que la qualité du frottis cervico-utérin était essentielle. Le frottis en milieu liquide améliorait la qualité des prélèvements et permettait la recherche d'HPV sur le même prélèvement. Les données disponibles en 2002 n'étaient pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et de spécificité.

Remarque : la réalisation du test HPV sur le même prélèvement nécessite que le milieu ait été validé pour la cytologie et pour la biologie moléculaire : seuls deux milieux (ThinPrep et Autocyte) ont reçu cet agrément.

— *Évaluation du NICE en 2003*

En octobre 2003, le NICE a actualisé l'évaluation précédemment citée et a recommandé l'utilisation de la technique en milieu liquide pour le programme de dépistage du cancer du col en Angleterre et au pays de Galles (62). Les études étaient insuffisantes pour préconiser un milieu de conservation plutôt qu'un autre (SurePath, Cytoscreen, Labonord Easy Prep).

Études analysées

Cette recommandation était basée sur l'ensemble des éléments disponibles depuis la précédente évaluation (juin 2002) et l'avis d'experts.

- L'analyse d'études ayant utilisé SurePath et ThinPrep ; le rapport cite :
  - 1 étude pilote comparative (ML *versus* FC) menée dans 3 sites anglais ;
  - 6 études comparatives (ML *versus* FC) avec une méthode de référence (histologie ou diagnostic anatomopathologique) ;
  - 8 études en *split sample* ;
  - 6 études de 2 cohortes ;
  - 1 étude d'implantation en Écosse ;
  - l'évaluation du NZHTA précédemment citée par l'Anaes ;
  - 1 étude transversale (63).
- Une méta-analyse de 14 études comparant la sensibilité de la technique en milieu liquide et du FC dans la détection des anomalies de bas grade et d'anomalies plus sévères : la sensibilité pouvait être jusqu'à 12 % supérieure pour la technique en milieu liquide (type de lésions non précisé).
- Une méta-analyse de 6 études qui n'avait pas montré de différence dans la spécificité pour les 2 méthodes.

L'étude pilote anglaise et la majorité des 34 études rapportant le taux de frottis ininterprétables ont montré que ce taux était inférieur avec le milieu liquide (1,6 % *versus* 9,1 % dans l'étude pilote). Le taux de détection des néoplasies glandulaires serait équivalent à celui obtenu avec le frottis conventionnel.

Limites de l'évaluation

Les experts signalaient les limites suivantes :

- l'absence de critères permettant de définir qu'un nombre suffisant de cellules cervicales avait été prélevé, pouvant entraîner des faux négatifs ; mais ce risque devrait être compensé par la fréquence des examens dans le programme de dépistage ;
- l'augmentation de la sensibilité du ML pouvait être due à d'autres facteurs, tels que la formation accrue des pathologistes, le type de matériel utilisé ;
- seuls deux systèmes (SurePath et ThinPrep) avaient été évalués, en l'absence d'étude disponible pour les autres milieux.

Conclusion du NICE en 2003 : la cytologie en milieu liquide était recommandée pour le dépistage du cancer du col en Angleterre et au pays de Galles. Parmi les perspectives, il était recommandé de comparer les performances des méthodes, de valider le nombre de cellules par échantillon nécessaire à établir la qualité du frottis.

— *Avis des experts du groupe de travail*

En France, le taux de frottis ininterprétables est de l'ordre de 1 à 2 % (15).

Le frottis en milieu liquide apparaît plus sensible que le frottis conventionnel. La recherche d'HPV sur le liquide résiduel nécessite que les milieux liquides soient validés pour la cytologie mais également pour la biologie moléculaire et que la quantité de cellules restantes soit suffisante. La formation des pathologistes est essentielle.

### **III.2. Détection et identification des papillomavirus humains**

#### **III.2.1. Description des techniques**

Les techniques avaient été décrites et analysées lors des recommandations Anaes 2002 (20). Elles sont décrites en Annexe 3.

#### **III.2.2. Évaluation des tests**

Les experts de l'Anaes avaient limité leur évaluation à la PCR et à l'*Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (*Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2, HC 2). Cette démarche rejoignait celle du groupe du NCCHTA : ces auteurs avaient résumé les performances des tests de détection du génome de HPV (9) :

- faible sensibilité et/ou spécificité : hybridation *in situ*, *dot blot*, *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 1 ;
- forte sensibilité et spécificité : PCR et HC 2.

L'évaluation du NCCHTA concluait que :

- trois technologies (PCR avec amorces consensus MY09/11 ou G5+/6+, et HC 2) avaient une sensibilité et une valeur prédictive négative supérieures aux autres méthodes disponibles ;
- ces trois technologies avaient des performances similaires en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour identifier les lésions cervicales ;
- néanmoins, aucune étude comparant ces trois méthodes dans une population de dépistage n'avait été réalisée.

L'évaluation des performances diagnostiques des techniques de capture d'hybride et de la PCR a été réalisée par l'Anaes (tableau extrait du rapport en Annexe 3) (20). Les auteurs de ce rapport concluaient que la PCR et *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2) étaient en 2002 les techniques les plus performantes pour détecter l'ADN des HPV génitaux : la sensibilité dans le cadre du dépistage des lésions de haut grade variait de 73,8 % à 96,4 % pour la PCR et de 86 à 100 % pour *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2. Leurs spécificités étaient équivalentes et variaient selon les populations de 40 % à 90 %. Le taux de concordance calculé dans une étude de 566 femmes était de 89 % (20).

Le test HC 2 détecte un mélange de 13 types potentiellement oncogènes ou à haut risque, alors que la PCR permet le typage viral.

L'évaluation des différentes techniques utilisant la PCR (type de sonde, de milieu, contrôle de qualité) n'a pas été réalisée dans ce rapport d'étape.

## IV. ÉVALUATION DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE PRIMAIRE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

### IV.1. Introduction

Plusieurs auteurs ont évalué les performances des tests ou des stratégies de dépistage en utilisant les deux méthodes : frottis cervico-utérin (FCU) et tests de détection du génome HPV. La plupart des études étaient transversales, une étude randomisée a été publiée en décembre 2003 (étude HART) (64). Une étude décrivait des résultats à long terme avec incidence des CIN 2, CIN 3 ou cancers (65) et une étude en cours de publication a suivi la sous-population de femmes négatives pour les deux tests dans une population de dépistage (66).

Aucune étude évaluant l'impact de la détection d'HPV sur la mortalité n'est disponible.

L'Agence d'évaluation canadienne (CCOHTA) a publié en novembre 2003 une analyse de la performance des tests dans le dépistage du cancer du col (19).

### IV.2. Critères de sélection de la littérature

— *Critères d'inclusion :*

- études transversales et cohortes sur des populations de dépistage ;
- nombre de femmes incluses dans cette population supérieur à 1 000 ;
- détection d'HPV par PCR utilisant les amorces MY09/011, G5+/6+ et par *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2) ;
- lecture en aveugle des frottis et des tests HPV ;
- double lecture des lames anormales ou lecture par un panel de pathologistes des lames discordantes et contrôle de qualité du frottis ;
- seuil de référence : CIN 2, CIN 3 ;
- description des performances des tests, frottis cervico-utérin et test HPV ;
- description des méthodes statistiques utilisées pour les calculs de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives.

— *Critères de non-inclusion :*

- population sélectionnée de femmes présentant des anomalies au frottis ;
- études menées dans des populations ciblées : cliniques de maladies sexuellement transmissibles, patientes infectées par le VIH ;
- recherche d'HPV par autoprélèvement (67,68) ;
- analyse des frottis utérins par méthode automatisée (69) ;
- utilisation de la cervicographie comme critère de sélection des patientes ou d'indication de la colposcopie (67,70) ;
- détection d'HPV par le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 1 sur plus de 50 % de la population sans analyse des résultats en fonction des tests (54,70).

La cohorte de Schiffman (48) a été retenue bien qu'ayant utilisé HC 1 car 1 119 échantillons ont été testés par HC 2: 126/128 patientes ayant des lésions de haut grade (HSIL), 12 cancers, 189 femmes ayant des lésions de bas grade, 661 échantillons aléatoires parmi les frottis équivoques, 8,6 % des femmes ayant un test HC 1 positif pour HPV à haut risque et 4,5 % des patientes ayant des tests négatifs.

### IV.3. Description des études

Neuf études publiées entre 2000 et 2003 ont été sélectionnées : 8 études rapportant des données transversales, dont 1 étude randomisée (étude HART) (64), et 1 étude de cohorte avec un suivi de 10 ans (65) qui sera analysée séparément. Un expert a communiqué un article en cours de publication (66).

Elles sont classées selon les protocoles utilisés : études ayant corrigé le biais de vérification ou non, et la population (femmes de plus de 30 ans), et dans chaque groupe, par ordre chronologique.

Les méthodes sont décrites en Annexe 4 :

- toutes les études sauf celle de Kulasingam étaient menées sur des populations de dépistage ; aux États-Unis, les femmes étaient recrutées dans une clinique de surveillance des femmes en âge de procréer, mais le protocole était celui d'un programme de dépistage ;
  - le comparateur était le frottis cervico-utérin : dans 2 études, une lecture par un système automatisé (Papnet) a été utilisée pour le contrôle de qualité (48,55) ; le seuil utilisé était ASC-US (48,57,71), cytologie « *borderline* » (équivalent ASC-US) (64), Pap III (55), Pap II + (72), HSIL (63) ;
  - lorsque la méthode de détection était HC 2, seuls les résultats concernant la recherche d'HPV à haut risque avec un seuil de 1 pg/ml (recommandé par le fabricant) ont été retenus ;
  - la colposcopie était systématique dans 3 études (55,63,64) ; dans les autres études, les critères de l'indication de la colposcopie avec biopsie étaient variables ;
  - protocole de l'étude HART (64) : après un frottis conventionnel et un test HC 2, les patientes étaient randomisées en cas de frottis « *borderline* » (équivalent ASC-US) ou de test HPV positif avec une cytologie normale : soit colposcopie d'emblée, soit suivi avec frottis et test HPV à 6 mois et 12 mois. En cas d'aggravation des lésions à 6 mois, les patientes avaient une colposcopie. Dans les autres cas, elles avaient un nouveau contrôle et une colposcopie à 12 mois.
- Les patientes ayant un frottis montrant des lésions de dyskératose modérée (équivalent LSIL) ou plus sévères avaient une colposcopie d'emblée, ainsi que les patientes ayant un frottis ininterprétable à 2 ou 3 reprises. Sur la population de femmes ayant des résultats normaux, un échantillon aléatoire de 460 femmes (5 %) devait avoir une colposcopie.

- Analyse des données :
  - dans tous les cas, le critère de référence était la présence de lésions histologiques CIN 3 ou CIN 2/3 ou HSIL ;
  - les méthodes utilisées pour corriger le biais de vérification étaient variables : soit colposcopie avec biopsie sur un échantillon aléatoire de la population ayant un frottis normal (cyto (-)) et un test HPV négatif (HPV (-)) soit méthodes statistiques permettant en particulier d'estimer la prévalence de la maladie ;
  - suivi des patientes : dans l'étude de Schneider, les performances des tests étaient estimées sur la totalité de la période en ajustant sur la durée de suivi puis en appliquant une correction sur la prévalence de la maladie (55).

#### IV.4. Résultats des études

La performance des tests est évaluée par la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative dont les définitions sont rappelées en Annexe 2.

##### IV.4.1. Performances des tests

Les résultats sont décrits dans les *tableaux 9 et 10*.

La sensibilité du test HPV pour dépister des lésions de haut grade ou des lésions CIN 2/3 était de 78,9 à 100 % dans les études ayant corrigé le biais de vérification. Dans les 2 études allemandes (55,72) les performances du frottis étaient particulièrement basses. Dans les autres études ayant corrigé le biais de vérification, la sensibilité du frottis variait de 50 à 85,1 %.

La spécificité du test HPV variait de 69 à 96 %, *versus* 81,8 à 99 % pour le FCU.

Dans l'étude randomisée de Cuzick (64), les différences étaient significatives : sensibilité supérieure ( $p = 0,002$ ) et spécificité inférieure ( $p < 0,0001$ ) ; dans l'étude de Coste (63) la différence était significative pour la spécificité ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau 9.** Comparaison de la performance des tests en situation de dépistage.

Auteur, année	Critère de référence (n)	P HPV (%)	Frottis				Détection HPV			
			Sensibilité (%) (IC 95)	Spécificité % (IC 95)	VPP (%) (IC 95)	VPN % (IC 95)	Sensibilité (%) (IC 95)	Spécificité % (IC 95)	VPP % (IC 95)	VPN % (IC 95)
<i>Études ayant corrigé le biais de vérification</i>										
Schneider, 2000 (55) n = 5 455	CIN 2 (34) CIN 3 (71) CI (9)	4,9 à 10,8 selon l'âge	correction * 18,4 (11,6-25,7)	99 (98,7-99,3)	50 (34,9-65)	98 (97,6-98,4)	94,7 (90,3-98,3)	93,4 (92,7-94,1)	29,1 (24,5-33,7)	99,9 (99,7-100)
Kulasin-gam, 2002 (71) n = 4 075	= CIN 3 (87)	-	61,3 (48,5-70,9)	82,4 (81,8-83,1)	-	98,5	88,2 § (78,9-93,8)	78,8 § (77,9-79,7)	-	99,5 §
Petry 2003 (72) n = 8 466	CIN 3 (37)	6,4	46 (30,8-61,9)	98 (96,7-98,8)	9,7 (6,1-15)	99,7 (99,8-99,9)	97,3 (83,2-99,6)	95,2 (93,4-96,5)	8,7 (6,3-11,8)	100 (55,3-100)
Coste, 2003 (63) n = 1 757	CIN = 2 (41)	-	60** (50-80) 65*** (50-80)	99** (99-99) 98*** (98-99)	-	-	96 (88-100)	85 (83-87)	-	-
Cuzick, 2003 (64) n = 10 358	= CIN 2 (90)	-	76,6 (65,1-85,1)	95,8 (95,4-96,2)	15,8 (12,7-19,4)	-	97,1 (91,2-99,1)	93,3 (92,7-93,9)	12,8 (10,4-15,7)	-

**Tableau 9 (suite).** Comparaison de la performance des tests en situation de dépistage.

Auteur, année	Critère de référence (n)	P HPV (%)	Frottis		Détection HPV					
			Sensibilité (%) (IC 95)	Spécificité % (IC 95)	VPP (%) (IC 95)	VPN % (IC 95)	Sensibilité (%) (IC 95)	Spécificité (%) (IC 95)	VPP % (IC 95)	VPN % (IC 95)
<i>Études n'ayant pas corrigé le biais de vérification</i>										
Schiffman, 2000 (48) n = 8 544	HSIL (128) Cancer (12)		77,7	94,2	-	-		89,0	-	-
Clavel, 2001 (I) (57) n = 2 281	HSIL (47)	15,3	68,1 (55,4-79,2)	95,3 (94,5-96,2)	23,5 (16,4-30,7)	-	100 (93,8-100)	87,3 (85,9-88,7)	14,2 (10,4-18)	-
Clavel, 2001(II) (57) n = 5 651	HSIL (82)	-	87,8 (80,3-93,3)	93 (92,4-93,8)	15,7 (12,4-19,1)	-	100 (96,4-100)	85,6 (84,7-86,5)	9,3 (7,4-11,2)	-

(57) (I) : frottis conventionnel, (57) (II) : milieu liquide

P : prévalence dans la population, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, CIN : *cervical intraepithelial neoplasia*, CI : cancer invasif, HSIL : lésion histologique de haut grade, BV : biais de vérification, pop : population

\* Valeurs estimées en intégrant les nouveaux cas selon la durée de suivi ; les cas non vérifiés histologiquement étaient considérés non malades, ¶ Estimation après correction des biais de pertes de vue, et en corrigeant le nombre de vrais positifs en fonction de la prévalence de la maladie (estimation de Beggs) - : résultats non disponibles.

§ Résultats du test HPV par PCR, ¶ résultats du test *Hybrid Capture*® 2, seuil > 1 pg/ml

\*\* : frottis conventionnel, ¶¶ : milieu liquide

#### IV.4.2. Analyse des études et limites méthodologiques

L'interprétation des résultats de ces études doit tenir compte des remarques suivantes.

- Les populations étudiées étaient hétérogènes car :
  - la prévalence d'HPV était variable selon les pays et les études ;
  - les modalités du dépistage étaient variables selon les pays, et le mode de recrutement était différent (ville ou hôpital et recrutement particulier pour la cohorte du Costa Rica (48)) ;
  - dans la cohorte du Costa Rica, l'échantillon sur lequel les performances du test HC 2 ont été étudiées a été reconstitué à partir de la totalité des patientes ayant des lésions de haut grade et de bas grade, et d'un échantillon aléatoire de patientes ayant des lésions équivoques (20,6 %), n'ayant aucun test (HC 1 et cytologie) positif, et une partie des femmes ayant l'un des deux tests positif.
- Le calcul des performances diagnostiques :
  - l'absence de colposcopie chez les femmes ayant une cytologie normale et/ou un test HPV négatif conduisait à un manque d'information sur le nombre de vrais négatifs et faux négatifs (biais de vérification) : 2 études ne permettaient donc pas d'estimer l'efficacité de chaque test ;
  - dans 2 des 3 études ayant réalisé des colposcopies sur un échantillon de femmes cyto (-) HPV (-), le nombre de patientes ayant eu une colposcopie est inférieur au nombre prévu : 3 à 3,4 % au lieu de 5 % (64,72) ;

- lorsque le test HPV positif était l'un des critères utilisés pour poser l'indication de la colposcopie, les valeurs prédictives dépendaient également de la prévalence d'HPV dans la population étudiée, donc en particulier de l'âge des patientes.
- La classification utilisée pour mesurer la pathologie cervicale sous-jacente était variable selon les pays : critères de Bethesda (48,57,63), terminologies variables des systèmes allemand ou anglais utilisant des corrélations avec la classification de Bethesda (55,64,72).
- Le diagnostic cytologique : le nombre de frottis ininterprétables ou inadéquats n'était pas toujours précisé. Les mauvaises performances du frottis dans les études allemandes (55,72) pouvaient être dues aux modalités de dépistage (gynécologues et laboratoires privés non spécialisés, utilisation d'écouvillons cotonnés sur lesquels les cellules restent collées). Dans l'étude de Coste (63), la même brosse était utilisée pour le frottis conventionnel, puis mise en suspension pour la cytologie en milieu liquide, puis test HC 2 sur le liquide résiduel.
- Le critère de référence était l'histologie, mais les indications de la colposcopie avec biopsie pour établir le diagnostic de CIN ou cancer étaient variables : critères cytologiques pour les femmes ayant un frottis anormal (ASC-US, AGUS, LSIL ou HSIL), test HPV positif dès le premier examen (55) ou l'association des 2 frottis (anormal et HPV +), colposcopie dès le premier examen de dépistage (55).
- Le critère histologique était soit CIN 3, soit CIN 2+ (c'est-à-dire CIN 2 au minimum et plus grave).

#### IV.4.3. Performances des tests chez les femmes de plus de 30 ans

Les résultats sont décrits dans le *tableau 10*.

Dans l'étude de Clavel (57), la spécificité du test HPV pour dépister des lésions de haut grade augmentait légèrement chez les femmes de plus de 30 ans (cf. *tableau 9* estimations sur la totalité de la population : 87,3 à 90,1 % pour le FC, et de 85,6 à 88,4 % pour le ML) ; les valeurs prédictives étaient inchangées. Dans cette cohorte de 14 121 femmes, 60/182 lésions de haut grade CIN 2+ étaient observées chez des femmes de moins de 30 ans, ce qui explique la faible différence de spécificité selon la tranche d'âge. L'étude de Schiffman (48) montrait également des valeurs plus élevées de sensibilité et spécificité chez les femmes plus âgées (> 41 ans comparées à 31-40).

**Tableau 10.** Performances des tests chez les femmes de plus de 30 ans (critère de référence CIN 2/3)

Auteur, année, population	Critère de référence (n)	P HPV (%)	Frottis		Détection HPV		Commentaires
			Sensibilité (%) (IC 95 %)	Spécificité % (IC 95%)	Sensibilité (%) (IC 95)	Spécificité (%) (IC 95)	
Clavel, 2001 (57) n = 2 281	HSIL 26	15,3	57,7 (39,1-75)	95,6 (94,6-96,6)	100 (89,2 -100)	90,1 (88,6-91,6)	FC
Clavel, 2001 (57) n = 5 651	HSIL 45		84,4 (80,3-93,3)	94,8 (92,4-93,8)	100 (93,6-100)	88,4 (87,4-89,4)	ML
Cuzick, 1999 (73) n = 2 988	HSIL : 42 (CIN 2 : 8 CIN 3 : 33 A in situ : 1)	6	= modérées /sévères : 61,9	–	PCR* : 73,8 HC 2 : 95,2	–	5% de frottis inadéquats évaluation rétrospective d'HC 2; toutes les patientes HC 2 (+) n'ont pas eu de biopsie
Schiffman, 2000 (48) n = 1 119	HSIL : 128 Cancer : 12	–	–	–	80,8 # 93,2 ##	90,3 # 94 ##	Échantillon au sein de la population de dépistage

P : prévalence dans la population, (IC 95) : intervalle de confiance à 95 %

HSIL : lésion histologique de haut grade, CIN : *cervical intraepithelial neoplasia*, A : adénocarcinome, FC : frottis conventionnel,

ML : milieu liquide HC 2 : *Hybrid Capture 2* ©, PCR\* (73) : 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58

# Femmes de 31-40 ans, ## femmes de plus de 41 ans, : résultats non disponibles

#### IV.4.4. Autres études

Trois études ont été individualisées : la seule étude randomisée publiée (étude Hart) (64), une étude de cohorte avec un suivi prolongé (65) et une cohorte française de patientes HPV(-) et ayant un frottis normal, suivies pendant 1 à 6 ans (66).

##### — Étude HART

Parmi 10 358 femmes éligibles, 825 (8 %) ayant une cytologie « limite » (équivalent ASC-US) ou un test HPV positif ont été randomisées (colposcopie immédiate ou surveillance suivie d'une colposcopie à 6 ou 12 mois) :

- 4 % des patientes (n = 16) du groupe surveillance *versus* 7 % (n = 31) du groupe colposcopie avaient des lésions de bas grade à la colposcopie (p = 0,04) ;
- dans le groupe surveillance, la clairance d'HPV en 6 à 12 mois a été observée chez 45 % des femmes ayant une cytologie normale et 35 % des femmes « limites » ;
- aucune patiente ayant un frottis « limite » et un test HPV négatif (178) n'a eu de lésion de haut grade ; 2/80 femmes HPV négatif pendant toute la durée de l'étude et 2/84 des femmes ayant une régression d'HPV ont eu des lésions de bas grade ;
- les 9 patientes qui avaient des lésions de haut grade (= CIN 2) dans le groupe surveillance ont eu un test HPV positif pendant toute la durée de l'étude.

Limites de l'étude :

- le nombre de perdues de vue était élevé : 29 % dans le groupe colposcopie et 28 % dans le groupe surveillance ; dans ce groupe, 57 % seulement des patientes ont effectivement eu une colposcopie (234/411) ; les résultats étaient basés sur le suivi cytologique ;

- elle n'apportait pas d'informations sur le suivi des patientes ayant un frottis normal et un test HPV négatif.

Cette étude analysait les résultats d'une population ayant un test HPV positif ou des anomalies au frottis : elle confirmait que la persistance d'HPV était un bon marqueur de l'évolution des lésions et que la surveillance à 1 an à cause de la régression de l'infection aurait permis d'éviter des colposcopies chez les femmes ayant des frottis anormaux. Les auteurs suggéraient que le test HPV pourrait être utilisé en première intention à la place de la cytologie, mais que d'autres études comparatives seront nécessaires.

— *Étude de la cohorte de Sherman (65)*

Cette étude a inclus 20 810 femmes à Portland (États-Unis) en situation de dépistage. Les patientes avaient un frottis conventionnel et un test HPV (PCR, amorce MY09/11) à l'entrée (puis HC 2 a été testé sur des échantillons congelés). Les frottis étaient répétés tous les ans (durée moyenne de suivi de 6 ans chez les femmes ayant des frottis normaux) ; lorsque des anomalies cytologiques étaient identifiées, elles étaient suivies selon les recommandations en vigueur (non décrites dans l'étude). Les résultats du test HPV n'intervenaient pas dans la stratégie de prise en charge. La répétition du test HPV n'était pas décrite dans le protocole. La durée de suivi était de 122 mois. L'analyse a identifié une première période de 9 mois, puis des intervalles annuels pour deux périodes de dépistage (45 et 122 mois de suivi). Le critère était CIN 3 confirmé sur 2 prélèvements différents (CIN 3 ou CIN 2), ou CIN 2 confirmé par un prélèvement CIN 3.

Parmi les 171 patientes ayant un cancer ou des lésions CIN 3 diagnostiquées sur une période de 122 mois, 123 avaient un frottis anormal et/ou un test HPV (+) à l'entrée ; les auteurs ont calculé les incidences cumulées en fonction des résultats des tests. Ils sont décrits dans le *tableau 11* ; le risque de néoplasie cervicale était calculé pour chaque intervalle (9 mois puis annuel) en divisant le nombre de cas diagnostiqués dans cet intervalle par le nombre total de femmes dépistées pendant cet intervalle. Les données ont été résumées sur deux périodes de 45 et 122 mois.

**Tableau 11.** Incidence cumulée de CIN 3 et cancer sur une période de 45 et 122 mois dans une population de dépistage d'après Sherman, 2003 (65).

Durée de suivi (mois)	Résultat du test	Nombre de femmes	CIN 3 ou cancer	Incidence cumulée de CIN 3 ou cancer (IC 95)
0-45	= ASC +	654	58	9,63 (7,21-12,05)
	Frottis négatif	20 132	60	0,53 (0,39-0,66)
0-122	= ASC +	654	59	10,22 (7,56-12,88)
	Frottis négatif	20 156	112	1,38 (1,1-1,67)
0-45	HPV +	2 976	89	4,40 (3,44-5,36)
	HPV -	17 810	29	0,24 (0,15-0,34)
0-122	HPV +	2 979	110	6,92 (5,49-8,35)
	HPV-	17 831	61	0,87 (0,62-1,12)
0-45	= ASC et/ou HPV +	3 213	102	4,54 (3,61-5,46)
	Pap négatif et HPV -	17 573	16	0,16 (0,08-0,24)
0-122	= ASC et/ou HPV +	3216	123	6,83 (5,5-8,16)
	Pap négatif et HPV-	17 594	48	0,79 (0,54-1,04)

ASC : *Atypical Squamous Cells* correspondant à atypie sévère, dysplasie possible, koïlocytose, CIN 3 : dysplasie sévère et carcinome *in situ*, IC 95 : intervalle de confiance à 95 %

Les auteurs ont considéré que l'incidence cumulée chez les femmes ayant un test positif correspondait à la valeur prédictive positive pour la détection de la maladie (nombre de tests chez les femmes ayant la maladie divisé par le nombre total de tests positifs x 100 % ajusté sur les pertues de vue). La valeur prédictive négative était définie comme 100-l'incidence cumulée chez les femmes ayant les 2 tests négatifs.

L'incidence cumulée de CIN 3/cancer est plus faible chez les femmes ayant un test HPV négatif que chez les femmes ayant un frottis normal. La VPN de l'association des 2 tests serait de 99,2 % à 122 mois au lieu de 98,6 % chez les femmes ayant un frottis négatif et 99,1 % chez les femmes ayant un test HPV négatif.

Discussion :

- 16,4 % des femmes n'ont pas eu de frottis de suivi ;
- le test HPV a été réalisé une seule fois à l'entrée dans l'étude ; la méthode de recueil utilisée était un lavage cervical qui serait moins efficace que le prélèvement par cytobrosse : des patientes présentant des anomalies au frottis auraient pu avoir un test HPV positif. Le calcul des incidences cumulées ne prend pas en compte l'évolution du test HPV sur la période (persistance ou éventuelle infection secondaire).

Au total, cette étude montrait qu'un test HPV négatif combiné à un frottis normal au premier examen était associé à un faible risque de cancer et de CIN 3 dans les 45 mois.

— *Suivi des femmes ayant un frottis normal et un test HPV négatif*

Clavel *et al.* (66) ont analysé une cohorte de 4 401 femmes recrutées au sein d'une population de dépistage : les deux examens, cytologie et test HPV (HC 2), étaient négatifs à

l'entrée et les femmes étaient suivies pendant 12 à 72 mois (moyenne 34 mois). Les tests étaient répétés dans les 3 ans s'ils étaient négatifs ; si des anomalies cytologiques (ASC-US ou LSIL) ou une infection persistante à HPV apparaissaient, les patientes avaient une colposcopie. Un échantillon aléatoire de patientes sans lésion ni infection a eu une colposcopie. Des lésions de haut grade ont été diagnostiquées chez 5 patientes (2 femmes cyto (+) HPV(+), 3 femmes HPV (+) cyto (-) à 2 ou 3 contrôles). La VPN pour le développement de lésions de haut grade était 99,9 % [IC 95 : 99,8-100], la VPP était de 1,1 % [IC 95 : 0,1-2,1].

#### IV.4.5. Évaluation du CCOHTA de novembre 2003

Le *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA) a publié en novembre 2003 une évaluation basée sur l'évidence scientifique de l'efficacité diagnostique du test HPV pour détecter des lésions cervicales malignes ou précancéreuses. Les critères principaux d'évaluation étaient la sensibilité et la spécificité. La qualité des études était évaluée selon les critères suivants : méthode de recrutement, correction du biais de vérification, standard de référence, évaluation en aveugle, financement de la recherche par les industriels. Parmi les 12 études sélectionnées, 6 correspondaient à des études décrites ci-dessus (48,55,57,63,72,73) et 6 à des études non retenues (§ IV.2). Les résultats sont décrits dans le *tableau 12*.

**Tableau 12.** Essais dans le dépistage primaire utilisant HC 2 ou PCR avec critère histologique CIN 2/3, d'après CCOHTA, 2003 (19).

Seuil de positivité	Sensibilité (%) N = 12 essais		Spécificité (%) N = 11 essais	
	Test HPV	Frottis	Test HPV	Frottis
ASC-US (n = 2)	88 à 98	42 à 78	89 à 96	94 à 98
LSIL (n = 6)	68 à 95	20 à 89	61 à 97 *	87 à 99*
HSIL (n = 4)	96 à 100	60 à 86	16 à 87	89 à 99

\* : 5 essais

Les auteurs concluaient que :

- le test HPV semblait plus sensible mais moins spécifique que le frottis en dépistage primaire ;
- l'absence de plusieurs critères de validité et les limites dues à l'absence de biopsie chez toutes les femmes dans plusieurs études rendaient l'interprétation difficile : les vraies sensibilités et spécificités ne pouvaient pas être observées, 5/12 essais seulement ayant corrigé le biais de vérification ;
- l'augmentation de la sensibilité obtenue par l'adjonction du test HPV pourrait permettre d'élargir les intervalles de dépistage de 1 à 2 ans actuellement recommandés (au Canada) à 3 ans ou plus ;
- l'intérêt de l'utilisation du test dépend de l'âge ; le choix de la stratégie de dépistage devait dépendre des infrastructures existantes, et les données obtenues dans les essais internationaux devaient être interprétées dans le contexte canadien.

#### IV.5. Discussion

Les difficultés des études et analyses statistiques dans l'étude de l'infection à HPV et du cancer du col et son application pour le dépistage primaire ont été discutées par plusieurs auteurs (26,27).

##### IV.5.1. Biais de vérification

La sensibilité et la spécificité d'un examen de dépistage ne sont pas estimées correctement si le diagnostic n'est pas établi par un examen systématique ; si ce diagnostic n'est vérifié que chez les sujets présentant une anomalie à un examen de dépistage, les estimations de la sensibilité et de la spécificité sont faussées. Le biais de vérification est inhérent à toutes les études où le résultat du test de dépistage influence directement sur le contrôle du critère de référence. Franco avait décrit que ce biais de vérification pouvait faire augmenter la sensibilité de 27,5 % (66,7 *versus* 94,1 %) et baisser la spécificité de 47 % (75 % *versus* 27,3 %) (26). L'une des méthodes proposées était de réaliser des colposcopies sur un échantillon aléatoire de femmes ayant des résultats négatifs pour les deux tests (cytologie et détection d'HPV) et d'utiliser la proportion d'individus atteints pour corriger les fréquences parmi les participantes chez qui la maladie n'a pas été vérifiée.

##### IV.5.2. Biais de classification et choix du critère de référence

Dans le cas du cancer du col, les sensibilités et spécificités varient selon le diagnostic histologique que l'on cherche à établir : cancer, lésion de haut grade, lésions de haut et bas grade.

- La colposcopie et la biopsie dirigée sous colposcopie ne peuvent pas garantir que la totalité des lésions sera détectée (localisation inaccessible ou de petite taille par exemple) (74). Toutes les études transversales étaient confrontées à cette erreur de classification des lésions.
- Le choix de CIN 2 comme seuil de référence : il correspond à une catégorie homogène de lésions mais la signification clinique est moins bien connue que les CIN 3 et la conduite thérapeutique est hétérogène. Dans certains pays (France et États-Unis en particulier), elle est définie comme un diagnostic intermédiaire, traité pour des raisons de sécurité comme CIN 3 ; mais les experts de Bethesda avaient montré que 43 % des lésions CIN 2 régressaient spontanément. Il était utilisé dans les études car il permettait d'augmenter le nombre de cas dans la catégorie de référence.
- Le diagnostic cytologique dépend en particulier de l'expertise du pathologiste et de la méthode utilisée : cette limite était soulignée par les auteurs allemands qui obtenaient une sensibilité faible du FCU (utilisation d'écouvillons cotonnés).

##### IV.5.3. Gains erronés de sensibilité lors de la combinaison de deux tests

Franco avait montré qu'une faible augmentation de la sensibilité pouvait se produire par hasard quand un test était utilisé avec un test conventionnel, même si les résultats du nouveau test étaient complètement aléatoires par rapport à la maladie concernée (26,75).

#### IV.6. Avis des experts du groupe de travail

Les experts ont ajouté les remarques suivantes :

- le critère de référence CIN 2 est acceptable car la prise en charge des patientes sera identique à celle des patientes présentant des lésions CIN 3 ;
- la qualité informationnelle des tests, en particulier la spécificité du test HPV, devrait être étudiée sur des études de long terme avec répétition des tests pour apprécier la clairance *versus* la persistance virale (cf. études en cours, Annexe 8).

**Conclusion.** Les estimations réalisées après corrections (échantillon aléatoire, ajustement sur la prévalence ou les pertes de vue) montraient une meilleure sensibilité du test HPV et une moins bonne spécificité. Les différences avec le frottis étaient significatives dans une seule étude pour la sensibilité, deux études pour la spécificité. Aucune étude randomisée n'a comparé la performance du test HPV associé au frottis à celle du frottis en situation de dépistage primaire. Les études de cohorte en cours (et/ou en cours de publication) montraient une valeur prédictive négative de l'association des deux tests proche de 100 %.

#### IV.7. Conditions d'utilisation des tests dans un contexte de dépistage primaire

##### IV.7.1. *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2

Le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 (HC 2) est commercialisé en France. La technique est reproductible, automatisable et d'utilisation simple (20). Il a été agréé par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis comme méthode de détection des HPV en association avec le frottis pour le dépistage primaire chez les femmes de plus de 30 ans.

Le fabricant recommande d'utiliser une cyto Brosse directement placée dans un milieu de transport et de conservation adapté. Le test HC 2 peut également être réalisé à partir de la suspension cellulaire résiduelle obtenue lors d'un frottis en milieu liquide à condition d'utiliser un milieu adapté à la biologie moléculaire et une quantité suffisante de cellules cervicales. Le test HC 2 détecte un mélange d'HPV et ne permet pas le typage viral.

Les conditions d'utilisation du test HC 2 et du frottis en milieu liquide doivent être précisées : prélèvements et conditions techniques de réalisation, formation des pathologistes, contrôle de qualité.

##### IV.7.2. *Polymerase chain reaction* (PCR)

Les techniques de biologie moléculaire imposent le respect des règles de bonne pratique de laboratoires pour garantir la fiabilité des résultats, nécessitant un agencement particulier des laboratoires et une formation spécifique du personnel. Les contraintes des techniques d'amplification d'acides nucléiques sont définies dans le Guide de bonne exécution des analyses (76).

Les experts réunis par l'Anaes en 2002 avaient conclu que :

- la recherche d'HPV par PCR était une technique très sensible, reproductible et automatisable ;

- elle était maintenant bien maîtrisée, mais devait être impérativement réalisée dans des locaux de biologie moléculaire adaptés et contrôlés ;
- la haute sensibilité de cette technique pouvait parfois poser des problèmes d'interprétation clinique.

Avis des experts :

- en 2004, *Hybrid Capture*® 2 est la seule technique utilisable dans les conditions de dépistage. La PCR pourra être réalisée en routine par les biologistes, mais cette technique impose de définir des normes (amorces, milieux, conditions de réalisation) ; une trousse diagnostique de PCR a reçu l'agrément CE (commercialisation prévue deuxième trimestre 2004), d'autres trousse diagnostiques sont en développement ;
- l'utilisation du test de détection d'HPV nécessitera une formation des professionnels : cliniciens pour assurer la bonne qualité du prélèvement, anatomopathologistes pour la réalisation de la cytologie en milieu liquide et biologistes.

## V. CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE

L'efficacité d'un programme de dépistage de cancer ne peut se déduire uniquement de l'histoire de la maladie, de l'épidémiologie et de la performance comparée des tests. Elle dépend également de la condition de sa mise en œuvre : stratégies d'utilisation des tests (HPV seul ou HPV combiné avec frottis), sélection de la population dépistée, arbre décisionnel en fonction du résultat du test, organisation du dépistage, impact psychologique et social.

### V.1. Évaluation des stratégies d'utilisation des tests

#### V.1.1. L'utilisation du test de détection d'HPV seul en première intention est prématurée

En 2004, l'utilisation du test de détection d'HPV seul n'est pas recommandée dans les pays où un dépistage par le FCU est réalisé et a démontré son efficacité. Plusieurs arguments soutiennent cette position :

- les protocoles des études, pour des raisons éthiques et pratiques évidentes (stratégie actuelle de dépistage du cancer du col par le frottis), ne permettaient pas de répondre à cette question : l'indication de la colposcopie et de la biopsie reposait sur les anomalies détectées au FCU, le résultat du test HPV intervenant de façon variable dans cette décision (positivité seule, positivité associée à des anomalies au frottis, pas d'indication en première intention si résultat du test HPV positif sans anomalie au FCU) ;
- le test HPV avait une moins bonne spécificité que le frottis dans les études : en effet, il n'est pas un marqueur tumoral, mais un marqueur de l'infection ;
- la prise en charge des femmes selon les résultats du test HPV demande des études complémentaires pour valider les arbres décisionnels possibles en particulier la conduite à tenir chez les femmes HPV (-).

Cependant, quelques experts (Cuzick, Clavel) soutiennent dès à présent cette proposition pour trier les femmes (meilleure sensibilité du test HPV) afin de ne réaliser un frottis que chez les femmes HPV positives (meilleure spécificité du frottis).

La réflexion sur l'opportunité de promouvoir le test de détection d'HPV seul en première intention nécessite donc des recherches supplémentaires. Cette stratégie fait actuellement l'objet d'évaluations (Annexe 8 Études en cours).

#### V.1.2. Association du test HPV au frottis cervico-utérin

##### — *Rappel de la répartition des populations concernées*

La répartition des femmes dans les 2 études françaises sur des populations de dépistage, tous âges confondus (57,77), selon les résultats des deux tests était la suivante :

HPV (-) cyto (-) : 74 à 82 %

HPV (+) cyto (-) : 10 à 12 %

HPV (+) cyto (+) : 6 à 11 %

HPV (-) cyto (+) : 2 à 3%

La répartition chez les femmes de plus de 30 ans n'a pu être extraite des publications.

##### — *Critères possibles de sélection d'une population cible*

Âge et prévalence de la maladie

Dans les 2 études françaises, la prévalence de l'infection à HPV haut risque était de 23,6 % chez les femmes de 21-30 ans (57) et de 21,9 % chez les femmes de 25-34 ans (58) ; elle diminuait après 30 ou 35 ans (cf. *tableau 7*). Si ces valeurs peuvent être surestimées en raison du terrain hospitalier des études, cela ne remet pas en cause la tendance de la prévalence à décroître avec l'âge.

La seule étude randomisée en situation de dépistage primaire (étude HART) (64) a été réalisée chez des femmes de 30 à 60 ans. La spécificité du test HC 2 était plus élevée chez les femmes de plus de 30 ans dans l'étude de Clavel (57) et chez les femmes de plus de 41 ans dans l'étude de Schiffman (48) (§ IV).

Cofacteurs de la carcinogénèse

Si l'infection à HPV semble être la cause nécessaire de cancer du col et des lésions précancéreuses, il n'est pas établi qu'elle soit une cause suffisante. Le rôle des autres facteurs de risque indépendamment d'HPV ou en interaction avec le virus doit être testé (par exemple : parité, tabac, utilisation de contraceptifs oraux) (6,27,30).

##### — *Algorithmes de prise en charge et intervalle entre les tests*

Différents algorithmes ont été proposés dans les protocoles des études (55,57,64,72), mais aucune étude comparative n'a évalué les performances des tests (frottis et HPV) répétés à différents intervalles. Des propositions transitoires ont été publiées aux États-Unis au décours d'un groupe de travail sponsorisé par les sociétés savantes concernées (NIH, NCI, ASCCP, ACS) (78) (cf. § VII. et Annexe VII Recommandations internationales). Aucun consensus n'a été établi par des autorités officielles internationales.

#### Quelle prise en charge des femmes cyto (-) HPV (-)

Les valeurs prédictives négatives (VPN) calculées dans les études transversales ne permettent pas une estimation de leur vraie valeur car le nombre de vrais négatifs pour le critère = CIN 2 ne pouvait être calculé, sauf dans les études ayant corrigé le biais de vérification. Seules les études longitudinales réalisées sur une période de plusieurs années permettront de confirmer la diminution du risque de cancer chez les femmes HPV (-) cyto(-). La VPN de l'association des deux tests pour le développement de HSIL ou de cancer était estimée entre 99,2 % et 99,9 % dans 2 études longitudinales avec un suivi à 122 mois (65) et 12 à 74 mois (66). À défaut d'études réalisées dans le cadre de protocoles de dépistage, les études épidémiologiques sur l'histoire de la maladie devraient permettre de répondre à la question de l'intervalle entre les tests.

#### Prise en charge des femmes cyto (+) HPV (+) ou (-)

Cette question a été traitée lors des recommandations Anaes 2002 concernant la « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal » (Annexe 5) (20).

#### Quelle prise en charge des femmes cyto (-) HPV (+)

Les études longitudinales ont montré que la persistance de l'infection était un facteur de risque pour une évolution vers des lésions de haut grade, et que la plupart des infections régressaient (§ II.1.4. Relation temporelle).

Dans l'étude HART, sur 164 femmes cyto (-) HPV (+) à l'entrée, 37 % avaient les deux tests négatifs à 6-12 mois, 22 % ont eu un frottis anormal, et 41 % sont restées cyto (-) HPV (+).

Dans les 2 cohortes françaises avec répétition des tests et suivi pendant 22 à 36 mois, l'infection a été transitoire dans 50,6 % et 63,3 % des cas (37,43).

- Sur le plan épidémiologique, de nombreuses inconnues existent :
  - l'absence de définition de la « persistance virale à risque de cancer » (21) ;
  - la part de la persistance d'un type spécifique par rapport à la réinfection ;
  - le rôle de la charge virale ;
  - l'identification de variants à plus haut risque.
- Sur le plan pratique, le test HC 2 ne détecte pas un type viral spécifique, mais un groupe de types à risque ; seule la PCR par type spécifique permettrait de différencier la vraie persistance virale, par rapport à une réinfection.

#### — Avis d'experts

##### Âge de la population cible

Certains experts considèrent que, dans un premier temps, le test HPV associé au frottis devrait n'être proposé qu'aux femmes de plus de 30 ans. Chez les femmes dont l'activité sexuelle a débuté précocement, le test pourrait être proposé avant 30 ans. Ces propositions devront être confirmées par les résultats des études de cohortes en cours.

L'intérêt du test HPV chez la femme de plus de 60 ans ou de plus de 65 ans, limite d'âge actuelle pour l'arrêt du dépistage par le frottis, doit être évalué.

#### Algorithme de la prise en charge

La VPN de l'association frottis et test HPV est très élevée, atteignant 99-100 % : ceci confirme l'intérêt de ne pas répéter les tests à un intervalle inférieur à 3 ans.

Le manque de sensibilité du frottis est compensé par la répétition des tests.

Le manque de spécificité du test HPV impose de répéter l'examen pour rechercher la persistance ou la clairance virale.

Les experts du groupe de travail proposent la démarche suivante si le test HPV était proposé :

- en cas de test HPV positif, une deuxième lecture de la cytologie devrait être effectuée ;
- la persistance de l'infection devrait être recherchée par un deuxième test HPV, réalisé 9 à 12 mois après ;
- le contrôle à 1 an devrait comprendre cytologie et test HPV :
  - si le test HPV est négatif, et la cytologie normale, le dépistage se poursuivrait au rythme triennal proposé (si les frottis antérieurs étaient normaux),
  - si le test HPV reste positif ou si la cytologie est anormale, une colposcopie serait proposée ;
- dans tous les cas, aucune décision thérapeutique ne doit être prise sur le seul résultat positif du test HPV.

Les facteurs à prendre en compte pour mettre en œuvre cette stratégie concernent :

- la formation des médecins ;
- l'information à donner aux patientes en raison de l'inquiétude/anxiété générées par le résultat positif d'une infection sexuellement transmissible et potentiellement à risque de cancer ;
- le risque d'une demande accrue de test HPV chez les femmes qui refuseraient d'attendre 1 an pour le deuxième examen ;
- le risque de traitements non justifiés (conisation des femmes ASC-US/HPV (+)) ;
- l'impact médico-économique compte tenu de la plus faible spécificité du test HPV.

## V.2. Impact des modalités du dépistage en France et équité

L'évaluation des modalités du dépistage en France n'est pas l'objet de ce rapport. Cependant, il est important de préciser certains points dans la mesure où cette question peut entrer en résonance avec notre sujet sur le thème de l'équité.

En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le dépistage individuel. Il est recommandé à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, par un frottis cervico-utérin tous les 3 ans après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle (chez les femmes asymptomatiques ayant une activité sexuelle) (2).

Le nombre de frottis réalisés en médecine libérale (5 476 844 pour l'année 2000) correspond à la couverture théorique de l'ensemble de la population cible soit environ 16 millions de femmes âgées de 25 à 65 ans, à raison d'un frottis tous les 3 ans. Cependant, ce chiffre global cache, en pratique, une répartition inégale : certaines femmes ont des frottis à une fréquence plus élevée et d'autres n'en ont jamais ou plus après la ménopause (14).

La problématique en termes d'organisation peut schématiquement se résumer en deux questions : celle du rythme et du délai des dépistages et celle du taux de couverture.

— *Rythme et délai entre deux dépistages*

Rousseau *et al.* (13) ont évalué le rythme de dépistage et le délai entre deux frottis pour la période 1995-2000 sur un échantillon de 9374 femmes assurées du régime général. Ils observent que 34 % des femmes n'ont eu aucun remboursement de frottis en 6 ans, 20 % ont eu un seul frottis remboursé sur cette même période et 46 % ont eu au moins deux frottis remboursés. Parmi ces dernières, le délai entre deux frottis consécutifs était de moins de 1 an dans 7,5 % des cas, compris entre 1 an révolu et 2 ans dans 45 % des cas, entre 2 ans révolus et 4 ans dans 43 % des cas et supérieur à 4 ans dans 4,5 % des cas. Dans le programme de dépistage du Bas-Rhin, 51 % des femmes ayant un frottis dans les limites de la normale ont eu un frottis avant la fin de la deuxième année (15).

Les membres du groupe de travail estiment qu'en France la fréquence des frottis est de 1 an à 18 mois chez les femmes suivies de façon régulière (avis d'experts).

Or, l'un des enjeux du test HPV est qu'il devrait permettre d'allonger les délais entre deux dépistages, en admettant une compliance forte à ce principe des professionnels de santé et des patientes.

— *Taux de couverture*

Rousseau *et al.* (13), utilisant la liquidation des actes de l'échantillon permanent des assurés sociaux, indiquaient que le taux de couverture sur 3ans<sup>3</sup> était passé de 51,5 % pour la période 1995-1997 à 53,6 % pour la période 1998-2000. Ces chiffres sont très éloignés des données issues de l'enquête du Baromètre santé 2000 qui a utilisé un sondage par téléphone (79). Parmi les 7100 femmes âgées de 18 à 75 ans interrogées par téléphone, 74,6 % ont déclaré avoir eu un frottis dans les 3 années précédentes.

En revanche, les 2 études mettent en évidence des taux de couverture variables selon la tranche d'âge. Le taux de couverture est le plus élevé entre 25 et 50 ans (environ 60 % pour les femmes âgées de 20 à 49 ans dans l'étude de Rousseau ; entre 83 % et 89 % pour les femmes âgées de 25 à 50 ans dans l'étude Baromètre santé). Le taux de couverture diminue pour les femmes de 50 à 59 ans (environ 50 % pour Rousseau ; entre 82 % et 74 % dans le Baromètre santé). Ce taux est minimal de 60 à 69 ans dans l'étude de Rousseau (24 % à 26 %) et de 60 à 65 ans dans le Baromètre santé (62 %).

Dans le cadre de la campagne de dépistage mis en place dans le Bas-Rhin, le taux de couverture a augmenté de 67 % en 1994 à 72,2 % en 1999 (15).

En 2003, l'Office canadien d'évaluation des technologies (CCOHTA), dans un rapport d'évaluation systématique, soulignait qu'il était difficile d'établir si l'adjonction du test HPV au dépistage par frottis conventionnel permettrait d'améliorer l'efficacité du dépistage en termes d'incidence et de mortalité par rapport à une augmentation du taux de couverture (19).

En termes d'équité, il convient d'évaluer si les moyens mis en œuvre dans l'amélioration du dépistage bénéficient à l'ensemble de la population ou à un groupe limité de personnes.

---

<sup>3</sup> Défini comme le nombre de femmes ayant au moins un frottis remboursé sur une période de 3 ans rapporté au nombre de femmes sélectionnées dans l'échantillon sur la même période.

En France, compte tenu du taux de couverture et du caractère individuel du dépistage, l'ajout du test HPV risque de ne profiter qu'à la seule proportion des femmes régulièrement suivies. Cela pourrait profiter également aux femmes qui ont accès au dépistage régulièrement, mais avec une fréquence limitée. Quoi qu'il en soit, il n'est pas possible d'évaluer quelle action, augmentation du taux de couverture ou évaluation du statut HPV chez les femmes couvertes, produirait en France les meilleurs résultats en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col ainsi qu'en termes d'équité. Par ailleurs d'autres critères de morbidité pourraient également être pris en compte, telles les conséquences obstétricales chez les femmes jeunes.

### **V.3. Impact psychologique et social et sur la qualité de vie en cas de dépistage intégrant la recherche d'HPV**

L'évaluation d'un nouvel outil de dépistage comprend l'évaluation de son impact en termes d'amélioration de la qualité de vie, satisfaction des utilisateurs, impact psychosocial.

Dans le cadre de la recherche d'HPV, les améliorations de qualité de vie sont liées à la diminution du risque de développer un cancer du col et à la protection relative qu'induit un suivi dans le cadre d'un programme de dépistage (9,80). Des impacts négatifs peuvent contrebalancer ces bénéfices.

La littérature indique que le dépistage du cancer du col, en particulier le fait d'être informées d'un résultat anormal, génère de l'anxiété chez certaines femmes (81-83). Dans le cas de l'HPV, seule une minorité des femmes dont le test est positif sont susceptibles de développer une pathologie cliniquement significative, ainsi une part importante de femmes qui ne développeront pas de cancer ou de lésions précancéreuses sont « étiquetées positives ». À l'inverse, les femmes dont le test est négatif peuvent être rassurées à tort (9).

De plus, un certain nombre de facteurs psychologiques ou sociaux (croyance, compréhension et connaissance de la pathologie, du test, du dépistage et du suivi) vont déterminer les taux de participation au dépistage et son niveau d'acceptabilité par la population (80). Il convient d'étudier en quoi le nouvel outil de dépistage modifie ces facteurs et par là même la participation au dépistage. Peu d'études ont évalué l'acceptabilité de la recherche d'HPV (9). Des études américaines ont montré que les infections à HPV étaient peu connues des populations jeunes et que les perceptions du risque d'une infection à HPV étaient erronées (84). Les conséquences psychologiques de l'introduction, au sein des programmes de dépistage existants, de la recherche d'un virus oncogène se transmettant sexuellement et pour lequel il n'existe pas de traitement n'ont pas été étudiées. Ces dernières pourraient inciter des sous-populations à ne pas participer au dépistage alors même que ces groupes sont peut-être à risque élevé (9).

Enfin, aucune étude n'a comparé l'impact lié au fait de savoir que le résultat d'un frottis était anormal à celui de savoir que l'on était infectée par un virus associé à une pathologie potentiellement mortelle (9).

## VI. ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Les analyses coût-efficacité des programmes de dépistage du cancer du col ont montré de façon systématique que le rapport coût-efficacité s'améliorait, quelle que soit la technologie utilisée, quand les intervalles de dépistage augmentaient ; cet effet était augmenté quand la sensibilité des tests augmentait (85,86). Il s'agit d'évaluer si la recherche d'HPV pourrait améliorer le rapport coût-efficacité du dépistage du cancer du col, sous réserve d'une meilleure sensibilité et d'une fréquence du dépistage réduite.

L'analyse se limite à celle du coût et du rapport coût-efficacité de la recherche d'HPV à la place de – ou en association avec – la cytologie. Le rôle de la recherche d'HPV dans le dépistage du cancer du col n'a pas été comparé avec d'autres stratégies de prévention (meilleur contrôle qualité de la cytologie par exemple) ou de traitement.

Dans un premier temps, nous présentons les principaux résultats de 5 études étrangères récentes, sélectionnées pour leur qualité méthodologique, qui ont modélisé l'impact médico-économique du test HPV dans le dépistage du cancer du col. Dans un second temps, nous reprenons chacune des variables clés de ces modèles afin de discuter de leur transposabilité à la pratique française.

### VI.1. Analyse des études économiques

#### — *Caractéristiques des études*

L'impact potentiel de l'introduction de la recherche d'HPV dans les politiques de dépistage sur l'incidence du cancer du col ainsi que sur les consommations de ressources induites a principalement été évalué par le biais de modélisations. Cette technique permet d'examiner des politiques de dépistage qu'il ne serait pas éthique de mettre en condition expérimentale sans une évaluation préliminaire : par exemple, étudier si l'utilisation de la recherche de l'HPV permettrait un arrêt plus précoce de la politique de dépistage chez les femmes HPV négatives ou si les intervalles entre deux dépistages pouvaient être augmentés. Cinq études de modélisation ont évalué l'utilisation de la recherche d'HPV dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. Deux études concernent les États-Unis (87,88), 2 le Royaume-Uni (9,89) et, 1 les Pays-Bas (90). Deux des 5 évaluations reposent sur le même modèle (9,90).

Les modélisations ont évalué la recherche d'HPV seule ou en association avec une cytologie (Papanicolaou ou milieu liquide), à différents intervalles de temps (de 1 à 10 ans), pour des populations cibles différentes (à partir de 18 ans, à partir de 30 ans, jusqu'à 50, 60, 65, 85 ans ou sur vie entière) et avec des niveaux de performance des tests différents.

#### — *Qualité des études*

Les études sont de bonne qualité méthodologique. Quatre (9,87,88,90) des 5 études reposent sur des modèles de simulation de l'histoire naturelle du cancer du col validés par panels d'experts et/ou données épidémiologiques. La qualité méthodologique de l'évaluation de Cuzick et Sasieni (89) est inférieure à celle des 4 autres évaluations ; celle-ci consiste en une simple simulation sur arbre de décision.

Les bénéfices ont été évalués en termes de QALY gagnés (*i.e.* années de vie ajustées sur la qualité de vie) (87), d'années de vie gagnées (9,88,90), de cancers évités (87-89), et de mortalité par cancer évitée (9,87,88,90). Les 5 études ont pris en compte les coûts médicaux directs, incluant les coûts de dépistage, de diagnostic et de traitement. Une des études américaines (87) a également inclus les coûts non médicaux directs (liés au temps passé par les patientes dans les phases de dépistage, diagnostic et traitement ainsi que les temps d'attente et de transport) et les coûts indirects (liés aux pertes de productivité). Deux des études ont hiérarchisé les stratégies en se fondant sur leurs rapports coût-efficacité, en termes de coût par QALY gagné (87) et de coût par année de vie gagnée (88) (*tableau 13*).

**Tableau 13.** Caractéristiques des études économiques.

Études	Population et stratégies	Critères d'évaluation	Hypothèses	Type de coûts /perspective	Analyse de sensibilité‡
<b>Mandelblatt et al., 2002</b> (87)	Pap + HPV, Pap seul, HPV seul	Nbre de tests effectués	5 % des cancers non HPV	Coûts médicaux et non médicaux directs + coûts indirects	Utilisation du milieu liquide
États-Unis Semi-modèle de Markov	Tous les 2 ou 3 ans 20-65 ans, 20-70 ans, 20 ans-vie entière	Nbre de cancers, mortalité par cancer Coûts et coût/QALY(*)	Pas de probabilité spécifique pour récurrence Indépendance des résultats Pap et HPV	Perspective sociétale	Intervalles de dépistage Coût test HPV Progression de la maladie Sensibilité et spécificité des tests
<b>Maxwell et al., 2002</b> (88)	Pas de dépistage <i>versus</i> : Pap seul, milieu liquide seul et milieu liquide + HPV	Nbre de visites Nbre de cancers, mortalité par cancer	100 % des cancers HPV	Coûts médicaux directs (dépistage, suivi et traitement)	Sensibilité et spécificité des tests
États-Unis Modèle de Markov	Tous les 1, 2 et 3 ans Militaires âgées de 18 à 85 ans	Coûts, espérance de vie et coût/année de vie gagnée		Perspective de l'assurance maladie de l'armée	Coût du suivi
<b>Cuzick et al., 1999</b> (**) (9)	Cytologie, HPV + cytologie, HPV seul	Réduction de la mortalité	5 % des cancers non HPV	Coûts médicaux directs	Suivi des femmes HPV (+) cyto (-) à 3 ans/6 mois
Royaume-Uni Semi-modèle de Markov	Tous les 3 ans ou 5 ans 20-65 ans	Années de vie gagnées Coût/année de vie gagnée	2 options : modèle A en faveur de HPV (durée longue de l'infection avant progression vers CIN et 100 % de sensibilité du test HPV) et modèle B en défaveur de HPV (durée courte et moindre sensibilité, <i>i.e.</i> celle de Pap) Taux de couverture : 85 %	Perspective de l'assurance maladie	
<b>van Ballegooijen et al., 1997</b> (90)	Cytologie tous les 3 ans <i>versus</i> : HPV + cytologie tous les 3, 5 ou 10 ans ou HPV seul tous les 3, 5 ou 10 ans 30-60 ans	Réduction de la mortalité	5 % des cancers non HPV	Coûts médicaux directs	Suivi des femmes HPV (+) cyto (-) à 3 ans/6 mois
Pays-Bas Semi-modèle de Markov		Années de vie gagnées Coût/année de vie gagnée	2 options : modèle A en faveur de HPV (durée longue de l'infection avant progression vers CIN et 100 % de sensibilité du test HPV) et modèle B en défaveur de HPV (durée courte et moindre sensibilité, <i>i.e.</i> celle de Pap)	Perspective de l'assurance maladie	Coût du test
<b>Cuzick et Sasieni, 1997</b> (89)	Frottis seul tous les 3 ans <i>versus</i> frottis + HPV tous les 5 ans Femmes de 30 à 65 ans (algorithme spécifique pour les femmes de moins de 30 ans)	Coûts Incidence cancer	Hypothèses non précisées	Coûts médicaux directs Perspective de l'assurance maladie ?	Pas d'analyse de sensibilité
Royaume-Uni Simulation sur arbre de décision					

\* : années de vie ajustées sur la qualité de vie.

\*\* : le rapport d'évaluation technologique de Cuzick *et al.* (9) inclut une adaptation au Royaume-Uni du modèle de van Ballegooijen *et al.* (90).

‡ : les analyses de sensibilité permettent de tester la robustesse des résultats en faisant varier les variables soumises à incertitude.

— *Résultats*

Les résultats présentés concernent la stratégie de dépistage par test HPV seul et la stratégie combinée d'un frottis et d'un test HPV (*tableau 14*).

Les 3 études qui modélisent un dépistage fondé sur la seule recherche de l'HPV sont défavorables à cette stratégie, sauf à supposer une sensibilité comprise entre 90 % et 100 % du test HPV (9,90) et une histoire de la maladie qui soit longue (10 ans entre l'infection à HPV et la présence de CIN). Selon Mandelblatt (87), cette stratégie est dominée en raison de la faible spécificité du test HPV et de son prix actuel sur le marché. Il suggère que les coûts de ce test pourraient être réduits en situation d'utilisation en routine, l'augmentation des volumes achetés faisant baisser les prix de marché.

Concernant la stratégie qui associe le frottis (conventionnel ou en milieu liquide) et le test HPV, les 5 études décrivent des mécanismes convergents permettant de mieux comprendre l'impact médico-économique d'un nouveau test greffé sur la pratique courante.

La première étude britannique (89) suggère que l'adjonction d'un test HPV à une cytologie conventionnelle peut réduire les coûts en autorisant un délai plus long entre deux dépistages (5 ans au lieu de 3 ans), tout en améliorant l'efficacité du dépistage en raison d'une meilleure sensibilité du test HPV. Les auteurs soulignent cependant le manque de robustesse de cette conclusion confrontée à la faible spécificité du test HPV (d'où la nécessité d'une démarche qualité très stricte sur le protocole du test HPV) et aux coûts qui en découlent (augmentation des dépistages faux positifs). Ils suggèrent qu'une colposcopie, en cas de frottis négatif associé à un HPV positif, ne soit proposée qu'aux seules infections par HPV à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33).

Le modèle développé par van Ballegooijen *et al.* (90), qu'il soit appliqué aux Pays-Bas (90) ou au Royaume-Uni (9), confirme qu'il peut exister un avantage médico-économique lié à la recherche d'HPV, mais uniquement sous certaines conditions favorables (forte sensibilité du test HPV, durée de 10 ans entre l'infection à HPV et les premières lésions). Van Ballegooijen *et al.* (90) ne concluaient pas, en raison de l'incertitude sur les données qui ne permet pas, selon eux, de savoir si les conditions réelles de pratique sont favorables ou défavorable à un test HPV. Au contraire, en 1999, Cuzick *et al.* (9) choisissaient de ne pas recommander une diffusion généralisée du test HPV, dans la droite ligne de leur article de 1997 (89). Il s'agirait, en particulier, de limiter son utilisation à certaines situations. Par exemple, le dépistage pourrait n'être proposé qu'à partir de 30/35 ans en raison de la faible spécificité du test HPV et de la forte proportion de régression spontanée avant cet âge, ou aux femmes qui ne peuvent pas bénéficier régulièrement d'un dépistage.

Les 2 études américaines (87,88) centrent plus leur analyse sur la relation entre sensibilité et spécificité que sur la possibilité de réduire la fréquence des dépistages. De fait, les auteurs ne modélisent pas de stratégies avec une durée supérieure à 3 ans entre deux dépistages.

Ces études montrent que lorsque l'on augmente la sensibilité du dépistage par l'adjonction d'un test HPV à un frottis conventionnel (87) ou à un frottis en milieu liquide (88) on augmente l'efficacité du dépistage (réduction des cas de cancer, réduction des décès par cancer, amélioration de l'espérance de vie corrigée de la qualité). Parallèlement, la spécificité du test est réduite, ce qui a pour conséquence une augmentation des coûts de prise en charge et de suivi des faux positifs ou des cas qui auraient régressé spontanément.

Ainsi, selon Mandelblatt, la stratégie qui est la plus efficace en termes de cancers et de décès évités est la combinaison HPV + frottis conventionnel tous les 2 ans, mais c'est aussi la plus chère. En confrontant le coût marginal par QALY gagné des différentes stratégies, il considère que celui de cette stratégie est raisonnable, d'autant qu'il peut être réduit en fixant un âge limite pour bénéficier du test. En stoppant le dépistage à 75 ans, on capture 98 % des bénéfices obtenus en poursuivant le dépistage jusqu'à la mort.

La possibilité de réduire les coûts en allongeant la durée entre deux dépistages n'est pas étudiée en tant que telle dans cette étude, mais on observe que les stratégies de combinaison tous les 3 ans sont systématiquement dominées par le dépistage biennal par frottis conventionnel (elles sont plus chères et moins efficaces). Ce résultat cependant est contradictoire avec les 4 autres études analysées ici. En particulier, Maxwell et *al.* (88) montrent que le dépistage par frottis conventionnel est systématiquement dominé par la stratégie combinée d'un frottis en milieu liquide et d'un test HPV, dès lors que le délai entre deux dépistages combinés est supérieur de 1 an au délai du dépistage par frottis conventionnel.

**Tableau 14.** Résultats et conclusions des études économiques.

Études	Résultats	Conclusion
<b>Mandelblatt, 2002</b> (87) États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre maximum d'années de vie sauvées est atteint avec : HPV + Pap tous les 2 ans vie entière</li> <li>- Stratégies HPV seul dominées<sup>4</sup> (- année vie, +coût)</li> <li>- Si dépistage triennal, HPV + Pap jusqu'à 75 ans est la + C/E*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le coût du test HPV, sa sensibilité et la prévalence de l'HPV sont des variables clés</li> <li>- Si coût du test HPV &lt; 5 \$ alors HPV seul devient C/E et domine Pap seul</li> <li>- HPV + Pap tous les 2 ans est la stratégie préférée. Les coûts peuvent être diminués en fixant des limites d'âge supérieur</li> </ul>
<b>Maxwell, 2002</b> (88) États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Milieu liquide + HPV induit systématiquement moins de visites, moins de cas de cancer et de décès que le milieu liquide seul, quel que soit l'intervalle de dépistage</li> <li>- Pap seul et milieu liquide + HPV tous les 3 ans sont 2 méthodes C/E</li> <li>- Milieu liquide seul est toujours dominé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si fréquence des dépistages augmente, les coûts augmentent plus vite que la diminution en termes de morbidité et mortalité</li> <li>- Des méthodes de dépistage plus sensibles peuvent être plus efficaces et moins coûteuses que la cytologie traditionnelle à des intervalles moins fréquents</li> </ul>
<b>Cuzick, 1999</b> (9) Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèle A : Pap + HPV tous les 5 ans réduit plus la mortalité que Pap tous les 3 ans à coût presque équivalent. HPV seul tous les 5 ans est équivalent à Pap seul tous les 3 ans en termes de mortalité mais coûte 75 % moins cher</li> <li>- Modèle B : aucune des alternatives n'est préférée à Pap seul</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats différents selon A et B. A indique que dépister en utilisant HPV peut améliorer les bénéfices du dépistage pour un coût identique</li> <li>- Besoin de données complémentaires</li> </ul>
<b>van Ballegooijen, 1997</b> (90) Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèle A : cyto + HPV tous les 10 ans induit une diminution de la mortalité et des coûts par rapport à Pap seul tous les 3 ans Idem pour HPV seul tous les 10 ans</li> <li>- Modèle B : Pap seul tous les 3 ans est la stratégie la plus coût-efficace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats différents selon A et B. A indique que l'on peut ne dépister que tous les 10 ans en utilisant HPV (seul ou en association)</li> <li>- Besoin de données complémentaires</li> </ul>
<b>Cuzick et Sasieni, 1997</b> (89) Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût cyto tous les 3 ans : 130 millions de £</li> <li>- Coût cyto + HPV tous les 5 ans : 100 millions de £</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec HPV, en augmentant l'intervalle (de 3 à 5 ans), on diminue le nombre de frottis (nbre total et nbre de frottis anormaux) sans augmentation de risque. Les économies annuelles sont estimées à 30 millions de £</li> </ul>

\* C/E : coût-efficace

<sup>4</sup> Une stratégie est dite dominée, s'il existe au moins une stratégie qui est meilleure à la fois en termes de coût et de résultat.

— *Conclusion*

La littérature économique internationale indique que la recherche d'HPV associée à une cytologie améliore les résultats d'un dépistage du cancer du col, pour un coût qui peut être jugé raisonnable, voire un coût inférieur dans certaines conditions particulièrement favorables. Les mécanismes en jeu reposent sur l'accroissement de la sensibilité du dépistage et sur des délais longs de transition entre l'infection par HPV et l'apparition de lésions, qui permettent de réduire la fréquence du dépistage. Cependant, ce résultat n'est pas robuste et des études complémentaires sont nécessaires pour réduire l'incertitude sur d'autres variables et comprendre leur impact, en particulier la spécificité et le prix du test HPV, la prévalence des différentes lésions par tranche d'âge et le coût de la prise en charge des femmes HPV positives (colposcopie, suivi).

**VI.2. Transposabilité des résultats en fonction des variables clés des modèles médico-économiques étrangers**

L'évaluation de la place de la recherche d'HPV dans le dépistage du cancer du col en France impose l'étude de la transposabilité des résultats des études économiques internationales au contexte français, c'est-à-dire l'examen des hypothèses et variables clés des modèles ainsi que leurs caractéristiques épidémiologiques, socio-culturelles et économiques locales.

Les variables principales qui ont pu être mises en évidence dans les modèles précédents de la littérature sont décrites dans le *tableau 15*. Nous ne reprenons ici que les variables dont les valeurs affectent le sens des résultats des modèles retenus, ce qui exclut la spécificité qui n'a pas été correctement analysée dans ces modèles étrangers. Les variables étudiées sont :

- le délai de progression de la maladie (délai entre l'infection à HPV et les CIN) ;
- la prévalence de l'HPV ;
- le suivi des femmes HPV positives ;
- la sensibilité du test HPV ;
- le coût du test HPV.

**Tableau 15.** Variables clés des modèles médico-économiques\*.

Variables	Hypothèse de base	Commentaires	Spécifique au pays étudié
<b>Variables épidémiologiques</b>			
Part des cancers non HPV	0 % (88) 5 % (9,87,90)	Pas d'effet sur les résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	NON
Temps de progression de HPV vers CIN	10 ans (90) (9)	Affecte le sens des résultats (modèle de van Ballegooijen <i>et al.</i> , 1997 et Cuzick <i>et al.</i> , 1999)	NON
Prévalence HPV	0,245 (20-24 ans) et 0,009 (75 ans et +) (87) 0,1 (18 ans) et incidence en fonction de l'âge (88)	Affecte le sens des résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
<b>Variables cliniques</b>			
Suivi des femmes HPV +	3 ans <i>versus</i> 6 mois (90)	Affecte le sens des résultats (modèle de van Ballegooijen <i>et al.</i> , 1997)	OUI
Efficacité des traitements	95 % (88)	-	NON
Efficacité du traitement des HPV+ et LSIL	95 % (87)	Affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	NON
Sensibilité et spécificité de la cytologie (Pap et milieu liquide)	(88)	Affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (88)	OUI
Sensibilité du test HPV	55 % (LSIL) et 89 % (HSIL) (87) modèle A: 100 % (90) ; 90 % (9)	Affecte le sens des résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002, modèle de van Ballegooijen <i>et al.</i> , 1997 et modèle de Cuzick <i>et al.</i> , 1999)	?
Utilisation du milieu liquide	(87)	Affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
<b>Variables économiques</b>			
Coût du frottis :			
- Pap	8 \$-40 \$ (88)	Affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
- milieu liquide	+5 \$/Pap (88)		
Coût du test HPV	65 \$ (88) 30 \$ (HCII) (87) 77 \$ (PCR) (87) 90 Dfl (90)	Affecte le sens des résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002) ; affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (modèle de van Ballegooijen <i>et al.</i> , 1997)	OUI
Coût de traitement des HSIL	469 \$ (87)	Pas d'effet sur les résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
Coût de la chimiothérapie	7 529 \$ (87)	Pas d'effet sur les résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
Valeur du temps patient	(87)	Pas d'effet sur les résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
<b>Variables socio-culturelles</b>			
Observance suivi des frottis anormaux	100 % (88) 100 % (87)	-	OUI
Taux de participation au dépistage	80 % (- 70 ans) et 58,7 % (+ 70 ans) (87)	Affecte la valeur des résultats mais pas leur sens (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI
Valeur des utilités patient	(87)	Pas d'effet sur les résultats (modèle de Mandelblatt <i>et al.</i> , 2002)	OUI

\* Seules sont rapportées les variables des modèles dont les valeurs ont été testées dans des analyses de sensibilité.

### VI.2.1. Le délai de progression de la maladie

Le délai de progression entre l'infection à HPV et les lésions est la seule variable affectant le sens des résultats qui ne soit pas dépendante du pays dans lequel elle est évaluée. Ce délai est donc *a priori* non spécifique du contexte français.

Ce paramètre était, par construction, une hypothèse clé du caractère favorable ou non des modèles de van Ballegooijen *et al.* à l'adjonction d'un test HPV au frottis (9,90). Une durée longue de l'infection avant progression vers des lésions est favorable à l'introduction du test HPV dans le dépistage (amélioration des bénéfices et diminution de la fréquence des examens (9,90)).

Les données épidémiologiques récentes ont confirmé la pertinence d'un délai long entre l'infection à HPV et les lésions (10 ans), ce qui tend à valider le modèle en faveur de la recherche d'HPV dans les études de van Ballegooijen (90) et Cuzick (9).

#### VI.2.2. La prévalence de l'HPV en fonction de l'âge

Sur le plan épidémiologique, seule la prévalence de l'infection à HPV en fonction de l'âge constituait une variable clé susceptible de modifier le sens des résultats (modèle américain de Mandelblatt *et al.* (87)). La prévalence de l'HPV chez les patientes LSIL est estimée à 0,245 entre 20 et 24 ans, et à 0,009 après 75 ans.

De façon moins spécifique, la littérature indique que plus la prévalence de l'infection à HPV est basse, meilleure est la sensibilité du test (91). Ainsi, dans les populations à faible prévalence (comme, par exemple, aux Pays-Bas chez les femmes de plus de 30 ans) la combinaison HPV/cytologie permet d'augmenter les intervalles de dépistage chez les doubles négatives et de ne suivre qu'un nombre restreint de femmes (1 des 2 tests positif ou les 2) (97).

Deux études françaises (57,58) ont fourni une évaluation de la prévalence des infections à HPV à haut risque en fonction de l'âge (voir *tableau 7*). Les résultats de l'étude de Clavel *et al.* (57) indiquaient une prévalence de 23,6% entre 21 et 30 ans, et une prévalence de 9,3 % après 60 ans. Elle était de 21,9 % entre 25 et 34 ans, et diminuait ensuite dans l'étude de Riethmuller (58).

On peut admettre, dans un premier temps, que la prévalence française en fonction de l'âge suit une tendance proche des données américaines retenues par Mandelblatt *et al.* (87). Cependant, des explorations plus précises sont nécessaires compte tenu du manque de recouvrement des tranches d'âge entre les études. Par ailleurs, il est vraisemblable que la seule prévalence globale d'HPV à haut risque soit insuffisante. La prévalence de l'infection en fonction des lésions cytologiques doit également être intégrée dans les modèles.

#### VI.2.3. Le suivi des femmes HPV (+) cyto (-)

Le suivi des femmes HPV (+) cyto (-) pose une question spécifique : celle du délai entre un premier test HPV positif et une seconde évaluation. Or, cette variable affecte les résultats dans le modèle de van Ballegooijen *et al.* en faveur de la stratégie qui combine cytologie et test HPV (90).

Les études des modèles présentés renaient l'hypothèse d'un second test 6 mois (9,89,90) ou 1 an (87,88) après un premier test positif. Si le délai était porté à 3 ans, la combinaison cytologie/test HPV serait au moins aussi coût-efficace que la stratégie cytologie seule (90). Toutefois, les auteurs notaient que ce délai ne constituait pas une éventualité acceptable (90).

Compte tenu de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie en 2004, les experts du groupe de travail proposent de rechercher la persistance de l'infection dans les 9 à 12 mois qui suivent le premier test (voir page 54), ce qui correspond aux hypothèses des modèles étrangers.

#### VI.2.4. Sensibilité et spécificité du test HPV

La sensibilité et la spécificité du test HPV affectent les résultats dans les modèles de van Ballegooijen (90), Cuzick (9) et Mandelblatt (87).

Les sensibilités supposées dans les modèles de van Ballegooijen *et al.* variaient de 50 % pour le modèle le plus défavorable à 100 % pour le modèle favorable (90). Dans leur application de ces mêmes modèles, Cuzick *et al.* ont conservé la même valeur basse de 50 %, mais ont limité la valeur haute à 90 % (9). Le modèle de Mandelblatt *et al.* retient des valeurs comprises entre 55 % et 89 % selon la gradation de la lésion (87). Dans le modèle de Maxwell (88), les valeurs pouvaient s'élever à 98 %. La sensibilité retenue dans les modèles est inférieure à celle rapportée dans certaines études (19).

En revanche, la spécificité du test HPV, quand elle était explicitement rapportée dans les publications économiques (86 % dans le modèle de Mandelblatt *et al.* 2002 pour les patientes LSIL et plus (87)), était supérieure à celle issue de la littérature clinique (19).

Une sensibilité HPV sous-estimée dans les modèles se traduit par la sous-estimation des résultats du test HPV et une spécificité HPV amplifiée se traduit par une sous-estimation des coûts du test HPV. Il est donc important de pouvoir estimer au plus juste la valeur de ces deux paramètres et, *a minima*, si les pratiques françaises (modalités de prélèvements, compétences des biologistes) impliquent une moindre ou une meilleure performance du test HPV par rapport aux pratiques américaines, anglaises et néerlandaises.

Les travaux de Clavel *et al.* (57), déjà présentés paragraphe IV.4.1 page 42, rapportent une sensibilité HPV de 100 % [93,8 %-100 %] et une spécificité de 87,3 % [85,9 %-88,7 %]. Une étude en cours de publication de Dalstein sur une population hospitalière montre des résultats similaires (sensibilité : 94,6 % spécificité 83,4 %) (77). On observe ici une sensibilité supérieure aux modèles et une spécificité qui est proche.

#### VI.2.5. Coût du test HPV

Le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 est commercialisé en France par Digene Diagnostic Inc. Les tarifs hors taxe au 1<sup>er</sup> janvier 2004 d'une trousse de 90 tests sont de 1500 € pour l'HPV à haut risque uniquement (15,63 €HT par test) et de 1800 € pour l'HPV bas et haut risque (18,75 €HT).

Une étude française a estimé en 1999 les coûts liés au typage HPV par *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 pour un laboratoire de biologie en fonction du statut de l'établissement (public ou privé), du volume d'activité annuel et du caractère dédié ou non des équipements (92). Le prix HT du test en 1999 est de 9,8 \$ (9,82 €) pour un volume d'activité de 10 000 tests par an, mais le coût réel moyen du test HPV était compris entre 24,61 \$ et 26,98 \$ (soit, entre 24,61 € et 27,05 €) selon le degré de spécialisation et le statut du laboratoire. Le coût des consommables représentait les 2/3 du coût total. Les salaires étaient le second poste de coût (de 30 à 35 % du coût réel moyen). Enfin, les auteurs avaient reconstitué la fonction de coût moyen du test et constataient qu'en dessous de 20 000 tests, le coût moyen augmentait fortement quand le volume d'activité diminuait et, qu'au-delà de 20 000 tests par an, ce coût n'était plus sensible aux variations de volume.

Dans un rapport rendu à la commission de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en 2003, Mougin (93) présentait une évaluation économique du coût du test HPV par *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2. L'évaluation incluait le coût des réactifs, les salaires des personnels (technicien, secrétariat et biologiste), les coûts d'amortissements de l'appareil, les frais généraux ainsi que la marge bénéficiaire du laboratoire. Le coût total du typage HPV par *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 était estimé à 47,20 € (tableau 16). La cotation proposée à la NABM était B180.

Le remboursement de la recherche des HPV oncogènes dans l'indication frottis ASC-US a été publié au *Journal Officiel* le 14 janvier 2004, il est effectif depuis le 14 février 2004. Le test HPV, dans cette indication, est coté B180 soit 48,60 €

**Tableau 16.** Évaluation du coût réel du typage viral par HC 2 d'après Mougin, 2003 (93).

	Coût (euros)	% du coût total
Réactifs (*)	22,83	48,4 %
<i>dont brosse</i>	0,73	1,6 %
<i>dont consommables</i>	0,21	0,4 %
<i>dont test HC 2 TTC</i>	21,89	46,4 %
Salaires	8,32	17,6 %
<i>dont technicien et secrétariat (temps estimé à environ 19 min par patiente)</i>	5,95	12,6 %
<i>dont biologiste (temps estimé à 3 min par patiente)</i>	2,37	5,0 %
Autres frais	13,2	28,0 %
<i>dont amortissement luminomètre (**)</i>	6,75	14,3 %
<i>dont frais généraux</i>	6,45	13,7 %
Marge bénéficiaire	2,84	6,0 %
<b>Total</b>	<b>47,20</b>	<b>100 %</b>

\* Estimation fondée sur l'hypothèse d'un volume d'activité moyen pour la détection des HPV. Pour un centre de référence (90 tests par manipulation et une manipulation par semaine), les remises des fabricants sur les prix des réactifs étant plus importantes, le coût a été estimé à 14,88 euros.

\*\* Amortissement sur 5 ans, 1 000 analyses par an.

Les données françaises de coût du test HPV sont difficilement comparables aux données fournies dans les modèles médico-économiques étrangers. Certaines estimations renaient le coût du test seul (89), d'autres le coût du test et du prélèvement (87,88), le coût du test pouvait être distingué selon qu'il était réalisé seul ou en association avec une cytologie (87), cette dernière pouvant être indifféremment conventionnelle ou en milieu liquide (87,88) ou encore uniquement conventionnelle (89).

Le fait d'introduire le test HPV, qui peut impliquer un prélèvement en milieu liquide, n'est pas anodin dans la situation française : le dépistage repose actuellement sur le frottis conventionnel dans la plupart des cas et le frottis en milieu liquide est plus coûteux que le frottis conventionnel. Les dernières recommandations Anaes sur ce thème spécifiaient que les aspects coût-efficacité étaient inconnus en 2002 et nécessitaient des études complémentaires (20) (en projet dans le cadre du Canceropôle Grand-Est, avis d'experts).

Ces variables, que l'on pourrait qualifier de techniques, sont nécessaires à analyser, mais elles ne sont pas suffisantes pour juger de la transposabilité des résultats des études réalisées à l'étranger. Chacune des évaluations économiques reprises ici se situe dans un contexte organisationnel particulier. Le dépistage du cancer du col en France diffère dans ses modalités des dépistages en place au Royaume-Uni, aux États-Unis et aux Pays-Bas tant quant à son organisation (dépistage individuel en France alors qu'il est systématique au Royaume-Uni par exemple), que par son taux de couverture (entre 60 % et 75 % en France contre des taux de 85 % à 100 % selon les modèles) (9,87-90) ou sa fréquence [tous les 3 ans tel que recommandé en France (après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle) contre des délais de 1 an à 2 ans aux États-Unis, 3 à 5 ans au Royaume-Uni, et 5 ans ou plus aux Pays-Bas].

### **VI.3. Conclusion**

En 2003, la littérature médico-économique ne permet pas de promouvoir un dépistage fondé sur la seule recherche de l'HPV. Elle montre en revanche que l'association de la recherche d'HPV avec un frottis (Papanicolaou ou milieu liquide) peut présenter un arbitrage coûts-résultats favorable sous certaines conditions.

Deux rapports d'évaluation technologique, publiés en 1999 pour le Royaume-Uni (9) et 2003 pour le Canada (19), soulignent justement que les incertitudes demeurant sur les paramètres clés des modèles [efficacité et coût du test (9), amélioration de la sensibilité mais diminution de la spécificité (19)] limitent l'évaluation du rapport coût-efficacité du test HPV par rapport à la situation de dépistage de référence fondée sur le frottis selon Papanicolaou.

Le problème est donc de mesurer, pour la France, les variables clés qui permettront de comparer sur des critères médicaux et économiques les différentes stratégies de dépistage dans le contexte organisationnel actuel (frottis seul ; frottis + HPV ; HPV seul).

## **VII. RECOMMANDATIONS EXISTANTES ET ÉTUDES EN COURS**

### **VII.1. Recommandations internationales**

Les recommandations établies dans les différents pays ont dans certains cas évalué l'intérêt de la recherche du génome d'HPV dans le dépistage primaire du cancer du col. Elles sont décrites en Annexe 6, *tableau 1*.

### Commentaires

Les recommandations étaient basées sur une analyse de la littérature avec une gradation des recommandations et avis d'experts dans 3 cas, sur l'avis d'experts seul dans 3 cas.

Elles reposaient pour la plupart sur l'évaluation des études ayant utilisé le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2. Seuls l'*American Society of Cancer* et EUROGIN ont proposé la détection du génome d'HPV associé à la cytologie dans le dépistage primaire du cancer du col. L'évaluation de l'*American Society of Cancer* reposait sur une analyse de la littérature et l'avis d'experts. L'approbation de la FDA concernant l'indication du test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 dans le dépistage primaire du cancer du col a été obtenue en mars 2003 (94). Des propositions transitoires («*Interim guidance*») concernant les algorithmes de prise en charge en fonction des résultats de la cytologie et du frottis ont été élaborées par un groupe de travail américain : elles reposent sur la revue de la littérature, les avis d'experts et les résultats non publiés des travaux en cours (78). Les recommandations d'EUROGIN reposaient sur des avis d'experts (59).

Les autres agences d'évaluation technologique ou sociétés savantes ont estimé que le niveau de preuve était insuffisant et que des études complémentaires étaient nécessaires.

En Suède, le *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) a publié des recommandations en mai 2001 ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)). Seul le résumé était disponible en anglais, le rapport complet étant rédigé en suédois. Le rapport concluait qu'il y avait insuffisamment de documentation scientifique (grade 3) pour montrer que l'introduction du test HPV dans le dépistage primaire permettrait de réduire la morbidité et la mortalité, et insuffisamment de documentation sur le rapport coût-efficacité. Il n'y avait pas d'évidence scientifique (grade 4) sur les modalités de dépistage (âge et intervalle).

Au Canada, l'évaluation technologique réalisée en novembre 2003 concluait que des modèles étaient nécessaires avant que les conclusions du rapport coût-efficacité du test ne puissent être données dans le contexte canadien (19).

## VII.2. Études en cours

Plusieurs grands essais contrôlés randomisés et des études longitudinales sont en cours dans le dépistage primaire du cancer du col. Ils sont décrits en Annexe 7.

## VIII. CONCLUSION

### VIII.1. Réponses aux questions de l'OMS : analyse de la littérature

- Importance du problème de santé publique : l'incidence du cancer du col a diminué depuis la mise en place du dépistage par le frottis cervico-utérin ; il reste au 8<sup>e</sup> rang des cancers de la femme en France avec une prévalence de 3400 cas et une mortalité de l'ordre de 1 000 femmes par an.
- Histoire de la maladie : le rôle des HPV dans la cancérogenèse est bien établi ; des inconnues persistent sur l'impact de la charge virale et la durée de la persistance du virus « à risque » dans l'apparition des lésions précancéreuses.

- Facteurs de risque associés permettant de sélectionner la population : la prévalence de l'infection à HPV diminuait après 30 ou 35 ans. Seules 2 études étaient disponibles en France et les données étaient mal connues chez les femmes de plus de 60 ans. Le rôle des cofacteurs (parité, contraception orale, tabagisme, co-infection) est en cours d'étude. Le comportement sexuel (âge aux premiers rapports sexuels et nombre de partenaires) devrait intervenir dans l'acquisition de l'infection.
- Existence de traitements efficaces et intérêt de santé publique associés à une prise en charge précoce : il n'y a pas de traitement de l'infection à HPV ; mais l'efficacité de la prise en charge des lésions précancéreuses a été établie.
- Tests de dépistage : il existe des tests de détection du génome de HPV. La faiblesse méthodologique de plusieurs études limitait la portée des conclusions qui montraient une sensibilité plus élevée et une spécificité plus basse du test HPV par rapport au frottis cervico-utérin. Le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2 est simple d'utilisation.
- Modalités de mise en œuvre : il n'existe pas d'étude montrant que la mise en œuvre d'un dépistage par le test HPV associé au frottis apporte un bénéfice médical et médico-économique dans le contexte français actuel. Des études de cohorte sont en cours en France. Aucune étude comparative à long terme n'est disponible pour montrer que l'adjonction d'un test de détection des HPV permet de diminuer l'incidence du cancer du col. Des modalités de prise en charge des patientes en fonction des résultats des tests (frottis et test HPV) ont été proposées par des groupes d'experts, mais ne sont officiellement recommandées par aucune agence ou société savante à l'étranger.

## VIII.2. Avis des experts

Ce chapitre réunit les avis des 16 experts du groupe de travail formulés en réunion et les réponses à un questionnaire envoyé au groupe de travail et aux 23 experts du groupe de lecture (anatomopathologistes : 8, biologistes : 2, biostatisticien : 1, cancérologue : 1, économistes : 2, épidémiologistes : 5, généralistes : 4, gynécologues : 12, virologues : 4). Les questions et les réponses sont décrites en Annexe 8. Les principaux commentaires apportés par les 38 professionnels ayant répondu sur les 39 interrogés sont les suivants :

- Importance du problème de santé publique  
Ce problème de santé publique est reconnu par tous les experts, mais plusieurs soulignent qu'il est moins important que celui du cancer pulmonaire ou colorectal.
- Rôle d'HPV dans la survenue du cancer du col  
Les experts sont pratiquement unanimes pour conclure que l'infection persistante à HPV à haut risque est la condition majeure pour le développement d'un cancer du col. Certains soulignent que la question de cancers non viro-induits reste ouverte.
- Relation entre charge virale élevée et risque d'évolution des lésions cytologiques  
Même si la littérature n'est pas unanime, beaucoup de travaux semblent montrer qu'une charge virale élevée est associée à des lésions cytologiques avancées. L'utilisation de ce paramètre comme marqueur (risque d'évolution vers un cancer) fait partie des perspectives de recherche.

- Place des cofacteurs associés à l'infection à HPV  
Les experts insistent sur le statut immunitaire (immunité cellulaire, humorale), les facteurs liés au système de défense locale de l'hôte, et leurs bases génétiques.
- Test de détection : des tests de détection du génome d'HPV sont disponibles, plus sensibles et moins spécifiques que le frottis  
Les remarques suivantes ont été soulignées :
  - le test *Hybrid Capture*<sup>â</sup> 2 est performant et simple d'utilisation ;
  - des techniques de PCR utilisables par les laboratoires habilités sont disponibles ;
  - il sera nécessaire de disposer dans le futur de plusieurs tests utilisables en routine, permettant de les comparer et d'éviter un monopole ;
  - la moins bonne spécificité du test HPV est liée au fait qu'il détecte une infection, facteur de risque de cancer (ce test intervient donc dans un arbre décisionnel de prise en charge des patientes, cf. questions suivantes).
- Utilisation du test de détection en première intention  
26/38 experts considèrent que ce test n'est pas justifié en première intention (réponse 7 à 9) ; 6 experts (réponse 1 à 2) estiment que les preuves apportées par les essais réalisés et en cours sont suffisantes pour que le test HPV, plus sensible que le frottis, soit proposé en première intention afin de sélectionner les populations à risque qui bénéficieraient d'une cytologie. Les autres experts souhaitent que des études complémentaires soient réalisées.
- Utilisation du test en première intention associé au frottis cervico-utérin<sup>5</sup>  
La majorité des professionnels interrogés (65,9 %) considèrent que l'introduction de ce test est prématurée (55,3 %) ou non justifiée (10,5 %) pour les raisons suivantes :
  - les inconnues sur l'impact de l'introduction du test HPV associé au frottis en France :
    - efficacité sur le nombre de cas de cancer évités (baisse de l'incidence),
    - modalités de prise en charge en fonction des résultats,
    - risque de surtraitement ou surconsommation de test HPV en cas de résultat positif, et en l'absence d'information suffisante des praticiens et des patientes,
    - coût ;
  - l'impact psychologique ;
  - la nécessité d'une évaluation épidémiologique et médico-économique à l'aide de modèles adaptés à la situation française (épidémiologie, modalités du dépistage) ;
  - la nécessité d'optimiser les modalités du dépistage par le frottis en France (augmenter le taux de couverture, instaurer un contrôle de qualité : prélèvement, lecture et suivi des frottis anormaux, évaluer l'impact, la qualité et l'efficacité du dépistage) qui sort du champ direct de ce rapport ;
  - l'exigence éthique de permettre l'accès du plus grand nombre à la prévention alors que ce test risque de ne modifier que la prise en charge des femmes déjà dépistées ;
  - surcoût en actes diagnostiques, voire thérapeutiques.

---

<sup>5</sup> Un expert a répondu positivement à plusieurs propositions.

Les essais en cours, cliniques et médico-économiques, devraient permettre de répondre à plusieurs de ces questions.

Pour les experts favorables à l'introduction du test (34,2 %), plus de la moitié (23,6 %) considère qu'il devrait être réalisé chez les femmes de plus de 30 ans. D'autres critères ont été proposés : patientes immunodéprimées, transplantées, ou selon l'âge aux premiers rapports sexuels (à évaluer en fonction des données épidémiologiques françaises à chiffrer).

Les arguments en faveur de cette démarche sont :

- la sensibilité plus élevée du test HPV et la valeur prédictive négative proche de 100 % de l'association des 2 tests ;
- la survenue de cancer chez des femmes suivies par frottis : la non-utilisation du test HPV entraînerait une perte de chance pour certaines patientes suivies ;
- la possibilité d'utiliser l'introduction de ce test pour améliorer les conditions actuelles du dépistage (information, intervalle entre les tests).

- Intervalle entre les tests de dépistage

L'intervalle de 3 ans entre deux frottis (après deux examens normaux) est déjà admis par la communauté scientifique et recommandé en France. Ces recommandations ne sont que partiellement suivies (cf. § V.2) et l'impact de l'introduction du test HPV sur un changement des pratiques est inconnu.

Des études non applicables dans le contexte français ont été réalisées et des cohortes sont en cours pour montrer qu'un intervalle de 5 ans pourrait, dans le futur, être proposé aux femmes ayant une cytologie normale et un test HPV négatif.

- Conditions à réunir avant la mise en œuvre du test HPV

Les propositions formulées aux experts sollicités ont globalement été approuvées par la majorité d'entre eux :

- l'amélioration des conditions actuelles du dépistage est soit un prérequis, soit une mesure accompagnant la mise en œuvre du test ;
- la mise en œuvre d'un contrôle de qualité et la formation des professionnels sont indispensables.

Des experts ont souligné que ces prérequis étaient indispensables et ont insisté également sur l'importance de l'information à donner aux patientes et aux professionnels (cf. Perspectives).

### **VIII.3. Perspectives**

#### **VIII.3.1. Modèle médico-économique**

Une modélisation économique, fondée sur un modèle de simulation de l'histoire naturelle du cancer du col récent et validé, intégrant des données épidémiologiques et économiques locales et prenant en compte les modalités de dépistage françaises actuelles, fournirait les éléments d'aide à la décision nécessaires à l'évaluation des coûts et des bénéfices associés à la recherche d'HPV dans le cadre du dépistage du cancer du col. Cette modélisation devrait

s'accompagner d'une évaluation qualitative intégrant des mesures d'impact en termes psychologiques, d'équité, ainsi que de modification des pratiques et/ou de prise en charge. La majorité des experts (31/38) sont favorables à cette étude.

### VIII.3.2. Étude randomisée ou étude pilote

Un consensus n'a pu être obtenu sur la nécessité de travaux cliniques complémentaires en France : 17 experts sont en faveur d'un essai randomisé comparant test HPV + frottis à frottis seul, 16 estiment qu'un bras supplémentaire HPV seul est nécessaire, 15 estiment que la mise en place dans des régions pilotes permettra de définir le cahier des charges avant une généralisation du test HPV. Les détracteurs d'un essai randomisé considèrent que ces études sont en cours en Europe, et que le suivi des cohortes apportera également des informations sur le mode de prise en charge (intervalle entre les tests).

Une étude comparative permettrait de connaître la plus-value du test HPV en termes d'efficacité (sensibilité et spécificité), d'impact économique, de modalités de prise en charge et de qualité de vie. Elle devra être accompagnée de mesures permettant une optimisation du dépistage en termes de taux de couverture et contrôle de qualité.

### VIII.3.3. Prérequis indispensables

Les sociétés savantes et les professionnels devraient définir les bonnes pratiques de réalisation des tests.

#### - Conditions techniques

Il serait nécessaire de définir les conditions techniques de réalisation du prélèvement :

- réalisation du frottis conventionnel et d'une cytobrosse dans le milieu fourni pour le test *Hybrid Capture*<sup>®</sup> 2, ou frottis en milieu liquide ;
- en cas de frottis en milieu liquide et test HC 2 sur le liquide résiduel, les milieux utilisés doivent être validés, et le volume nécessaire pour le test HPV doit être défini ;
- pour les laboratoires de virologie utilisant la PCR, validation des milieux liquides pour la biologie moléculaire.

#### - Contrôle de qualité

Tous les laboratoires d'anatomopathologie et de virologie devraient établir un protocole d'assurance qualité et un contrôle de qualité, dont les modalités devraient être définies. Il devrait concerner les trois étapes du processus : le prélèvement, la lecture, le suivi des résultats anormaux.

#### - Formation initiale et continue

La formation des professionnels concerne les cliniciens qui réalisent le prélèvement, les anatomopathologistes et les virologues. Elle devrait porter sur :

- les conditions de réalisation des tests (prélèvements et conditions techniques) ;
- l'apprentissage de la lecture et de l'interprétation des frottis en milieu liquide ;
- les indications des tests : fréquence de répétition en cas d'anomalie (cytologie anormale et/ou test HPV positif) ou de frottis ininterprétable ;
- leur interprétation afin de donner une information claire et juste aux patientes.

- Information des patientes  
L'information des patientes est un point essentiel souligné par les experts : elle devrait faire l'objet d'un travail spécifique par les professionnels concernés.
- Évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles  
La mise en œuvre du test pourra avoir un impact sur les pratiques professionnelles qu'il conviendrait d'évaluer.

#### VIII.3.4. Poursuite des travaux de recherche

Les travaux de recherche doivent être poursuivis parmi lesquels :

- le développement de nouveaux tests (tests d'identification des HPV, mesure de la charge virale, étude de nouveaux marqueurs) ;
- l'étude de la charge virale et des variants d'HPV 16 et 18 ;
- les co-infections, les facteurs de l'hôte (HLA, p53, etc.).

### IX. CONCLUSION GÉNÉRALE

La mise à disposition d'un test de détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col. En France, en 2004, la place du test en première intention (dépistage primaire) reste à déterminer :

- le remplacement du frottis par le test HPV pour le dépistage primaire n'est pas justifié : c'est une hypothèse à évaluer dans une perspective à long terme ;
- l'utilisation du test HPV associé au frottis nécessite de préciser différents aspects : conditions d'utilisation du test (population cible), prise en charge en fonction des résultats des deux tests, frottis et test HPV (intervalle entre les tests, algorithmes de la démarche de dépistage et de diagnostic), bénéfice économique dans les conditions françaises.

Le bénéfice médical et économique devra être réévalué après le résultat des essais randomisés et des études de cohortes en cours, et la réalisation d'un modèle coût-efficacité.

Dans la perspective d'une mise en œuvre future de ce test, des prérequis seront indispensables : définition des conditions techniques et des modalités du contrôle de qualité, formation des professionnels et information des patientes, évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles.

L'opportunité d'utiliser ce nouveau test dans le cadre du dépistage devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du dépistage actuel dans l'optique d'une meilleure couverture.

## ANNEXE 1. RÉSUMÉ DU SYSTÈME DE BETHESDA 2001

Extrait des recommandations Anaes 2002 (20)

### QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

### INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*).

#### S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

- Anomalies des cellules malpighiennes :

- atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- carcinome malpighien.

- Anomalies des cellules glandulaires :

- atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
- adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- adénocarcinome.

- Autres (liste non limitative) :

- cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

**Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.**

**Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.**

Site Internet : <<http://bethesda2001.cancer.gov>>

## ANNEXE 2. GLOSSAIRE

---

**Biais** : écart systématique des résultats de l'étude par rapport aux résultats réels, dû à la façon dont l'étude a été conçue ou réalisée.

**Concordance** : conformité ou similitude de deux ou plusieurs jugements ou informations de même nature se rapportant au même objet. Il peut s'agir de la concordance des résultats d'un test diagnostique et de l'examen de référence, notamment exprimée par la sensibilité et la spécificité (voir ces termes). Ou il peut s'agir de la reproductibilité, qui implique un décalage dans le temps entre des observations analogues.

**Efficacité** : rapport entre les résultats obtenus et les objectifs, les normes ou standards à atteindre. Les résultats obtenus peuvent ici être les résultats de production ou les résultats de santé ou de bien-être. L'efficacité peut encore être définie comme l'attente, au meilleur degré, des objectifs ou autres effets recherchés d'un programme, d'une organisation ou d'une action de santé. L'efficacité n'implique pas l'efficience.

**Efficience** : rapport entre le résultat obtenu et les moyens consommés. Une stratégie est dite efficiente lorsqu'elle permet d'obtenir le maximum de résultat à coût donné, ou lorsqu'elle permet de minimiser les coûts pour un résultat donné.

**Faisabilité (études de)** : études visant à savoir si un examen est praticable (au sein d'une population donnée), et dans quelle proportion de cas.

**Incidence** : pourcentage de personnes nouvellement atteintes d'une maladie dans une population donnée, pendant une période donnée. En l'absence de précision, le mot incidence est utilisé pour « incidence annuelle ».

**Odds ratio** : (rapport des cotes) (étude cas-témoins) permet d'évaluer la liaison entre l'exposition et la maladie. C'est le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur la cote d'exposition chez les témoins :

$$\text{OR} = \frac{a/c}{b/d}$$

	Cas	Témoins
Exposés	a	b
Non exposés	c	d

**Prévalence** : pourcentage de personnes présentant un résultat ou une maladie dans une population donnée, à un moment donné.

**Puissance** : une étude présente une puissance adéquate si elle peut détecter de façon fiable une différence ayant un intérêt clinique (par exemple, entre deux traitements), lorsqu'il en existe une. La puissance d'une étude augmente avec le nombre d'événements inclus (donc avec le nombre de patients inclus) ou avec la précision de ses critères de jugement.

**Reproductibilité inter-observateurs** : pour un test diagnostique, c'est l'étude de la concordance des résultats de ce test, lorsqu'il est effectué plusieurs fois par des opérateurs différents.

**Reproductibilité intra-observateur** : pour un test diagnostique, c'est l'étude de la concordance des résultats de ce test, lorsqu'il est effectué plusieurs fois successivement par le même opérateur.

**Reproductibilité aléatoire** : lorsque les résultats d'un test diagnostique s'expriment de manière discrète, la concordance de deux jugements (simultanés ou décalés dans le temps) peut être due au simple hasard. C'est la reproductibilité aléatoire, qui doit être soustraite de la reproductibilité observée pour obtenir la concordance « réelle » exprimée par le coefficient kappa.

**Risque relatif**: [ou ratio de risque ou rapport de risque (RR)] rapport entre l'incidence chez les exposés sur l'incidence chez les non-exposés.  $RR = I_e/I_{ne}$ . Les risques  $I_e$  et  $I_{ne}$  étant les valeurs comprises entre 0 et 1, RR est un nombre sans unité compris entre 0 et 1. Plus RR est éloigné de 1, plus l'association entre la survenue de la maladie et la présence du facteur est forte.

Il est décrit avec un intervalle de confiance : les études ne pouvant être réalisées sur la totalité de la population exposée au risque, elles sont effectuées sur un échantillon représentatif. Le RR est une variable aléatoire qui subit des fluctuations d'échantillonnage. L'intervalle de confiance à 95 % : bornes inférieure et supérieure entre lesquelles la probabilité de se trouver le RR est de 95 %.

**Sensibilité** : probabilité qu'un patient ayant un résultat positif à un test diagnostique soit atteint de la maladie détectée par le test.

**Spécificité** : probabilité qu'un patient indemne de la maladie ne soit pas considéré comme malade par le test, c'est-à-dire que son test soit bien négatif.

**Valeur prédictive positive (VPP)** : probabilité pour que le patient soit réellement atteint de la maladie si le résultat du test est positif.

**Valeur prédictive négative (VPN)** : probabilité pour que le patient soit réellement indemne de la maladie si le résultat du test est négatif.

Application de ces définitions au dépistage du cancer du col

	Lésion CIN 2/3		
	présente	absente	
Test HPV positif	Vrai positif (a)	Faux positif (b)	a + b
Test HPV négatif	Faux négatif (c)	Vrai négatif (d)	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

- Sensibilité  $Se = a / a + c$ .
- Spécificité  $Sp = d / b + d$ .
- VPP =  $a / a + b$
- VPN =  $d / c + d$ .

La sensibilité et la spécificité dépendent de la qualité du test. La définition d'une valeur seuil pour un test résulte du compromis entre sensibilité et spécificité du test.

Les valeurs prédictives d'un test dépendent également du contexte clinique, du résultat positif ou négatif du test, donc des caractéristiques intrinsèques du test (sensibilité et spécificité).

- Plus le test est sensible, meilleure est la VPN (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test négatif est indemne de la maladie).
- Plus le test est spécifique, meilleure est la VPP (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test positif a bien la maladie recherchée).

Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la maladie ou de la probabilité pré-test qui, dans le cadre d'un test de dépistage, est donnée par la formule qui découle du théorème de Bayes :

$$VPP = (Se \times \text{prévalence}) / [(Se \times \text{prévalence}) + ((1-\text{prévalence}) \times (1-Sp))]$$

## **ANNEXE 3. DESCRIPTION DES TECHNIQUES DE DÉTECTION ET D'IDENTIFICATION DES HPV**

---

La description des techniques de détection et d'identification d'HPV a été réalisée lors de l'élaboration et la rédaction des recommandations pour la pratique clinique « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal ».

Le rappel de la description est extrait du rapport de l'Anaes en 2002 (20).

### **I. POLYMERASE CHAIN REACTION**

La technique de PCR (ou amplification en chaîne par la polymérase) permet d'amplifier *in vitro* un fragment d'ADN. L'amplification est réalisée par des cycles successifs automatisés comportant 3 étapes :

- la première étape de dénaturation consiste à séparer les 2 brins d'ADN ;
- la deuxième étape est une étape d'hybridation avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques appelées amorces ou « primers », flanquant la séquence à amplifier ;
- la troisième étape est l'élongation des brins, à partir des amorces, par une ADN polymérase thermorésistante (Taq polymérase).

Chaque cycle, formé de ces 3 étapes, est répété 30 à 40 fois, amplifiant ainsi exponentiellement la cible et produisant théoriquement plusieurs millions de copies à partir d'une seule molécule d'ADN. Selon le protocole utilisé, le seuil de détection de la technique de PCR est de 20 à 250 copies d'ADN viral.

Plusieurs types d'amorces peuvent être utilisés : soit des amorces consensus, soit des amorces spécifiques des génotypes les plus fréquents. Les amorces consensus, complémentaires de régions très conservées des gènes viraux, permettent de détecter un large spectre de génotypes. Les amorces les plus fréquemment utilisées sont les amorces consensus GP5+/6+ et MY11/09. Des amorces marquées par la biotine permettent d'obtenir des amplicons biotinylés. Les produits d'amplification sont ensuite déposés sur une membrane ou capturés par la streptavidine recouvrant les parois des puits d'une microplaque (amplicons biotinylés), puis hybridés avec des sondes permettant de détecter un large spectre de génotypes. Les hybrides sont en général mis en évidence par une méthode immuno-enzymatique.

Diverses approches permettent ensuite une identification du génotype :

- le séquençage direct des produits d'amplification, qui permet aussi d'identifier les variants d'un génotype ;
- l'analyse du polymorphisme de taille des fragments obtenus après coupure des amplicons par un mélange d'enzymes de restriction ;
- l'hybridation des amplicons avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de la majorité (au moins 26) des génotypes génitaux connus. Une approche récente comporte l'hybridation des amplicons biotinylés avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques déposées en lignes parallèles sur une bande de Nylon et la détection des hybrides par une méthode immuno-enzymatique (*line blot assay*). Ces protocoles permettent la mise en évidence d'infections multiples.

## II. LA TECHNIQUE DE CAPTURE D'HYBRIDES

L'ADN des cellules du frottis (ou du tissu « frais ») est dénaturé au contact de la soude, puis hybridé avec un mélange de sondes ARN spécifiques pour donner des molécules hybrides ADN/ARN. Les hybrides formés sont transférés dans une microplaque et capturés par des anticorps anti-ADN/ARN qui recouvrent les parois de la microplaque. D'autres anticorps anti-ADN/ARN conjugués à la phosphatase alcaline vont réagir avec les hybrides immobilisés. La microplaque est ensuite lavée pour éliminer le conjugué en excès. La phosphatase alcaline réagit ensuite avec un substrat chimioluminescent pour produire une lumière qui va être mesurée par un luminomètre et comparée au signal obtenu avec un témoin (ADN de l'HPV 11 ou de l'HPV 16 à la concentration de 1 pg d'ADN-HPV par ml). Les résultats sont alors exprimés en unités relatives de lumière (URL).

Le test de seconde génération *Hybrid Capture 2* (HC 2) peut détecter au moins 18 types d'HPV regroupés en deux mélanges de sonde :

- un mélange de 13 types potentiellement oncogènes ou à haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 ;
- un mélange de 5 types non oncogènes ou à bas risque : 6, 11, 42, 43 et 44.
- Des réactions croisées permettent de détecter, avec une sensibilité moindre, des génotypes apparentés aux HPV potentiellement oncogènes (HPV 53, 66, 67, 70, 73, etc.).

## III. AUTRES TECHNIQUES

### III.1.1. *Southern blot*

La technique de transfert-hybridation ou *Southern blot hybridization*, couplée à une analyse du polymorphisme de taille des fragments obtenus après coupure de l'ADN viral par une enzyme de restriction, a longtemps été la méthode de référence pour la détection des HPV et leur identification.

Cette technique nécessite des quantités relativement importantes d'ADN viral et sa mise en œuvre est complexe. Elle n'est pas adaptée au diagnostic virologique de routine.

### III.1.2. *Technique d'hybridation in situ*

L'hybridation *in situ* de l'ADN d'un HPV avec une sonde (ADN ou ARN) spécifique, sur coupe histologique, frottis ou cellules déposées sur une lame par cyto centrifugation, permet de détecter, dans des koilocytes ou des cellules atypiques, l'accumulation de l'ADN viral qui résulte de la multiplication des HPV. La sensibilité de cette technique est faible (de 20 à 50 copies d'ADN viral par cellule), d'où un taux de faux négatifs élevé. De plus, le nombre de sondes disponibles est limité. Cette technique est complexe mais elle est automatisée. L'interprétation des résultats est parfois délicate. Cette technique est surtout utile pour des études de pathogenèse virale, en particulier pour l'analyse de l'expression des ARN messagers viraux. Elle n'est pas utilisable pour le dépistage primaire.

## IV. TECHNIQUES EN DÉVELOPPEMENT

### IV.1. La PCR quantitative ou en temps réel

Cette technique est basée sur la mesure d'un signal fluorescent à chaque cycle d'amplification, proportionnel à la quantité d'ADN cible présent dans le milieu réactionnel (utilisation de sondes fluorogéniques ciblant la région encadrée par les amorces). Elle permet de quantifier l'ADN viral et l'ADN cellulaire extraits d'un prélèvement et ainsi de normaliser les résultats (nombre de copies de génome d'HPV par µg d'ADN cellulaire ou par cellule). Cette technique est plus rapide que la PCR conventionnelle (45 minutes *versus* 4 heures environ), les probabilités de contamination sont plus faibles, les volumes réactionnels sont très faibles (95).

### IV.2. Le test *Hybrid Capture 3* ©

Cette technique en développement permettrait une automatisation du test *Hybrid Capture*® 2. Il serait plus sensible que HC 2 pour détecter les CIN 3 (96)

## V. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TECHNIQUES D'*HYBRID CAPTURE*® 2 ET PCR DANS LA DÉTECTION DES HPV GÉNITAUX

**Tableau 1.** Extrait du rapport Anaes 2002 (20).

Auteur, année, population cible, niveau de preuve	Population	Standard de référence	Techniques de détection	Sensibilité %	Spécificité %
<b>Bergeron <i>et al.</i>, 2000</b> (97) Étude de cohorte NP 2	N = 378 dont <i>111 ASC-US et 267 LSIL</i>	Histologie des lésions de haut grade	HC 2  PCR (MY09/11)	86  95	41  40
<b>Cuzick <i>et al.</i>, 1999</b> (73,98) Population générale NP 2	N = 2 988 Cytologie de routine âge ≥ 35 ans	Histologie des lésions de haut grade	HC 2  PCR (MY09/11)	95,2  73,8	
<b>Clavel <i>et al.</i>, 2001</b> (57,99) Population générale NP 2	N = 7 932 Cytologie de routine âge ≥ 35 ans	Histologie des lésions de haut grade	HC 2	100	87,3
<b>Clavel <i>et al.</i>, 1998</b> (100) NP 3	<i>N = 42 biopsies cervicales</i>	Histologie des lésions de haut grade	HC 2  PCR (GP5+/6+)	92,8  96,4	66,7  66,7
<b>Riethmuller <i>et al.</i>, 1999</b> (58) NP 3	<i>N = 596 dont 466 cytologies de routine et 130 adressées pour colposcopie</i>	PCR (MY09/11)	HC 2	95,1	79,1

NP : niveau de preuve

## ANNEXE 4. MÉTHODE DES ÉTUDES DES PERFORMANCES DES TESTS

**Tableau 1.** Méthode des études de performances des tests, cytologie et détection d'HPV, en situation de dépistage.

Auteur, année, pays	Protocole, population	Inclusion	Test cytologique	Test HPV	Histologie	Analyse statistique
Schneider, 2000 (55) <b>Allemagne</b>	Programme de dépistage n = 5 455 cytologie, colposcopie avec application d'acide acétique 2° contrôle après 4 à 8 mois si 3 tests négatifs	18-70 ans (selon charge de travail du gynécologue) absence de lésion cervicale dans l'année précédente	F conventionnel Contrôle de qualité par système automatisé Classification de Munich**	PCR et typage des HPV à haut risque par DIE	Biopsie si -lésion = CIN 1 à la colposcopie - cytologie = Pap III** - HPV (+) au 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> examen de dépistage Lecture par 2 experts indépendants	Estimation des Se et Sp en ajustant sur la durée de suivi et la prévalence de la maladie observée chez les femmes ayant eu une biopsie Étude de la reproductibilité inter-observateurs pour l'histologie
Kulasingam, 2002 (71) <b>USA</b>	Programme de surveillance (clinique de maternité) n = 4 075 Cytologie et test HPV	18-50 ans	Milieu liquide Double lecture en aveugle Contrôle de qualité sur un échantillon de 10 % des frottis normaux	2 <sup>e</sup> écouvillon pour HPV par PCR et HC 2 (n = 712) puis HC 2 sur liquide résiduel (n = 1 150)	Colposcopie et biopsie si = ASC-US, AGUS, LSIL, HSIL ou HPV + (PCR puis HC 2)	Échantillon aléatoire de femmes cyto (-) HPV (-) (7,7 %) Pas de relecture par un panel indépendant
Petry, 2003- (72) <b>Allemagne</b>	Programme de dépistage Cohorte prospective n = 8 101 Cytologie et test HPV	> 30 ans pas d'anomalie cytologique antérieure	F conventionnel Classification SMCC** Lecture des lames anormales par experts indépendants	2 <sup>e</sup> échantillon HC 2* > 1 pg/ml PCR : PPF1/PPR2, PPF1/CP5, CP4/CP5 PCR sur échantillons positifs à la cyto ou HC 2	= Pap IIw** = toute lésion anormale à la cytologie + frottis inadéquat et/ou HPV (+) 2 <sup>e</sup> lecture par experts indépendants en aveugle	Échantillon aléatoire de 5 % (n = 250) de femmes cyto normale et HPV négatif Régression logistique 4 groupes selon les résultats cyto et HPV

**Tableau 1 (suite).** Méthode des études de performances des tests, cytologie et détection d'HPV, en situation de dépistage.

Auteur, année, pays	Protocole, population	Inclusion	Test cytologique	Test HPV	Histologie	Analyse statistique
Cuzick, 2003 (64) <b>Royaume-Uni</b>	Cohorte de dépistage : 161 MG n = 10 358 Cytologie et test HPV : suivi à 3-5 ans ou randomisation	30-60 ans pas d'anomalie cytologique antérieure ni CIN traité antérieur	Frottis conventionnel	2 <sup>e</sup> écouvillon pour HC 2 > 1pg/ml et > 2 pg/ml	Colposcopie si - frottis non satisfaisant - = dyskératose modérée - randomisation si cyto limite ou HPV (+) cyto (-) : colposcopie soit d'emblée, soit au suivi à 6 mois et 12 mois Double lecture centralisée en aveugle	Échantillon aléatoire de 5 % (n = 283) de femmes cyto normale et HPV négatif
Schiffman, 2000 (48) <b>Costa Rica</b>	Programme de dépistage Cohorte prospective : n = 8 554 Cytologie, test HPV et cervicographie	= 18 ans surveillance porte à porte, femmes non vierges et ayant accepté l'examen clinique	F conventionnel M liq sur cellules résiduelles Lecture conventionnelle puis réévaluation automatisée (PAPNET) Lecteur indépendant	HC 1 ✕ seuil 10 pg/ml puis HC 2 : estimation des performances de HC 2 à partir d'un échantillon de 1 119 prélèvements	Colposcopie si - lésions à l'examen clinique - cyto = ASC-US (quelle que soit la méthode) - cervicographie (+) 2 147/8 554 colposcopies	Colposcopie sur un échantillon de 2 % de la cohorte (résultats normaux) Calcul de la sensibilité de HC 2 sur les lésions HSIL, 189 LSIL, 661 prélèvements équivoques et échantillon aléatoire
Clavel, 2001 (57) <b>France</b>	Population de dépistage n = 7 932 - Cytologie et HC 2 - Surveillance tous les 6 mois des femmes HPV (+) et/ ou cyto (+)-	15-76 ans exclusion si anomalie cytologique antérieure récente ou lésions non traitées dans les 2 ans	2 281 : frottis conventionnel 5 651 : M. liq Lecture en aveugle des résultats du test HPV ; lecture des lames anormales et biopsies par experts indépendants, en aveugle	2 <sup>e</sup> prélèvement (cervexbrush) HC 2* 4 ml pour test HC 2* Seuil : 1 pg/ml	Colposcopie au premier examen si anomalies = ASC-US Biopsie des zones suspectes Colposcopie systématique au 2 <sup>e</sup> examen si cyto normale et HPV(-) Lecture en aveugle des résultats de la cytologie	Critère de référence : histologie Analyse des performances sur les résultats du premier examen de dépistage. Pas d'échantillon aléatoire de femme cyto (-)/HPV (-) Comparaison cyto/détection HPV : test de Fischer et Chi2

**Tableau 1 (suite).** Méthode des études de performances des tests, cytologie et détection d'HPV, en situation de dépistage.

Auteur, année, pays	Protocole, population	Inclusion	Test cytologique	Test HPV	Histologie	Analyse statistique
Coste, 2003 (63) France	Dépistage § n = 1 757 cytologie et test HPV	Toutes les femmes consultant pour un examen de routine (2 hôpitaux, 2 privés)	F conventionnel ML sur matériel résiduel	HC 2* sur liquide résiduel	Colposcopie si lésions = ASC-US/AGUS	Mc Nemar Chi2 Test de concordance des diagnostics cytologiques sur un échantillon de 30 % de patientes Pas de relecture par un panel indépendant Descriptive
Cuzick, 1999 (73) Royaume-Uni	Dépistage MG n = 2 988 Cytologie et test HPV	> 35 ans absence d'anomalie cytologique antérieure	Conventionnel Pas de double lecture ni contrôle de qualité Classification : légère, modérée, sévère	PCR /MY 09/11 (DO <0,4) (+ étude semi-quantitative) HC 1 : 10 pg/ml HC 2 : 1 pg/ml	Toutes lésions cytologiques suspectes	

MG : médecins généralistes

§ : l'étude a inclus 2 populations : dépistage et suivi de frottis anormaux ; seuls les résultats de la première population ont été retenus

HR : type 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, DIE : dosage immuno-enzymatique

HC 1 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58

HC 2\* : *Hybrid Capture*® 2 détecte HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

PCR\* : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 84

Cyto : cytologie, cyto (-) : absence d'anomalie cytologique, HPV (-) : test de détection d'HPV négatif, HPV (+) : test de détection d'HPV positif

\*\*Classification SMCC (*Second Munich Cytological Classification*) : Pap IIw = frottis inadéquats et limites, Pap III = ASCH et AGUS ne pouvant exclure des lésions de haut grade

## **ANNEXE 5. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES EN CAS D'ANOMALIES DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN**

---

Extrait des recommandations de l'Anaes 2002 (20)

### **I. CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS D'ATYPIES DES CELLULES MALPIGHIENNES (ASC)**

Une colposcopie est recommandée d'emblée en cas d'atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (grade B).

En cas d'atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), 3 options sont possibles (grade B) :

- soit une colposcopie d'emblée ;
- soit un frottis de contrôle 6 mois plus tard : si au cours de ce frottis de contrôle les anomalies cytologiques ont disparu, une surveillance régulière est justifiée, nécessitant 2 frottis normaux à des intervalles de 12 mois, en raison du risque d'apparition secondaire d'un cancer. Si au cours de cette surveillance des anomalies cytologiques réapparaissent, une colposcopie est impérative, quels que soient leur sévérité et leur délai d'apparition ;
- soit une recherche des HPV potentiellement oncogènes.

### **II. CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRA-ÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE**

La recherche des HPV potentiellement oncogènes n'est pas recommandée en première intention dans la prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade car cette recherche est positive dans plus de 80 % de ces lésions (grade B).

### **III. CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC ANOMALIES GLANDULAIRES**

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée (grade B). Si les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;
- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome *in situ* (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

La place de la recherche des HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

## ANNEXE 6. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

**Tableau 1.** Recommandations internationales concernant l'utilisation de la détection du génome d'HPV dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus.

Source, année	Pays	Méthode	Recommandation en dépistage primaire	Population cible Intervalle	Test
<i>American cancer society guidelines</i> 2002 Saslow, 2002 (10)	États-Unis	Revue de la littérature, gradation des recommandations Consensus d'experts	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Technologie prometteuse (accord de la FDA en attente, obtenu depuis la publication du rapport)</li> <li>- Test HPV des types à haut risque, associé à la cytologie conventionnelle ou à la cytologie en milieu liquide</li> <li>- Éducation et information des patientes</li> <li>- Recommandations pour la prise en charge des femmes ayant une cytologie normale et un test HPV positif à élaborer</li> </ul>	Femmes de plus de 30 ans- Intervalle ne devrait pas être inférieur à 3 ans	HC 2
Consensus d'experts, 2004 (78)	États-Unis	Revue de la littérature (méthode non précisée) Avis d'experts Études en cours	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test HPV (HC 2) + frottis</li> <li>- Algorithme de prise en charge :               <ul style="list-style-type: none"> <li>? si cyto (-) HPV (-): suivi tous les 3 ans</li> <li>? si cyto (-) / HPV(+): répéter les 2 tests dans les 6 à 12 mois :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>? cyto (-) / HPV(-): suivi tous les 3 ans,</li> <li>? ASC-US / HPV (-): répéter les 2 tests à 12 mois</li> <li>? cyto &gt; ASC-US / HPV (-): colposcopie</li> <li>? HPV (+) quelle que soit la cyto : colposcopie</li> </ul> </li> <li>? si ASC-US / HPV (-): répéter cytologie à 12 mois ;</li> <li>? si ASC-US/ HPV (+): colposcopie</li> <li>? cyto &gt; ASC-US quel que soit HPV : colposcopie</li> </ul> </li> </ul>	Femmes de plus de 30 ans, en dehors des femmes immunodéprimées ; et jusqu'à l'âge recommandé pour la cytologie (65 à 70 ans selon les recommandations) Tous les 3 ans si HPV(-) cyto normale	-

**Tableau 1 (suite).** Recommandations internationales concernant l'utilisation de la détection du génome d'HPV dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus.

Source, année	Pays	Méthode	Recommandation en dépistage primaire	Population cible Intervalle	Test
ISCI, 2001 (101)	États-Unis	Revue de la littérature, gradation des recommandations Consensus d'experts	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'évidence scientifique pour recommander le test HPV seul comme outil de dépistage primaire (recommandation de grade II)</li> <li>- La réduction de l'incidence du cancer du col pourrait être obtenue par une augmentation du nombre de femmes dépistées par le frottis conventionnel tous les 3 ans</li> <li>- L'adjonction du test HPV au frottis chez des groupes à risque augmentait la sensibilité et permettait de sélectionner les patientes pour la colposcopie</li> <li>- Le test HPV était bien toléré</li> <li>- L'augmentation de la précision du test était attendue : capacité de détecter des cancers de bas grade et de déterminer la charge virale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'argumentaire réserve le test HPV aux femmes de plus de 30 ans</li> <li>- Pas de recommandation sur l'intervalle des examens de dépistage</li> </ul>	HC 2
<i>Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of genital HPV infection,</i> 1999 ( <a href="http://www.cdc.gov">www.cdc.gov</a> ) (17)	États-Unis	Avis d'experts (actualisation des recommandations du rapport complet de 1999 : peu de changements)	Évaluer l'efficacité dans le dépistage primaire et le coût-efficacité des différentes stratégies Développer des documents d'information pour les patients		
<i>Human papillomavirus testing for cervical screening,</i> 2003 (102)	Australie Nouvelle-Zélande	Revue de la littérature Consensus d'experts	Pas d'évidence scientifique suffisante pour conclure que le test de dépistage, apporte un bénéfice sur la cytologie seule		HC 2
Eurogin 2003 (103)	Europe	Avis d'experts (méthode ?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytologie et recherche d'HPV</li> <li>- Si cytologie normale /HPV (+) : refaire test HPV après 1 an, colposcopie si infection persistante</li> <li>- Si cytologie normale HPV (-), refaire une cytologie pour contrôle de qualité, puis répéter les examens tous les 3 à 5 ans (pays où le dépistage est annuel ou bisannuel) ou tous les 8 ans</li> <li>- Si cytologie anormale, colposcopie</li> </ul>	Femmes de plus de 30 ans. (dans les pays où un dépistage précoce est en place : 25 ans ou 8 ans après le premier rapport sexuel)	

## ANNEXE 7. ÉTUDES EN COURS

**Tableau 1.** Études en projet et en cours dans le dépistage du cancer du col par la détection d'HPV.

Essai	Protocole	Commentaires Résultats préliminaires	Dates Nombre d'inclusions
ARTISTIC (UK) Franco, 2003 (74) Kitchener, 2004 (104) (abstract)	Femmes de 20-64 ans en consultation de dépistage - Cytologie (Thin Prep) et HPV (HC 2) Randomisation (ratio 3/1) pour exploitation du test HPV : → bras à l'étude : résultat révélé → bras contrôle : résultat dissimulé - Cytologie et HPV à 36 mois - Suivi des dossiers sur 6 ans Critère principal : incidence des CIN 3 au frottis de dépistage à 3 ans Critères secondaires : impact psychologique et évaluation médico-économique	Prise en charge selon les recommandations anglaises ; selon résultats du test HPV, algorithme de décisions intégrant les résultats de la cytologie et la période du suivi Résultats préliminaires : prévalence d'HPV chez les femmes cyto normale : 10,4 %. 41 % des femmes restent HPV(+) à 1 an Impact psychologique significatif ( <i>General Health Questionnaire</i> ) chez les femmes cyto (-) HPV(+)	Débutée en juillet 2001 Fin des inclusions octobre 2003 (25 000 inclus) Fin de l'étude prévue fin 2006 Disponibilité résultats : mi/fin 2007
CCCAST (Canada) Franco, 2003 (74) Mayrand, 2004 (105) (abstract)	Femmes de 30-69 ans Cytologie conventionnelle et HPV (HC 2) Randomisation pour l'ordre selon lequel chaque test sera réalisé ; Colposcopie et biopsie si ASC-US ou HPV ⊕ , et chez un échantillon aléatoire de femmes cyto (-) HPV (-) Si colposcopie et biopsie normales, 2 <sup>e</sup> colposcopie à 6 mois Si cyto (-) et HPV (-), nouveaux tests 1 an plus tard	Évaluation des performances en fonction de l'ordre des tests (test index) HSILs détecté par 2 <sup>e</sup> test considéré comme faux négatif Étude des coûts des différentes stratégies Résultats préliminaires en février 2004 : 6 % HPV (+) et 3 % ASC-US dans chaque bras	Débutée en 2003 Objectif : 12 000 femmes 50 % d'inclus en février 2004 Fin prévue : 2005
Ronco, 2004 (Italie) (106) (abstract)	Femmes de 25-60 ans Multicentrique randomisé : frottis conventionnel (FC) <i>versus</i> frottis en milieu liquide (M.liq) + HPV (HC 2) Bras FC : colposcopie si = ASC-US Bras HPV : HPV(+) cyto (-) : colposcopie si = 35 ans, répétition des tests à 1 an si âge < 35 ans Evaluation de sensibilité et spécificité du test HPV par rapport à FC et M.liq	Résultats préliminaires chez les femmes de plus de 35 ans : bras M.liq + HPV : 93,5 % HPV(+), 77,4 % ASC-US Sensibilité relative <i>versus</i> FC : - M.liq + HPV : 1,48 [IC 95 : 1,01-2,19] - HPV : 1,39 [IC 95 : 0,93-2,06] VPP pour CIN 2+ : HPV : 5,71 %, M.liq : 6,1 %, FC : 10,1 %	45 524 femmes incluses Fin prévue : 2005/2006 (2007 pour l'étude HPV seul)

**Tableau 2.** Autres études en cours (non exhaustives).

Essai	Protocole	Commentaires	Dates
			Nombre d'inclusion
France Eurogin, 2003 (103)	Cohorte débutée en 1997 (Clavel, Bory) Population de dépistage : ThinPrep et HC 2 à l'inclusion ; suivi tous les 6 mois si cytologie anormale et colposcopie normale et/ou HPV + Colposcopie si apparition d'anomalies au frottis = ASGUS ou persistance de HPV(+) à 3 examens à 6 mois ou à 1 an et si régression de l'infection Comparaison des performances des tests	Présentée à Eurogin, mai 2003	12 539 femmes en 2003
Cohorte danoise ( <i>The Danish prospective cohort study</i> ), 2004 Danemark (107) (abstract)	Au sein de la cohorte danoise suivie depuis 1993 : - cohorte jeune (20-29 ans) : échantillon aléatoire de 2 130 femmes cyto (-) HPV (-) à l'entrée (93-95), comparé à la cohorte de référence 7 800 femmes cyto (-) - cohorte plus âgée (40-50 ans) : 1 468 femmes chez lesquelles HPV avait été recherché ; suivies « passivement » jusqu'en mars 2003 Durée moyenne de suivi dans les 2 cohortes : 9,1 ans	Objectif : élargir l'intervalle de dépistage et évaluer les risques des différentes anomalies cervicales Critères de mesures : incidence cumulée pour la première apparition d'atypie, dysplasie modérée ou sévère ; comparaison entre les groupes cyto (-) HPV (-) <i>versus</i> cyto (-) à l'entrée quel que soit HPV Estimation du risque absolu de lésion à différents intervalles chez les femmes HPV (+) et HPV (-)	-
Cohorte de Portland (USA) NCI, 2003 (108)	Cohorte débutée en 1989-1990 (publications) 3 sous-cohortes en projet : étude de l'incidence, de la progression et de la régression de la maladie		24 000 femmes en 2003
Cohorte du Costa Rica (48)	Cohorte débutée en 1993-1994 dans une population où l'incidence du cancer est élevée (publications) En cours : étude du suivi de la cohorte à des intervalles de 6 mois à 1 an selon le stade de la maladie		10 000 femmes
Étude cas -témoins adénocarcinome (108)	Étude cas -témoins des adénocarcinomes du col et autres formes histologiques rares. Cas de tumeurs invasives <i>in situ</i> d'origine glandulaire Deux groupes contrôles : population sans cancer, population de cancer malpighiens	Étudier le rôle des différents facteurs : virus, facteur exogènes non viraux, facteurs endogènes	595 femmes
HPVCCS, 2003 (Europe) (109)	Développement d'un modèle mathématique dans un protocole de dépistage par cytologie /HPV à partir des essais en cours en Europe Évaluation des résultats cliniques et bénéfices économiques des différents scénarii		Janvier 2001 - Décembre 2004

---

## ANNEXE 8. QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

---

### I. GRILLE DES QUESTIONS

Pour chacune des questions décrites dans le paragraphe suivant, les experts devaient répondre

- soit selon une cotation de 1 à 9 (1 pas d'accord / 9 tout à fait d'accord) (questions 1 à 7, 9, 10, 12 à 14)

*Êtes-vous d'accord avec cette conclusion : notez de 1 (pas d'accord) à 9 (tout à fait d'accord)*

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

*Pas d'accord*

*Tout à fait d'accord*

Si vous n'êtes pas d'accord, préciser et justifier pourquoi

.....  
.....

- soit en cochant les cases correspondant à la (ou les) réponse(s) choisie(s) (questions 8 et 11) et rédigeant des commentaires éventuels.

### II. QUESTIONS ET RÉSULTATS

Les questions sont décrites dans le tableau ci-dessous ; les résultats sont exprimés

- soit avec la médiane et les écarts pour les question posées sous forme de grille ;
- soit en pourcentage (nombre de réponses cochées sur le nombre d'experts ayant répondu) : certains experts ont répondu positivement à plusieurs propositions.

**Tableau 1.** Réponses aux questions posées aux groupes de travail et de lecture.

Questions	n	médiane	écarts	%
<b>1) Importance du problème de santé publique</b>				
<u>Question 1 :</u>				
➤ Le cancer du col de l'utérus reste un problème important de santé publique (diminution de l'incidence, en 2000 : 3 400 nouveaux cas et 1 000 décès).	38	9	4-9	
<b>2) Histoire naturelle de la maladie</b>				
<u>Question 2 :</u>				
➤ L'infection à HPV est une condition nécessaire mais pas suffisante au développement du cancer du col de l'utérus.	38	9	3-9	
<u>Question 3 :</u>				
➤ La plupart des infections guérissent spontanément. La persistance de l'infection par certains types d'HPV (dits à haut risque) est le facteur de risque majeur de développement des lésions précancéreuses.	38	9	7-9	
<u>Question 4 :</u>				
➤ La relation entre une charge virale élevée et le risque d'évolution des lésions cytologiques reste à évaluer en 2004	38	9	1-9	
<u>Question 5 :</u>				
➤ La place des cofacteurs associés à l'infection à HPV est à réévaluer au regard des nouvelles connaissances scientifiques.	38	9	2-9	
<b>3) Test de détection d'HPV</b>				
<u>Question 6 :</u>				
➤ Un seul test de détection du génome d'HPV est disponible ( <i>Hybrid Capture</i> <sup>®</sup> 2) (les trousseaux permettant l'utilisation de la PCR dans un contexte de dépistage généralisé sont en développement). Dans les études qui ont corrigé le biais de vérification, ce test semble plus sensible et moins spécifique que le frottis cervico-utérin en situation de dépistage « primaire ».	38	9	5-9	

**Tableau 1 (suite).** Réponses aux questions posées aux groupes de travail et de lecture.

Questions	n	médiane	écarts	%
<b>4) Conditions de mise en œuvre</b>				
<u>Question 7 :</u>				
➤ L'utilisation du test de détection d'HPV seul, à la place du frottis cervico-utérin, pour le dépistage « primaire » du cancer du col n'est pas justifiée.	26/38	9	1-9	68,4
<u>Question 8 :</u>				
Cocher la proposition retenue, et rayer les propositions rejetées				
➤ L'utilisation systématique du test HPV associé au frottis cervico-utérin pour le dépistage « primaire »				
➡ peut être proposée				
- à l'ensemble des femmes	4			10,5
- aux femmes de plus de 30 ans	9			23,7
- à une population de femmes sélectionnée sur d'autres critères	2			5,2
➡ est prématurée	21			55,3
➡ n'est pas justifiée	4			10,5
➡ autre (préciser)	0			0

**Tableau 1 (suite).** Réponses aux questions posées aux groupes de travail et de lecture.

Questions	n	médiane	écarts	%
<u>Question 9 :</u>				
➤ La valeur prédictive négative élevée du test de détection d'HPV associé au frottis permettra d'améliorer l'adhésion des prescripteurs aux recommandations concernant l'intervalle de 3ans (après deux frottis normaux) entre les examens de dépistage.	38	7	1-9	
<u>Question 10 :</u>				
➤ Les données disponibles sont insuffisantes pour proposer un dépistage basé sur l'association du frottis cervico-utérin et du test HPV réalisé à un intervalle supérieur à 3 ans (5 ans par exemple) en cas de résultats négatifs du frottis et du test HPV	38	9	2-9	
<u>Question 11 :</u>				
Cocher les cases correspondant à une réponse positive				
➤ Les conditions suivantes doivent être réunies avant la mise en œuvre du dépistage par le test HPV associé au frottis en France :				
- augmenter le taux de couverture du dépistage actuel (80 % dans le plan cancer)	26			68,4
- évaluer l'impact médical et économique du remplacement du frottis conventionnel par le frottis en milieu liquide	18			47,3
- mettre en œuvre un contrôle de qualité (prélèvement, lecture, suivi)	30			78,9
- évaluer l'impact économique d'un test HPV associé au frottis cervico-utérin	32			84,2
- évaluer l'acceptabilité du test de détection d'HPV auprès des patientes (anxiété, demande d'examens injustifiés)	25			65,7
- former les professionnels	33			86,8
- autres (à préciser) .....	4			10,5
Commentaires				

**Tableau 1 (suite).** Réponses aux questions posées aux groupes de travail et de lecture.

Questions	n	médiane	écart	%
<b>5) Perspectives</b>				
<u>Question 12 : perspective 1</u>				
➤ L'efficacité médico-économique de différentes modalités du dépistage doit être évaluée par un modèle adapté à la situation française.	33/ 38	9	1-9	87
<u>Question 13 : perspective 2</u>				
➤ Des travaux complémentaires sont nécessaires avant la mise en œuvre du dépistage par le test HPV associé au frottis en France afin d'évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage sur des critères médicaux et économiques adaptés.	38			
<u>Proposition 1 :</u> Étude comparative randomisée : frottis cervico-utérin <i>versus</i> test HPV associé au frottis		8	1-9	
<u>Proposition 2 :</u> Étude comparative randomisée : frottis cervico-utérin <i>versus</i> test HPV seul <i>versus</i> test HPV associé au frottis		5	1-9	
<u>Proposition 3 :</u> Expérience pilote non comparative dans plusieurs régions, accompagnée de mesures organisationnelles et évaluation de l'impact et de l'efficacité du programme		6	1-9	
<u>Question 14 : perspective 3</u>				
➤ Les sociétés savantes et les professionnels doivent définir des bonnes pratiques de réalisation des tests (techniques, contrôle de qualité).	35/ 38			92

## RÉFÉRENCES

---

1. Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. St-Maurice: INVS; 2003. p. 107-12.
2. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col. In: Recommandations et références médicales. Tome 2. Paris: Andem; 1995. p. 9-24.
3. Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baill Clin Obstet Gynaecol* 1995;9(1):1-37.
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
5. Walboomers JM, Jacobs M, V, Manos MM, Bosch F, X, Kummer JA, Shah K, V *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
6. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
7. Arrêté du 30 décembre 2003 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* 14 janvier 2004.
8. Arrêté du 19 mars 2004 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* 30 mars 2004.
9. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A *et al.* A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3(14):1-196.
10. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342-62.
11. Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G, Arveux P, Chaplain G, Exbrayat C *et al.* L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *BEH* 1998;5:17-9.
12. Leroy JL, Boman F. Vers un dépistage optimal des cancers et précancers du col utérin par frottis cervicaux. *Presse Méd* 2003;32:174-80.
13. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. *BEH* 2002;19:81-3.
14. Abenhaim L. Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. Paris: Direction générale de la santé; 2003.
15. Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Méd* 2003;32:1545-51.
16. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, Leblanc E, Vinatier D, Leroy JL *et al.* Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. *Gynécol Obstét Fertil* 2002;30:210-7.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta: CDC; 1999.
18. Wilson JMG, Junger G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.

19. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, ed. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: CCOHTA; 2003.
20. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Paris: Anaes; 2002.
21. Schiffman M, Krüger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.
22. Riethmuller D, Schaal JP. Lésions bénignes et précancéreuses du col de l'utérus. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, éd. Papillomavirus humains biologie et pathologie tumorale. Éditions Médicales Internationales, Éditions TEC & DOC éd. Paris: Lavoisier; 2003. p. 409-21.
23. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
24. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 2):727-35.
25. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
26. Franco EL. Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. *Clin Lab Med* 2000;20(2):345-67.
27. Wacholder S. Statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:125-30.
28. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500-5.
29. Orth G, Croissant O. Papillomavirus humains et carcinogénèse du col utérin : perspectives dans les domaines du dépistage et de la prévention. *Bull Acad Natle Méd* 1997;181(7):1365-92.
30. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-8.
31. Mougin C, Dalstein V, Prétet JL, Gay C, Schaal JP, Riethmuller D. Épidémiologie des infections cervicales à papillomavirus. *Presse Méd* 2001;30 :1017-23.
32. Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:35-40.
33. Castle PE, Giuliano AR. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients. Assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:29-34.
34. Gay C. Prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, éd. Papillomavirus humains biologie et pathologie tumorale. Éditions Médicales Internationales, Éditions TEC & DOC éd. Paris: Lavoisier; 2003. p. 581-600.
35. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
36. Unger ER, Duarte-Franco E. Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(4):653-66.
37. Dalstein V, Riethmuller D, Preteti J-L, Le Bail CK, Sautiere J-L, Carbillet J-P *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003;106(3):396-403.
38. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(18):1365-71.

39. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Ponten J *et al.* Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;355(9222):2194-8.
40. van Duin M, Snijders PJF, Schrijnemakers HFJ, Voorhost FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA *et al.* Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of cin II/II and viral clearance. *Int J Cancer* 2002;98:590-5.
41. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;83:95-9.
42. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S *et al.* Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360(9328):228-9.
43. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P *et al.* Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3, 091 women. *Int J Cancer* 2002;102:519-25.
44. Snijders PJF, van den Brule AJC, Meijer CJLM. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;201:1-6.
45. Mougín C, Humbey O, Gay C, Riethmüller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynécologie Obstétrique Reprod Biol* 2000;29:13-20.
46. Münger K. Oncoprotéines virales E6 et E7. In: Aubin F, Prétet JL, Mougín C, éd. *Papillomavirus humains biologie et pathologie tumorale*. Éditions Médicales Internationales, Éditions TEC & DOC éd. Paris: Lavoisier; 2003. p. 57-76.
47. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88(1):63-73.
48. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S *et al.* HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
49. Meijer CJLM, Snijders PJF, van den Brule AJC. Screening for cervical cancer. Should we test for infection with high-risk HPV? *Can Med Assoc J* 2000;163:535-8.
50. Herrero R, Munoz M. Human papillomavirus and cancer. *Cancer Surv* 1999;33:75-98.
51. de Villiers EM. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Rep* 2001;12:57-63.
52. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X *et al.* Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001;54:163-75.
53. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
54. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-51.
55. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistriz S, Kühne-Heid R, Nindl I *et al.* Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34.
56. Sellors J, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S *et al.* Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario Canada. *Can Med Assoc J* 2000;163(5):503-8.

57. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.
58. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP *et al.* Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Molecul Pathol* 1999;8(3):157-64.
59. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004;108:329-33.
60. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris: Anaes; 1998.
61. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD *et al.* Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
62. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. London: NICE; 2003.
63. Coste J, Cochand-Priollet B, De Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V *et al.* Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326(7392):733-6.
64. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D *et al.* Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
65. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG *et al.* Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10 year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.
66. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004;90:1803-8.
67. Belinson J, Qiao Y, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L *et al.* Shanxi province cervical cancer screening study: a cross sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:439-44.
68. Wright TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-6.
69. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK *et al.* PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000;53(8):606-11.
70. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer* 2000;89(4):826-33.
71. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM *et al.* Evaluating of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288(14):1749-57.
72. Petry KU, Menton S, Menton M, Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B *et al.* Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88(10):1570-7.
73. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I *et al.* HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81(3):554-8.
74. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with *human* papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:89-96.

75. Franco EL, Ferenczy A. Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to Papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:382-6.
76. Direction régionale des affaires sanitaires et Sociales. G.B.E.A. arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale modifié du 26 avril 2002. Paris: DRASS; 2002.
77. Dalstein V, Riethmuller D, Sautière JL, Prétet JL, Kantelip B, Schaal JP *et al.* Detection of cervical pre-cancer and cancer in a hospital population: benefits of HPV testing. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1225-32.
78. Wright JD, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):304-9.
79. Comité français d'éducation pour la santé, éd. Guilbert P, Baudier F, Gautier A. Baromètre santé 2000. Résultats. Vanves: Éditions CFES; 2001.
80. Harper D, Philips Z, Jenkins D. HPV testing: psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease. *Papillomavirus Rep* 2001;12(1):1-5.
81. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998;48:1509-14.
82. Marteau TM. Psychological costs of screening. *BMJ* 1989;299:527.
83. Marteau TM. Reducing the psychological cost. *BMJ* 1990;30:26-8.
84. Ramirez JE, Ramos DM, Clayton L, Kanowitz S, Moscicki AB. Genital human papillomavirus infections: knowledge, perception of risk, and actual risk in a non-clinic population of young women. *J Women's Health* 1997;6:113-21.
85. Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:214-26.
86. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
87. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y *et al.* Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287(18):2372-81.
88. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):740-8.
89. Cuzick J, Sasieni P. Estimates the cost impact of introducing human papilloma virus testing into cervical screening programme. In: Franco E, Monsonego J, ed. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell; 1997. p. 364-72.
90. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br J Cancer* 1997;76:651-7.
91. Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Mod Pathol* 2000;13:275-84.
92. Merea E, Le Gales C, Cochand-Priollet B, Cartier I, De Cremoux P, Vacher-Lavenu M *et al.* Cost of screening for cancerous and precancerous lesions of the cervix. *Diagn Cytopathol* 2002;27(4):251-7.
93. Mougín C. Détection du génome viral 5ADN des papillomavirus humains oncogènes par hybridation moléculaire, commission de la nomenclature des actes de biologie médicale. En cours de publication; 2003.
94. Food and Drug Administration. FDA approves expanded use of HPV test. Rockville: FDA News; 2003.
95. Dalstein V. Prévention du cancer du col utérin : intérêt de la recherche qualitative et quantitative de l'ADN des papillomavirus humains en pratique clinique [thèse]. Besançon: université de Franche-Comté; 2003.

96. Castle PE, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB *et al.* Comparison between prototype hybrid capture 3 and hybrid capture 2 human papillomavirus DNA assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4022-30.
97. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):821-7.
98. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I *et al.* HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554-8.
99. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616-23.
100. Clavel C, Masure M, Putaud I, Thomas K, Bory JP, Gabriel R *et al.* Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol* 1998; 51(10):737-40.
101. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for cervical cancer. ICSI; 2001.
102. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing for cervical screening. Assessment report. Canberra: MSAC; 2003.
103. 5th International multidisciplinary congress. Eurogin 2003 Paris (France), april 13-16, 2003. Bologna: Monduzzi Editore; 2003.
104. Kitchener H, Wheeler CM, Desai M, Corbitt G, Roberts C, Maguire P. The artistic trial. A randomized trial in screening to improve cytology [abstract]. In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico. 2004.
105. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlé EF, Ratman S, Rodrigues I, Walter SD. HPV testing versus PAP cytology in screening cervical cancer precursors: design and baseline patient characteristics of the canadian cervical cancer screening (CCCAST) [abstract]. In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico. 2004. p. 139.
106. Ronco G, Segnan N, De Marco L, Rizzolo B, Ghiringhello B, Confortini M. A randomised trial on HPV testing for primary screening of cervical cancer: preliminary results. In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico. 2004. p. 258.
107. Kjaer SK, Høgdall E, van den Brule A, Munk C, Svare E, Meier C. Long-term predictive value of HPV testing (The Danish prospective cohort study) [abstract]. In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico. 2004. p. 259.
108. National Cancer Institute. Cervical cancer and other HPV related studies. NCI; 2003.
109. Development of mathematical models of novel HPV-based cervical cancer screening protocols for evaluation of the projected health and cost benefits (HPVCCS). Rotterdam: Erasmus Medical Center; 2003.