HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

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

Synthèse et recommandations

Date de validation par le Collège – 10 juillet 2019

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

Haute Autorité de Santé
Service Communication – Information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Avec la participation de

Santé publique France

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

Sommaire

1. Introduction 4

2. Contexte 5

2.1 L'infection à papillomavirus humains (HPV) et l'histoire naturelle du CCU 5

2.2 Contexte épidémiologique 6

2.3 Les tests de dépistage du CCU 6

3. Objectifs de l'évaluation et méthodes de travail 8

4. Synthèse de la revue de la littérature et des méta-analyses sur les questions d'évaluations abordées et avis du groupe de travail 9

4.1 Quelle est la place de la recherche des HPV à haut risque (test HPV) en dépistage primaire du cancer du col de l'utérus ? 9

4.2 Quelle est la place du double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus ? 15

4.3 Quelle est la performance des différentes séquences de dépistage envisageables (test de dépistage primaire – test de triage) ? 16

4.4 La stratégie de dépistage du CCU doit-elle être différente en fonction du statut vaccinal ? Analyse des expériences étrangères en la matière : mise en perspective. 19

4.5 Discussion sur les modalités pratiques et organisationnelles de l'utilisation des tests dans le cadre du PNDO 19

5. Recommandations 22

5.1 Préambule 22

5.2 Principaux messages 22

5.3 Conditions de mise en œuvre des recommandations 26

5.4 Populations particulières 28

Annexe. Saisine 28

1. Introduction

Cette recommandation en santé publique fait suite à une demande de la Direction générale de la santé (DGS) et s'inscrit dans le contexte de généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (CCU).

La mise en œuvre d'un programme national de dépistage organisé (PNDO) du cancer du col représentait une priorité du plan cancer 2014-2019. L'objectif était de permettre à l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans d'avoir accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin et de lutter contre les inégalités d'accès. Cette généralisation du dépistage à l'échelle nationale avait ainsi pour objectif d'atteindre un taux de couverture dans la population cible de 80 %, notamment en facilitant l'accès au dépistage des populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé. Ce Plan visait également à renforcer l'accès à la vaccination contre le HPV dont l'impact était attendu à plus long terme. La réduction de l'incidence et du nombre de décès par CCU de 30 % à 10 ans, tout en réduisant les inégalités en santé, était ainsi visée.

Jusqu'en 2018, le dépistage du CCU était individuel (ou spontané) et non organisé (hormis dans certains départements dans lesquels des programmes pilotes de dépistage organisé (DO) ont été mis en place depuis le début des années 1990). L'insuffisance de la couverture globale des femmes pour le dépistage du CCU en France a été soulignée : le taux de couverture national du dépistage du CCU sur 3 ans des femmes de 25-65 ans, estimée par Santé publique France à partir des données de l'Assurance maladie pour la période 2015-2017 était de 59 %. Ce taux est inférieur aux standards européens acceptables (70 %) et souhaitables (85 %). Par ailleurs, en 2010, la HAS mettait en évidence le fait qu'une faible proportion de femmes respectait strictement l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques (après deux examens cytologiques initiaux négatifs). Certaines femmes bénéficiaient en effet d'un suivi trop rapproché tandis que d'autres échappaient totalement au dépistage. Sur une période de 6 ans, à partir des données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), la proportion de femmes bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal (absence d'examen cytologique en 6 ans ou rythme entre 2 examens cytologiques supérieur à 3 ans et demi) était estimée à52 % de la population des 25-65 ans, celle des femmes en situation de sur-dépistage (rythme entre 2 examens cytologiques inférieur à 2 ans et demi) à 41 %. Enfin, la proportion de femmes pour lesquelles l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux examens cytologiques était strictement respecté était estimée à 8 % de la population des 25-65 ans.

Suite aux résultats de l'expérimentation d'un dépistage organisé mise en place en 2010 dans 13 départements français, l'arrêté du 4 mai 2018 prévoit la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé (PNDO). Sa mise en œuvre est fondée sur un système d'invitations/relances des femmes n'ayant pas participé spontanément au dépistage dans les 3 dernières années, un recueil de données de dépistage pour l'ensemble des femmes de la population cible (qu'elles aient participé spontanément ou qu'elles aient été invitées par courrier à participer au dépistage), un suivi de l'ensemble des femmesdont le test de dépistage est positif, la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires en direction des populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé ainsi que la diversification de l'offre de prélèvement. Le PNDO du CCU repose sur les recommandations françaises actuelles sur le dépistage du CCU, c'est-à-dire la réalisation d'un examen cytologique (frottis cervico-utérin) chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans au rythme d'un examen tous les 3 ans, après deux premiers examens consécutifs normaux à 1 an d'intervalle.

2. Contexte

2.1 L'infection à papillomavirus humains (HPV) et l'histoire naturelle du CCU

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

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde et se transmet par contact cutanéomuqueux. Environ 40 types d'HPV infectent les épithéliums muqueux ; ils sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. Une infection par des types à faible risque ou non oncogènes, tels que les types 6 et 11, peut provoquer des anomalies bénignes des cellules cervicales, des verrues génitales ou condylomes et des papillomes laryngés. Les types d'HPV à haut risque (types 16 et 18 principalement), ou oncogènes, agissent en tant que carcinogènes dans le développement du cancer du col de l'utérus, d'autres cancers anogénitaux et de cancers de l'oropharynx. L'HPV16 est l'HPV à haut risque le plus fréquemment détecté dans la population, et il est de loin le type prédominant causant le cancer du col utérin dans le monde (~ 60 %), suivi du HPV18 (~ 15 %).

La plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs seront infectés par ces virus au cours de leur vie. L'incidence de l'infection à HPV augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel et diminue ensuite avec l'âge. Cette diminution est due d'une part à la diminution du rythme de rencontre de nouveaux partenaires sexuels et d'autre part à l'immunité spécifique qui se développe chez certaines femmes.

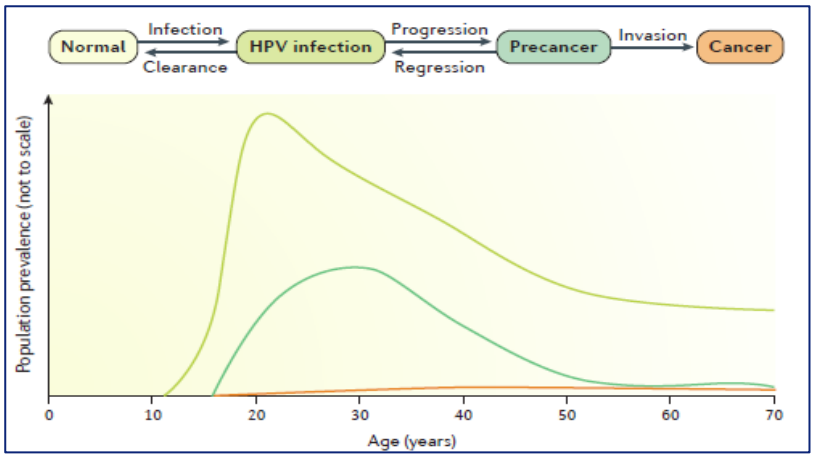
Dans la majorité des cas, ces infections sont asymptomatiques et deviennent rapidement indétectables dans les tissus (on parle de « clairance » virale). Environ 90 % des infections ne sont plus détectables après 2 ans. Il n'est actuellement pas possible de faire la distinction entre clairance totale (le virus est complètement éliminé du tissu) et latence (le virus est contrôlé par le système immunitaire à un niveau bas, indétectable par les tests ADN sensibles).

Si l'infection à HPV persiste (c'est-à-dire que le virus reste détectable), elle peut causer le CCU. La persistance d'une infection à HPV à haut risque est un facteur de risque nécessaire mais non suffisant de CCU. D'autres cofacteurs de risques (facteurs viraux, endogènes liés à l'hôte voire même comportementaux) joueraient un rôle dans la genèse et le développement du CCU.

Le CCU se développe suite à une série d'étapes nécessaires qui se produisent à des âges particuliers (voir figure ci-dessous) : infection par un HPV à haut risque, persistance de l'infection, lésions pré-cancéreuses, cancer invasif.

Le pic de prévalence de l'infection à HPV est fortement associé à l'initiation des relations sexuelles chez les jeunes filles. Le pic d'incidence des lésions pré-cancéreuses se produit des années plus tard, vers l'âge de 30 ans, et le pic ou plateau de cancers invasifs, de 10 à 30 ans après l'infection.

Modèle de l'histoire naturelle de l'infection à HPV menant au cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge d'après Schiffman *et al*., 2016 {Schiffman, 2016 #637}



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

2.2 Contexte épidémiologique

Selon les données les plus récentes, le CCU représente en France le 12e cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 3 000 nouveaux cas par an. Trois quarts de ces cas sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans. Il est également la 12e cause de mortalité par cancer chez la femme avec 1 100 décès par an.

L'incidence du CCU diminue depuis 1990 (en moyenne de -1,8 % par an) avec un ralentissement de cette diminution sur la période récente 2010-2018 (-0,7 % par an). Le ralentissement de l'évolution est observé depuis 2005. La diminution du taux d'incidence est plus marquée chez les femmes les plus âgées, notamment les femmes de 70 ans et moins importante chez celles de 50 ans. Cette tendance globale à la baisse est régulière, sauf pour les âges intermédiaires pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation en fin de période.

En Guyane, l'incidence du CCU est parmi les plus élevée au monde. Elle est très supérieure à celle de la France métropolitaine. Sur la période 2010-2014, l'incidence annuelle moyenne du CCU en Guyane était de 22,4 pour 100 000 PA, comparativement à 6,6 en France métropolitaine. Les conditions géographiques (accès difficiles aux services de santé), épidémiologiques, sociales et culturelles en font en effet un territoire particulier au regard du CCU et de son dépistage. Il en est de même à Mayotte où il est également très difficile de recontacter les femmes à distance de la réalisation du test de dépistage (contacts erronés, déplacements difficiles, actions de police aux frontières, etc.).

2.3 Les tests de dépistage du CCU

Du fait de son évolution lente et de l'existence de lésions pré-cancéreuses curables, le CCU peut être dépisté à un stade précoce et être prévenu par la détection des lésions qui le précèdent. Le dépistage du CCU peut reposer sur différents types de tests, notamment l'examen cytologique et le test HPV.

2.3.1 L'examen cytologique

L'examen cytologique (ou frottis cervico-utérin) consiste en une analyse morphologique des cellules du col de l'utérus pour détecter précocement la présence de cellules anormales et de cellules

pré-cancéreuses qui pourraient évoluer en lésions cancéreuses. Il nécessite un prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien.

La sensibilité de l'examen cytologique pour la détection des lésions pré-cancéreuses (CIN 2+) est comprise entre 51 et 53 % et sa spécificité, entre 96 et 98%.

L'examen cytologique présente toutefois des limites. Outre sa faible sensibilité, qui implique une fréquence relativement élevée du dépistage (tous les 3 ans), l'examen cytologique est un examen peu reproductible. Son interprétation est en effet subjective et variable selon les observateurs.

2.3.2 Le test HPV

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation n'a pas pour objectif d'identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale pré-cancéreuses ou cancéreuse.

Ce test peut être réalisé à partir d'un prélèvement cervico-utérin fait par un clinicien ou d'un auto-prélèvement vaginal.

Selon les recommandations de l'INCa[1], il est aujourd'hui utilisé comme test de triage, c'est-à-dire en seconde intention après un examen cytologique dont le résultat est anormal (ASC-US). Ce test peut être réalisé en réflexe, sur le prélèvement ayant conduit à l'examen cytologique, si celui-ci a été réalisé en milieu liquide.

2.3.3 Le double immuno-marquage p16/Ki67

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

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

[1] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale-Thesaurus

3. Objectifs de l'évaluation et méthodes de travail

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a souhaité que soit évaluée le dépistage du CCU par test HPV (dont les auto-prélèvements avec test HPV) ainsi que le recours potentiel au double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage (Annexe).

Seules les questions directement en lien avec la problématique de la place des tests de dépistage primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du CCU ont été abordées dans le cadre de cette évaluation. Le périmètre de l'évaluation envisagée porte sur la séquence de dépistage (test de dépistage– test de triage[2]).

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

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

Ce travail a reposé sur :

- une revue systématique de la littérature et des méta-analyses (période de janvier 2010 à mai 2018) ;
- la mise en œuvre de collaborations :
  - une collaboration avec l'institut belge de santé publique, Sciensano, portant sur les questions d'évaluation cliniques abordées dans ce rapport ;
  - une convention de partenariat avec Santé publique France afin de bénéficier de son expertise sur le sujet.
- une analyse des bases de données de l'Assurance maladie à visée descriptive afin de disposer de données françaises récentes sur les pratiques de dépistage du CCU depuis les dernières recommandations de la HAS ;
- la participation de groupes d'experts multidisciplinaires (groupe de travail et groupe de lecture).

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

4. Synthèse de la revue de la littérature et des méta-analyses sur les questions d'évaluations abordées et avis du groupe de travail

Les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus ciblent les lésions pré-cancéreuses qui apparaissent en moyenne 10 à 15 ans avant le développement des lésions cancéreuses invasives. Ils permettent ainsi avant tout de traiter les lésions pré-cancéreuses avant qu'elles n'évoluent en cancer invasif. Ils permettent par ailleurs de détecter des cancers à un stade précoce et ainsi d'augmenter les chances de guérison.

A partir des éléments fournis par une revue de la littérature menée entre janvier 2010 et janvier 2018, de la réalisation de méta-analyses dans le cadre d'une collaboration avec l'institut belge de santé publique, Sciensano, et du recueil de données épidémiologiques, des conclusions ont pu être formulées. Le groupe de travail a émis un avis sur ces conclusions ou apporté un éclairage complémentaire, le cas échéant (encadrés bleus).

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

Messages clés issus de la revue de littérature

- **Le test HPV est plus sensible que l'examen cytologique pour la détection des lésions précancéreuses CIN 2+ et CIN 3+ ; en revanche, sa spécificité est moindre.**
- **Le dépistage par test HPV est plus efficace en termes de réduction de l'incidence lésions précancéreuses (CIN 3+) et des cancers invasifs du col utérin que le dépistage par examen cytologique. Cette meilleure efficacité n'est pas démontrée en dessous de l'âge de 30 ans.**
- **La durée de protection contre les CIN 3+ et le cancer invasif est plus longue après un test HPV négatif qu'après un examen cytologique négatif. Les intervalles entre les dépistages pourraient donc être étendus en toute sécurité.**
- **Un dépistage primaire du CCU par test HPV tous les 5 ans serait plus coût-efficace qu'un dépistage primaire du CCU par examen cytologique tous les 3 ans tel que recommandé actuellement.**

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

Les données issues des revues systématiques et méta-analyses menées en 2018 confirment les résultats antérieurs : le test HPV est significativement plus sensible que l'examen cytologique pour détecter les lésions de haut grade CIN 2+ et CIN 3+. Cette conclusion s'applique tant pour la cytologie conventionnelle que pour la cytologie en milieu liquide. Cependant, la meilleure sensibilité du test de dépistage du HPV-HR pour la détection de CIN 2+ et CIN 3+ n'apporte pas de preuves suffisantes que le dépistage fondé sur le test HPV réduira davantage l'incidence du cancer du col de l'utérus que le dépistage fondé sur l'examen cytologique.

Les essais randomisés européens, confirmés par les observations de cohortes de femmes dépistées, ont apporté ces preuves. Les résultats indiquent que le dépistage par test HPV est plus efficace en termes de réduction de l'incidence des cancers invasifs et qu'il offre une durée de protection plus longue contre les CIN 3+ et le cancer invasif du col utérin après un test négatif, comparativement au dépistage par examen cytologique. La meilleure protection contre les CIN 3+ a été

confirmée dans l'essai canadien récent FOCAL. Compte tenu de la prévalence élevée des infections par le HPV-HR transitoires chez les femmes de moins de 30 ans et de l'absence de preuve d'une meilleure efficacité contre le CCU invasif dans ce groupe d'âge, les données actuelles ne soutiennent pas le dépistage primaire du CCU par test HPV avant l'âge de 30 ans.

Cependant, la spécificité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses est moindre que celle de l'examen cytologique. Le test HPV détecte en effet la présence de virus à haut risque oncogène mais il ne met pas directement en évidence la présence de lésions (pré)cancéreuses. Le triage des femmes ayant un test de dépistage HPV positif est donc un enjeu important (voir 4.3).

4.1.2 Analyse économique et analyse de l'impact budgétaire du dépistage primaire du CCU fondé sur le test HPV en comparaison au dépistage fondé sur l'examen cytologique

La revue de littérature internationale menée a montré que le test HPV réalisé tous les 5 ans en dépistage primaire représentait une alternative intéressante à l'examen cytologique tous les 3 ans en termes de coûts et de coût-efficacité. Les modalités de dépistage évaluées variaient en fonction des pays concernés et du contexte dans lequel s'insérait le dépistage du CCU (existence d'un programme de dépistage organisé, état d'avancement de la réflexion concernant la transition entre l'examen cytologique et le test HPV, couverture vaccinale contre les HPV, etc.). Les résultats d'une étude anglaise ont mis en évidence les conséquences en termes de coûts et de pertes de chances pour les femmes que représentait le report d'une année de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV en dépistage primaire du CCU.

En France, l'INCa a proposé en 2016 un modèle de micro-simulation permettant la modélisation fine de différentes modalités de dépistage. Les résultats ont montré qu'un dépistage primaire du CCU fondé sur la réalisation d'un test HPV à des intervalles plus espacés que ceux recommandés pour l'examen cytologique permettrait de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles entre deux dépistages) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans), voire supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur l'examen cytologique. Par ailleurs, les résultats de cette modélisation ont mis en évidence l'importance du respect des intervalles qui pourraient être recommandés entre deux dépistages par test HPV dans le cadre du PNDO du CCU en France. En effet, une sur-participation des femmes entraînerait une très forte augmentation du coût du dépistage pour une augmentation marginale de survie.

Une analyse d'impact budgétaire a également été menée par l'INCa afin d'évaluer les coûts de mise en place d'un DO selon différentes modalités. Par rapport au scénario de référence fondé sur l'examen cytologique, le scénario de dépistage organisé de l'ensemble de la population cible avec test HPV en dépistage primaire se révélait coûteux (plus de 200 millions d'euros à 3 ans) tout en n'améliorant pas le taux de participation. L'analyse menée comportait néanmoins un certain nombre de limites (horizon temporel de 3 ans ne permettant pas de prendre en compte les gains éventuels liés à l'espacement entre deux tests qui peut être porté à 5 ans avec le test HPV et les éventuels gains en termes de performances diagnostiques par rapport à l'examen cytologique (coût du test HPV fondé sur la tarification actuelle non appropriée en cas d'indication en dépistage primaire dans le cadre de la généralisation), incitant à considérer ces résultats avec prudence.

4.1.3 Acceptabilité et préférences d'utilisation du test HPV en dépistage primaire comparativement à l'examen cytologique

L'introduction du test HPV dans la stratégie de dépistage du CCU pourrait changer les perceptions des femmes quant au cancer et influencer leurs attitudes et comportements sexuels. La participation au dépistage et son impact psychologique pourraient également être modifiés.

Selon les résultats des études analysées, l'introduction du test HPV à la place de l'examen cytologique pouvait augmenter la participation au dépistage des femmes, mais le non-respect des recommandations nationales concernant le dépistage pouvait induire un accroissement des inégalités existantes entre les participantes au dépistage.

Des facteurs tels que la confiance dans les avantages du dépistage, l'anxiété de développer un CCU, le risque perçu et la capacité à interpréter correctement les résultats des tests avaient un impact plus important sur l'intention de dépistage que celui induit par la modification du test de dépistage en lui-même. La perception de l'utilisation du test HPV, comparativement à l'examen cytologique, restait néanmoins contexte-dépendant du pays de réalisation de l'étude.

Les études analysées ont néanmoins mis en évidence la complexité d'appréciation de la perception des femmes quant au test HPV en dépistage du CCU. Leurs connaissances erronées ou le manque d'informations sur ce test, comparativement à l'examen cytologique qui leur est familier, peut être source d'inquiétudes. En revanche, bien que l'anxiété générée par l'annonce d'un test HPV positif ait été rapportée, elle n'avait que peu de conséquences sur la qualité de vie et les relations intimes. Les résultats des études n'ont pas permis de comparer le niveau d'anxiété généré par un test HPV positif, comparativement à un examen cytologique anormal.

Concernant les professionnels de santé, la complexité des stratégies et des algorithmes liés à l'utilisation du test HPV, comparativement à ceux liés à l'utilisation de l'examen cytologique, pouvait générer de la confusion.

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les résultats issus des revues systématiques et méta-analyses. Le test HPV étant plus sensible (il permet de détecter davantage de lésions de haut grade) mais moins spécifique (il détecte des infections transitoires) que l'examen cytologique, ils attirent néanmoins l'attention sur le fait que son utilisation en dépistage primaire du CCU pourrait induire des suivis inutiles de femmes dépistées positives et des sur-traitements non justifiés. Ils soulignent l'importance de disposer, dans la stratégie de dépistage du CCU, d'un test permettant le triage des femmes positives au test HPV afin d'identifier celles chez lesquelles il existe des lésions (pré)cancéreuses liées.

Les membres du groupe de travail soulignent l'importance de ne pas rembourser les tests de dépistage non recommandés ou réalisés dans des conditions non conformes aux recommandations (fréquence trop importante, par exemple). Ils proposent que cette mesure de déremboursement totale ou partielle (avec participation forfaitaire des femmes) soit accompagnée d'un message clair concernant le moindre intérêt médical, voire les conséquences délétères d'un sur-dépistage. Ils mettent également en évidence l'intérêt des bases de données constituées par les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) qui comportent des données virologiques, cytologiques et histologiques les plus exhaustives possibles. Ces données pourraient permettre de documenter le caractère non conforme des actes de dépistage mais également des actes de triage, de diagnostic ou de traitement.

4.1.4 Dépistage par test HPV réalisé sur auto-prélèvement vaginal (APV) : performance diagnostique pour la détection des lésions pré-cancéreuses et efficacité pour atteindre des femmes sous-dépistées

Messages clés issus de la revue de littérature

- **Les tests de détection d'ADN de HPV à haut risque (HPV-HR) réalisés sur un APV sont aussi sensibles et légèrement moins spécifiques pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus que le test réalisé sur un échantillon prélevé par un clinicien, à condition que les tests utilisent une méthode de PCR validée cliniquement.**
- **Les tests ADN HPV-HR fondés sur une méthodologie d'amplification du signal sont à la fois moins sensibles et moins spécifiques lorsque ces tests sont réalisés sur des APV que lorsqu'ils le sont sur des échantillons prélevés par des cliniciens.**
- **La proposition d'un kit d'APV est plus efficace pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées que l'envoi de courriers les invitant à se faire dépister par un clinicien ; les stratégies dans lesquelles les kits sont fournis directement aux femmes entraînent des taux de participation plus élevés que celles dans lesquelles les femmes doivent demander elles-mêmes un kit.**
- **La proposition d'APV auprès de femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représenterait une modalité efficiente.**
- **L'APV peut être considéré comme une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervical par un clinicien, permettant de faciliter le dépistage des femmes qui ne participent pas ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.**

Les méta-analyses ont montré que les tests de détection d'ADN de HPV à haut risque (HPV-HR) réalisés sur un APV étaient aussi sensibles et légèrement moins spécifiques pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus que les tests réalisés sur un échantillon prélevé par un clinicien, à condition que les tests utilisent une méthode de PCR validée cliniquement. Elles ont également montré que les tests HPV-HR fondés sur une méthodologie d'amplification du signal étaient à la fois moins sensibles et moins spécifiques lorsque ces tests étaient réalisés sur des APV que lorsqu'ils l'étaient sur des échantillons prélevés par des cliniciens.

Les critères de validation clinique des tests de dépistage des HPV-HR utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens ont fait l'objet de recommandations reconnues à l'échelle internationale (critères de Meijer). Une liste de tests de détection de l'ADN des HPV-HR qui répondent aux critères de validation a été publiée et est mise à jour de manière régulière.

Les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) ont montré que pour atteindre les femmes insuffisamment dépistées, il est plus efficace de leur proposer des kits d'auto-prélèvement vaginal (APV) que de leur envoyer des courriers les invitant à se faire dépister par un clinicien. Les stratégies dans lesquelles les kits sont envoyés directement à l'adresse des femmes génèrent des taux de participation plus élevés que celles dans lesquelles les femmes demandent elles-mêmes un kit. Cependant, l'envoi de courriers personnalisés accompagnés de kit d'APV pourrait être difficilement applicable dans certaines situations (femmes sans domicile stable ou en habitat mobile ou précaire, femmes vivant en Guyane ou à Mayotte, etc.). Dans ces situations, d'autres modalités de remise de kits (action de proximité/campagne, visite à domicile par des travailleurs sociaux) pourraient être plus appropriées et devraient être évaluées.

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

Les études analysées ont montré que l'auto-prélèvement vaginal ciblé sur des femmes participant peu ou pas au dépistage du CCU représentait une modalité efficiente. La définition de la stratégie optimale dépendait néanmoins des antécédents de dépistage des femmes et de leur suivi après auto-prélèvement. Par ailleurs, il a été montré que l'envoi à domicile d'un kit d'APV (écouvillon sec) augmentait la participation au dépistage du CCU de femmes non participantes, compensant les surcoûts induits par cette stratégie à condition d'utiliser un dispositif d'APV peu coûteux (type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), adressé par voie postale au domicile des femmes).

Les études qualitatives analysées étaient hétérogènes en termes d'informations collectées par les différents types de questionnaires utilisés mais la plupart ont indiqué que l'APV présentait des avantages, comparativement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé (méthode plus confortable, facile, rapide, indolore, permettant de surmonter les obstacles liés à l'accès aux soins médicaux et d'éviter la honte et l'embarras perçus en présence de gynécologues masculins). L'APV était donc perçu comme un facilitateur au dépistage et était bien accepté. Globalement, les femmes préféraient l'auto-prélèvement au prélèvement réalisé par un professionnel de santé. Les raisons de ne pas accepter l'APV étaient principalement liées à la plus grande confiance accordée aux médecins et système de soins. Les femmes ont également exprimé leur inquiétude quant à leur capacité à utiliser correctement l'APV ou à la fiabilité de cette modalité de prélèvement. Une différence générationnelle a par ailleurs pu être observée. Les femmes ont également exprimé des opinions contrastées quant à la cible de cette modalité de prélèvement : certaines considéraient que toutes les femmes pouvaient être concernées et plus particulièrement celles qui ne participaient pas au dépistage pour des raisons culturelles ou les femmes les plus jeunes, l'APV leur permettant d'être plus autonomes et de réduire la gêne liée à un examen cytologique. Inversement, d'autres ont estimé que l'APV ne convenait pas aux jeunes femmes qui devaient d'abord être examinées et informées par un professionnel de santé ou aux femmes âgées ou handicapées. Le fait de disposer d'explications détaillées portant sur l'APV avant sa réalisation jouait un rôle fondamental dans l'opinion des participantes et leur acceptabilité de cette modalité de prélèvement.

Avis du groupe de travail HAS

Les résultats des études présentées montrent qu'il est important de développer et de favoriser l'utilisation des APV pour les femmes ne participant pas ou peu au dépistage du CCU (stratégie alternative).
Il n'existe actuellement pas de données probantes sur l'utilisation d'APV comme alternative au prélèvement réalisé par un clinicien en population générale. Des expérimentations d'utilisation d'APV en population générale devraient être menées afin d'en évaluer l'efficacité et l'efficience dans le contexte français.

4.1.5 Performances diagnostiques du test HPV-HR sur auto-prélèvement urinaire (APU)

Messages clés issus de la revue de la littérature

- **Le test HPV est réalisable sur l'urine.**
- **Peu d'études ont été publiées permettant d'évaluer les performances diagnostiques relatives du test HPV-HR sur des urines par rapport à des échantillons cervicaux.**

- **La réalisation d'une méta-analyse de données individuelles permettant d'établir une corrélation entre les performances analytiques et les performances diagnostiques de l'APU serait intéressante.**

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

Un travail français de thèse portant sur l'APU a mentionné qu'il pourrait constituer une alternative à l'examen cytologique, notamment dans les populations défavorisées souvent moins sensibles aux problématiques de dépistage et pour lesquelles l'accès aux soins est souvent moins aisé. De la même manière que pour l'APV, cette modalité de prélèvement permettrait d'augmenter le taux de participation au dépistage.

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les conclusions selon lesquelles il n'existe pas de données probantes suffisantes à ce jour permettant de recommander l'utilisation d'APU.
Des études complémentaires restent nécessaires.

4.1.6 Place du test HPV et des auto-prélèvements dans le PNDO du CCU

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe de travail se sont exprimés en faveur du test HPV en dépistage primaire du CCU en remplacement de l'examen cytologique pour les femmes de plus de 30 ans. Ils ont également souligné l'intérêt des APV pour celles ne participant pas au dépistage. Néanmoins, tant que le PNDO du CCU reste fondé sur l'examen cytologique en dépistage primaire des femmes de plus de 30 ans, ils s'inquiètent sur l'inégalité induite par l'utilisation du test HPV limitée à certaines femmes (femmes ne participant pas au dépistage auxquelles serait proposé un APV) et la perte de chances pour celles n'y ayant pas accès.

Ils rappellent l'importance de la présence du contrôle interne cellulaire dans les tests HPV potentiellement utilisés.

Concernant les performances des tests HPV, les membres du groupe de travail soulignent ainsi l'importance de distinguer deux situations : l'équivalence entre les tests PCR et les tests d'amplification de signal sur prélèvements cervicaux et la supériorité des tests PCR par rapport aux tests d'amplification de signal sur les auto-prélèvements. Ainsi, l'utilisation des APV risque d'entraîner un glissement vers les techniques de PCR plus performantes pour ce type de prélèvements.

Ils soulignent les impacts organisationnels potentiellement attendus par l'utilisation du test HPV en termes de professionnels de santé impliqués et de reste à charge pour les femmes :

- Le nombre de colposcopies pourrait augmenter de manière importante posant la question de la démographie médicale des gynécologues et de leur organisation. En France, les colposcopistes exercent souvent de manière isolée et sont pour la plupart des gynécologues médicaux (dont le

nombre diminue, même si ceux qui se forment à la colposcopie sont en augmentation grâce aux diplômes inter-universitaires (DIU) répartis sur l'ensemble du territoire et les nombreuses formations régionales proposées). Une réflexion, en termes d'accès géographique, de qualité des pratiques (s'agissant d'un test de confirmation diagnostique à plus large échelle) et d'équité / de reste à charge pour les femmes, doit être menée. Par ailleurs, afin de promouvoir l'expérience des colposcopistes, et ainsi d'éviter le sur-diagnostic et le sur-traitement, il paraît nécessaire de proposer une tarification adaptée de l'acte, réservée aux indications recommandées.

- Le passage au test HPV en dépistage primaire pour les femmes de 30 à 65 ans, limitant l'examen cytologique au triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif, aura un impact très important sur le nombre de cytologies réalisées par les structures d'ACP et de biologie et plus largement sur leurs pratiques.
- Les structures d'anatomo-cytopathologie (ACP) réalisent actuellement plus de 85 % des examens cytologiques interprétés et plus de 55 % des tests HPV réalisés en France. Et, bien qu'elles assurent déjà un ramassage des prélèvements auprès des gynécologues, de maisons de santé, de PMI, de sages-femmes et de quelques généralistes, le passage au dépistage par test HPV pourrait nécessiter pour certaines d'entre elles des investissements assez importants.
- Les laboratoires de biologie médicale (LBM) sont organisés pour récupérer les prélèvements et sont généralement regroupés en structures plus importantes que les cabinets d'ACP. Une collaboration entre les cabinets d'ACP et les LBM sera nécessaire pour rendre un HPV positif avec le résultat de la cytologie dans les cas où le test HPV et la cytologie ne pourraient pas être réalisés dans la même structure. Par ailleurs, quelle que soit la structure qui réalise le test HPV, il conviendra de formaliser les obligations de transmettre systématiquement aux centres régionaux de coordination des dépistages du cancer (CRCDC) l'ensemble des résultats des tests de dépistage HPV, qu'ils soient réalisés après invitation-relance ou de façon spontanée (opportuniste). Enfin, lorsque le test HPV sera réalisé dans un LBM qui ne fait pas de cytologie, l'organisation du transfert des liquides résiduels vers le(s) cabinet(s) d'ACP désignés pour la cytologie réflexe[3] devra également être formalisée.
- D'autres impacts pourraient être identifiés en fonction de la forme d'organisation choisie pour le passage au test HPV en dépistage primaire : fondée sur les professionnels libéraux comme c'est le cas aujourd'hui ou fondée sur un marché public avec un petit nombre d'opérateurs. Une organisation régionale a été choisie dans de nombreux pays. Elle constitue une piste possible d'évolution en France en choisissant un regroupement similaire à celui des CRCDC et fondée sur des critères de qualité.

4.2 Quelle est la place du double immuno-marquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus ?

Messages clés issus de la revue de la littérature

A ce jour, il n'existe pas de données probantes permettant de recommander le dépistage primaire du CCU par p16 ou p16/Ki67.

Selon les résultats de la revue systématique menée dans le cadre de ce travail, le dépistage par test p16 ELISA était plus sensible et plus spécifique que le dépistage par test ADN HPV-HR, mais ce résultat reposait sur une seule étude et sur des seuils de positivité du test définis *a posteriori*.

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

Le test p16 ELISA n'est actuellement pas disponible sur le marché. Aucune recommandation ne peut être faite concernant son utilisation en dépistage primaire du CCU.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 était moins sensible mais plus spécifique que le test ADN HPV-HR. L'efficacité de ce test, mesurée en termes d'incidence cumulée des lésions précancéreuses CIN3+ ou des cancers, dans des études longitudinales avec au moins 5 ans de suivi chez les femmes négative pour le double immuno-marquage à la 1ère vague de dépistage, n'a pas encore été démontrée. Cette incidence doit être comparable (ou inférieure) à celle observée chez des femmes dépistées par test HPV-HR (critère de sécurité). Pour que le double immuno-marquage p16/Ki67 puisse être considéré comme une option possible en dépistage primaire, de tels résultats longitudinaux doivent être disponibles.

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

Les résultats de la modélisation menée en 2016 par l'INCa indiquent que le double immuno-marquage p16/Ki67 pourrait représenter un test de dépistage primaire efficient avec des tarifs négociés. Cependant, l'évaluation de la sensibilité et la spécificité du test reposaient sur une seule étude unique. Des études complémentaires dans différents contextes français seraient nécessaires pour confirmer que ces résultats sont reproductibles.

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

Avis du groupe de travail HAS

Les membres du groupe de travail sont en accord avec les conclusions selon lesquelles il n'existe pas de données probantes à ce jour permettant de recommander un dépistage primaire par test p16 ou p16/Ki67.
Des études complémentaires seraient nécessaires.

4.3 Quelle est la performance des différentes séquences de dépistage envisageables (test de dépistage primaire – test de triage) ?

Messages clés issus de la revue de littérature

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

- **D'après les résultats d'une des méta-analyses réalisées, une stratégie de triage en deux temps incluant une 1ère cytologie réflexe (au seuil ASC-US), suivie d'une 2e cy-**

tologie (ASC-US) 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans les situations à risque faible et à risque moyen, et à la limite de l'acceptable dans une situation à risque élevé. Une stratégie en deux temps incluant un examen cytologique réflexe (au seuil ASC-US), suivi d'un test HPV 12 mois plus tard, avec ou sans un examen cytologique, était également acceptable dans les situations à risques moyen et élevé mais était moins efficace (VPP < 10 %) dans une situation à risque faible.

- **La stratégie incluant une combinaison d'examen cytologique (seuil ASC-US) et de génotypage HPV 16/18 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif, suivi en cas de 1ère étape négative d'un examen cytologique et/ou d'un test HPV-HR 6 à 12 mois plus tard, était acceptable dans des situations à risques moyen et élevé mais pas dans une situation à risque faible où ces stratégies présentaient une VPP trop faible.**
- **Une seule stratégie de triage en un temps était acceptable : combinaison de l'examen cytologique et de l'immunocytochimie p16/Ki67 pour laquelle un seul des deux tests devait être positif. Cependant, cette stratégie n'était évaluée que dans une seule étude.***
- **Les stratégies de triage en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés.**

Le test HPV-HR présente une spécificité inférieure à celle de l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU. Pour cette raison, le triage des femmes ayant un test HPV-HR positif est nécessaire pour diminuer le nombre de suivis inutiles et pour éviter autant que possible les sur-diagnostics et les sur-traitements.

Une méta-analyse a été menée sur l'évaluation des performances des principales stratégies de triage des femmes ayant un test de dépistage HPV positif. Son objectif était d'identifier le meilleur test ou la meilleure combinaison de tests permettant d'obtenir la sensibilité la plus élevée pour détecter les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CCU) avec le moins de colposcopies et de suivis inutiles possibles.

La stratégie de triage impliquant un premier test réflexe, suivi d'un deuxième test réalisé à distance si le premier test était négatif, a montré une sensibilité plus élevée et une spécificité plus faible que le triage par examen cytologique seul au seuil ASC-US. La sensibilité la plus élevée était obtenue par la stratégie de triage avec génotypage HPV 16/18 réflexe comme premier test de triage et l'immunocytochimie p16/Ki67 comme deuxième test de triage, mais sa spécificité était faible. Une stratégie de triage en deux temps avec un examen cytologique au seuil ASC-US, répété 6 à 12 mois plus tard, était la seule stratégie qui était plus sensible sans être moins spécifique qu'un seul examen cytologique réflexe au seuil ASC-US. Deux options de triage comprenant un premier examen cytologique réflexe avec un test HPV-HR réalisé dans un deuxième temps, 6 à 12 mois plus tard, étaient également caractérisées par une sensibilité équivalente au seul examen cytologique réflexe (ASC-US), mais avec cependant une perte significative de spécificité.

Une stratégie de triage optimale vise à combiner une valeur prédictive positive (VPP) suffisamment élevée pour éviter de rappeler un nombre trop important de femmes qui n'auraient aucun bénéfice du dépistage, voire en subiraient des effets négatifs (anxiété, sur-traitement), et une VPN suffisamment élevée pour ne pas passer à côté d'une lésion devant être traitée. Ces valeurs prédictives sont dépendantes des sensibilités et spécificités intrinsèques des tests/stratégies de triage ainsi que de la prévalence (ou risque pré-triage) des lésions précancéreuses dans la population à laquelle ces stratégies s'appliquent. Les valeurs prédictives des différentes stratégies de triage ont été calculées pour trois situations/populations : (i) population à faible risque où la prévalence pré-triage des CIN 3+ est de 5 % ; (ii) population à risque moyen où la prévalence des CIN 3+ est 9 % ; et (iii) population à risque plus élevé, avec une prévalence de CIN 3+ de 15 %. Des seuils de risque de CIN 3+ post-triage de 10 % (VPP) pour l'envoi immédiat en colposcopie et de 1 % (1-

VPN) pour une réintégration au dépistage de routine ont été proposés en Europe et ont été utilisés dans le présent rapport. Ces seuils sont néanmoins discutables et il revient à chaque pays de définir des seuils acceptables. D'autres seuils sont utilisés dans d'autres pays, notamment aux Pays-Bas (respectivement 20 % et 2 %) et aux États-Unis (5,2 % et 2,6 %).

La performance des stratégies de triage des femmes ayant un test positif sur auto-prélèvement a été évaluée dans 10 études. Les estimations étaient hétérogènes et le niveau de preuve, associé aux estimations poolées ou souvent à une seule étude, était faible.

Les stratégies en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés, impliquant un examen cytologique réflexe associé à un génotypage HPV 16/18. Cependant, ces stratégies n'atteignent pas le critère de sécurité (1-VPN < 1%) lorsque le risque (prévalence des CIN 3+ pré-triage) est modéré ou élevé.

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

Avis du groupe de travail HAS

Selon les membres du groupe de travail, une stratégie de triage en deux temps apparaît nécessaire. La stratégie envisageant le triage par examen cytologique, puis test HPV à 1 an (si examen cytologique négatif), leur paraît la plus pertinente.
Ils estiment en effet que, si après un test HPV positif, le triage par examen cytologique est négatif, la proposition d'un test HPV 1 an plus tard est la stratégie la plus sensible. Une stratégie en deux temps fondée sur deux examens cytologiques à 6 mois ou à 1 an d'intervalle risque de ne pas être suffisamment sensible puisque les femmes qui auraient des lésions précancéreuses et auraient un premier examen cytologique négatif risquent de présenter également un résultat négatif après un deuxième examen cytologique, en particulier pour les lésions glandulaires.
Si le test HPV de triage à 1 an est positif, une colposcopie doit être faite ; si le test HPV de triage à 1 an est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.

Les membres du groupe de travail estiment que le double immuno-marquage p16/Ki67 n'a pas de place aujourd'hui dans la stratégie de triage. Cette place pourrait être réévaluée si des études complémentaires venaient confirmer les résultats de la seule étude disponible selon lesquels le co-test examen cytologique (ASC-US) et p16/Ki67 représente la seule stratégie de triage en un temps acceptable.

Par ailleurs, ils soulignent l'importance de distinguer le triage pour les femmes ayant eu un test HPV sur un APV de celles ayant eu un test HPV sur un prélèvement cervical par un clinicien en dépistage primaire. Il est en effet primordial que les femmes ayant un test HPV positif sur un APV soient orientées vers un clinicien pour la réalisation d'un examen cytologique. Si l'examen cytologique est négatif, la patiente pourra revoir le clinicien pour un test HPV à 1 an ou réaliser un nouvel APV à 1 an.

4.4 La stratégie de dépistage du CCU doit-elle être différente en fonction du statut vaccinal ? Analyse des expériences étrangères en la matière : mise en perspective.

Messages clés issus de la revue de la littérature

- **Il existe une corrélation positive entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage.**
- **En l'état actuel des connaissances, le dépistage du CCU reste recommandé chez les femmes vaccinées selon les mêmes modalités que pour les femmes non vaccinées.**

La participation au dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal a été analysée dans diverses études. La plupart d'entre elles ont montré une corrélation positive entre la vaccination contre les HPV et la participation au dépistage (conclusions divergentes dans l'étude australienne analysée), malgré la réassurance des femmes sur leur risque de CCU.

Par ailleurs, certains résultats suggèrent que les femmes ayant été vaccinées à un âge plus tardif étaient plus susceptibles de participer au dépistage du CCU. Il semblait donc particulièrement important d'informer les femmes sur le dépistage au moment de la proposition de la vaccination et plus particulièrement, les adolescentes.

Aucune donnée clinique robuste permettant de formuler des recommandations induisant des changements de pratique du dépistage du CCU pour les femmes vaccinées (réalisation du dépistage à un âge plus tardif ou à une fréquence moindre, par exemple) n'a été identifiée. Une stratégie de dépistage pragmatique et uniforme, pour les femmes non vaccinées et vaccinées, a été adoptée dans la plupart des pays.

Au moment de la rédaction de ce rapport, les vaccins existants ne protègent pas contre la totalité des types potentiellement oncogènes et la durée de la protection conférée par ces vaccins n'est pas clairement documentée. Un enjeu majeur de santé publique, dans les années à venir, sera donc de convaincre les jeunes femmes vaccinées que le dépistage n'est pas devenu superflu pour elles : la vaccination contre le virus HPV ne doit pas les exempter de dépistage du CCU.

Avis du groupe de travail HAS

La faible couverture vaccinale française actuelle ne justifie pas de différencier des stratégies de dépistage du CCU selon le statut vaccinal. Les femmes vaccinées pèsent en effet peu en termes d'effectifs sur la population cible.

4.5 Discussion sur les modalités pratiques et organisationnelles de l'utilisation des tests dans le cadre du PNDO

A défaut d'éléments scientifiques issus de la revue de littérature, cette discussion repose principalement sur des données réglementaires, sur des réflexions menées dans le cadre de la mise en œuvre du PNDO en France et sur les échanges qui ont eu lieu avec les membres du groupe de travail.

La mise en œuvre en France d'un programme de dépistage organisé représentait l'un des prérequis à la réflexion sur l'évolution des modalités de dépistage et notamment au passage au test HPV en dépistage primaire. L'arrêté du 4 mai 2018, relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, stipule que, conformément à l'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019, la généralisation à l'échelle nationale du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO). Il précise que le PNDO du CCU concerne l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans et repose sur un examen cytologique qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales à partir d'un prélèvement cervico-utérin réalisé en milieu liquide.

Les performances diagnostiques et l'efficacité du dépistage fondé sur le test HPV, comparativement à celui fondé sur l'examen cytologique, mises en évidence dans les études analysées dans le cadre de ce travail, ont montré que le test HPV avait sa place en dépistage primaire du CCU en France dans le cadre du PNDO en lieu et place de l'examen cytologique chez les femmes à partir de 30 ans. Les modalités pratiques et organisationnelles de ce test restent néanmoins à préciser. Les membres du groupe de travail ont identifié un certain nombre de points d'attention à ce sujet :

- une réflexion sur l'organisation de l'offre du test HPV sur le territoire doit être menée afin de favoriser et de simplifier le déploiement de ce test dans le cadre du PNDO. La diversification des lieux de prélèvement doit perdurer mais l'organisation centralisée de leur analyse doit être prévue. Le découpage régional pourrait sembler le mieux adapté ; il permettrait de limiter le nombre de perdues de vue et de favoriser les liens et la proximité entre les professionnels (les structures développées dans le cadre du PNDO sont régionales) ;
- les critères de validation clinique des tests HPV utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens ont fait l'objet de recommandations reconnues à l'échelle internationale (63). Il est essentiel de respecter les conditions de validation des milieux et des tests HPV. Le Centre national de référence (CNR) des HPV publie une liste à jour des milieux liquides validés pour la recherche d'ADN HPV et des trousses compatibles pour la virologie ;
- par ailleurs, les laboratoires de biologie médicale (LBM) dans lesquels le test HPV sera analysé devront répondre à certaines exigences qui sont prises en compte dans le cadre de l'accréditation obligatoire des LBM par le Comité français d'accréditation (COFRAC). Cette démarche a débuté en 2013 et s'achèvera en 2020 (accréditation obligatoire de 100 % des examens pour tous les laboratoires). Les tests HPV réalisés dans les cabinets d'anatomo-cytopathologie doivent l'être dans les mêmes conditions que ceux réalisés dans les LBM ; les cabinets d'ACP devraient donc être également soumis à l'accréditation obligatoire, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui ;
- au regard des résultats de la méta-analyse sur les performances cliniques du test HPV sur APV, les membres du groupe de travail insistent sur la nécessité d'utiliser les tests PCR les plus sensibles validés cliniquement lorsque le dépistage est réalisé sur APV ;
- il est nécessaire de s'assurer de la présence d'un contrôle cellulaire dans la technique utilisée. En effet, l'HPV recherché et à l'origine d'éventuelles lésions du col est intracellulaire. La présence du témoin cellulaire permet de valider que des cellules ont bien été prélevées (si le témoin cellulaire est positif et l'HPV est négatif, on est donc certain que le prélèvement est bien exempt d'HPV). Les techniques d'amplification du signal ne présentent pas de contrôle cellulaire, contrairement à la PCR ;
- les membres du groupe de travail soulignent le fait que le résultat positif d'un test HPV doit être transmis au prescripteur, accompagné du résultat de l'examen cytologique réalisé en réflexe (afin d'éviter la réalisation d'une colposcopie sur le seul résultat positif du test HPV). Le compte rendu comportant les différents résultats (test de dépistage primaire – test de triage) doit préciser la conduite à tenir ;

- dans le cas d'un APV, si le résultat du test HPV est positif, celui-ci doit être envoyé à la femme, accompagné d'une invitation à contacter son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique en vue d'une information sur ce résultat et sur la conduite à tenir. Le résultat positif de ce test HPV doit également être envoyé au médecin traitant et/ou au professionnel qui assure le suivi gynécologique de la femme, sauf opposition expresse de celle-ci ;
- des actions de communication auprès de la population cible et des professionnels de santé permettant d'accompagner la transition des modalités de dépistage primaire du CCU doivent être proposées. Des messages d'information portant notamment sur l'infection à HPV (fréquence, mode de transmission, évolution) doivent être développés ;
- les analyses économiques menées en France par l'INCa ont mis en évidence la nécessité d'envisager une baisse du tarif du test HPV dans le cadre du PNDO afin qu'il ne s'avère pas plus coûteux que le scénario de référence fondé sur l'examen cytologique en dépistage primaire. Dans le cadre du modèle présenté, le coût du test constituait vraisemblablement une hypothèse haute puisqu'il se fondait sur la tarification actuelle qui concerne une indication limitée aux examens cytologiques ASC-US. Une négociation du prix du test HPV au niveau national (effet volume) ainsi que de la tarification de l'acte semble nécessaire en vue de son utilisation en dépistage primaire du CCU ;
- afin de tenir compte du recours moindre au dépistage du CCU des femmes de plus de 50 ans, il peut être envisagé que les courriers d'invitation au dépistage du cancer du sein et du dépistage du cancer colorectal qui leur sont adressés soient accompagnés d'une information et d'une sensibilisation au dépistage du CCU ;
- la question de la tarification de la colposcopie doit également se poser dans la perspective du passage au test HPV en dépistage primaire.

Concernant plus largement la stratégie de dépistage, le respect de l'intervalle de 5 ans entre deux tests HPV a été souligné. Des risques associés ont été évoqués dans l'analyse menée : risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire) ; risque clinique (en particulier de sur-traitement, notamment chez les femmes jeunes).

5. Recommandations

5.1 Préambule

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la direction générale de la Santé, portent sur l'évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Elles sont fondées sur une revue systématique de littérature et des méta-analyses, sur les données épidémiologiques disponibles ainsi que sur une analyse des bases de données de l'assurance maladie.

L'avis argumenté des experts rassemblés au sein d'un groupe de travail et les commentaires formulés par un groupe de lecture ont permis d'orienter les propositions formulées au regard de leur faisabilité et des pratiques françaises, voire de fonder certaines recommandations lorsque les données faisaient défaut sur certains aspects.

Ces recommandations ne portent pas sur la définition de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des femmes, ni sur l'efficacité ou l'efficience des programmes de dépistage du CCU intégrant la vaccination contre les HPV. Elles concernent la place des tests de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du CCU et les séquences test de dépistage primaire-test de triage envisageables dans le cadre du PNDO mis en œuvre en France, conformément à l'arrêté du 4 mai 2018.

Dans ses recommandations de 2010, la HAS considérait que la mise en œuvre du test HPV en dépistage primaire était prématurée mais pouvait être susceptible d'intervenir à terme lorsque le dépistage organisé serait effectif, en particulier au plan de la couverture et des mesures d'assurance qualité. L'amélioration et la qualité du dépistage du CCU sont importantes dans la mesure où il s'adresse à des populations non malades, qu'il présente des risques associés (en termes d'interventions inutiles notamment), qu'il est financé collectivement et doit permettre de proposer une prise en charge de qualité équivalente à l'ensemble des femmes participantes, sur l'ensemble du territoire.

5.2 Principaux messages

Les recommandations formulées concernent les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, immunocompétentes, n'ayant pas eu d'hystérectomie totale et âgées de 25 à 65 ans. En l'état actuel des connaissances, la conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non contre les HPV.

Place de l'examen cytologique et du test HPV comme tests de dépistage primaire du CCU

1. **Le dépistage du CCU** est recommandé chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans, incluant les femmes enceintes et les femmes ménopausées. Selon les dernières recommandations de la HAS, **il reste fondé sur la réalisation d'un examen cytologique entre 25 et 30 ans : réalisation de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal.**
2. **Dans ce cadre, l'examen cytologique en milieu liquide est recommandé.**

La cytologie sur prélèvement en milieu liquide permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe), à condition que le milieu de conservation des cellules soit compatible avec les trousses de détection. Ce type de prélèvement évite, en cas de cytologie anormale, une

re-convocation de la femme pour effectuer un second prélèvement, alors qu'un prélèvement avec étalement sur lame la rendrait nécessaire.

3. **À partir de 30 ans, la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du CCU.**

Le choix de l'âge à partir duquel le test HPV doit remplacer l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du CCU repose sur les arguments scientifiques développés dans ce rapport : prévalence élevée des infections transitoires par le HPV chez les femmes de moins de 30 ans et absence de preuve d'une meilleure efficacité du dépistage par le test HPV dans ce groupe d'âge.

En se fondant sur les recommandations actuelles de dépistage du CCU, reposant sur la réalisation d'un examen cytologique à un rythme triennal entre 25 et 30 ans, **le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal.**

4. **Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.**

5. **L'auto-prélèvement vaginal doit être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.**

L'APV peut être considéré comme une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé, permettant de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépister ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé. L'envoi direct de kits d'APV à domicile ou leur mise à disposition dans le cadre de campagnes/actions de prévention en direction des femmes non ou peu participantes doit être privilégié afin d'améliorer le taux de participation de ces femmes au dépistage. Des informations sur l'utilisation de ces APV en vie réelle dans le cadre du PNDO devront être recueillies. Par ailleurs, des études complémentaires devraient être réalisées afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité des différentes modalités de mise à disposition de ces APV, selon les populations spécifiques concernées (Guyane, Mayotte, femmes vivant à la rue, en bidonvilles, migrantes, ayant un accès limité aux services de santé, etc.).

Une attention particulière devra être portée au suivi des femmes dépistées par APV. Le gain en termes de couverture du dépistage apporté par les APV pourrait en effet être partiellement compromis par une faible compliance au suivi des femmes ayant un test HPV positif sur APV.

Il n'existe actuellement pas de données probantes sur l'utilisation d'APV comme alternative au prélèvement réalisé par un clinicien en population générale. Des expérimentations d'utilisation d'APV en population générale devraient être menées afin d'en évaluer l'acceptabilité, l'efficacité et l'efficience dans le contexte français.

Place du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de dépistage primaire du CCU

6. **Au regard des données disponibles, la HAS ne recommande pas l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de dépistage primaire du CCU.**

Stratégies de triage des femmes ayant un dépistage positif

7. **Pour les femmes âgées de 25 à 30 ans auxquelles un examen cytologique a été proposé comme test de dépistage primaire du CCU,** les recommandations formulées par l'INCa sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale s'appliquent[4].

8. **Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, auxquelles un test HPV a été proposé comme test de dépistage primaire du CCU, une stratégie de triage en deux temps est recommandée. Après un test HPV positif, un examen cytologique réflexe doit être réalisé.**

   - **Si le résultat de la cytologie est ASC-US ou anomalies plus sévères, la femme doit être rappelée pour colposcopie ;**
   - **si le résultat de la cytologie est normal, un test HPV est réalisé 1 an plus tard (voir algorithme). Si ce test HPV de triage, réalisé 1 an plus tard, est positif, une colposcopie doit être faite ; si ce test HPV de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.**

Si, après un test HPV positif, le triage par examen cytologique est négatif, la proposition d'un test HPV 1 an plus tard représente en effet la stratégie la plus sensible.

La HAS souligne qu'en cas de positivité du test HPV en dépistage primaire, les résultats de l'ensemble de la séquence de dépistage (résultats du test HPV et de l'examen cytologique réalisé en réflexe) doivent être transmis au prescripteur. Le seul résultat positif d'un test HPV ne donne pas d'indication sur la conduite à tenir. Cette démarche permet d'éviter la réalisation d'une colposcopie inutile. Le compte rendu accompagnant ces résultats doit préciser la conduite à tenir.

Par ailleurs, quel que soit le résultat du test (test HPV négatif ou séquence de dépistage en cas de test HPV positif), celui-ci doit être adressé à la femme, à son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique, ainsi qu'au CRCDC, afin que ces derniers aient connaissance de la réalisation de ce test.

Dans le cas du résultat positif d'un test HPV réalisé sur APV, celui-ci doit être envoyé à la femme, accompagné d'une invitation à contacter son médecin traitant et/ou au professionnel qui assure son suivi gynécologique en vue d'une information sur ce résultat et sur la conduite à tenir. Le résultat positif de ce test HPV doit également être envoyé au médecin traitant et/ou au professionnel qui assure le suivi gynécologique de la femme, ainsi qu'au CRCDC, sauf opposition expresse de celle-ci.

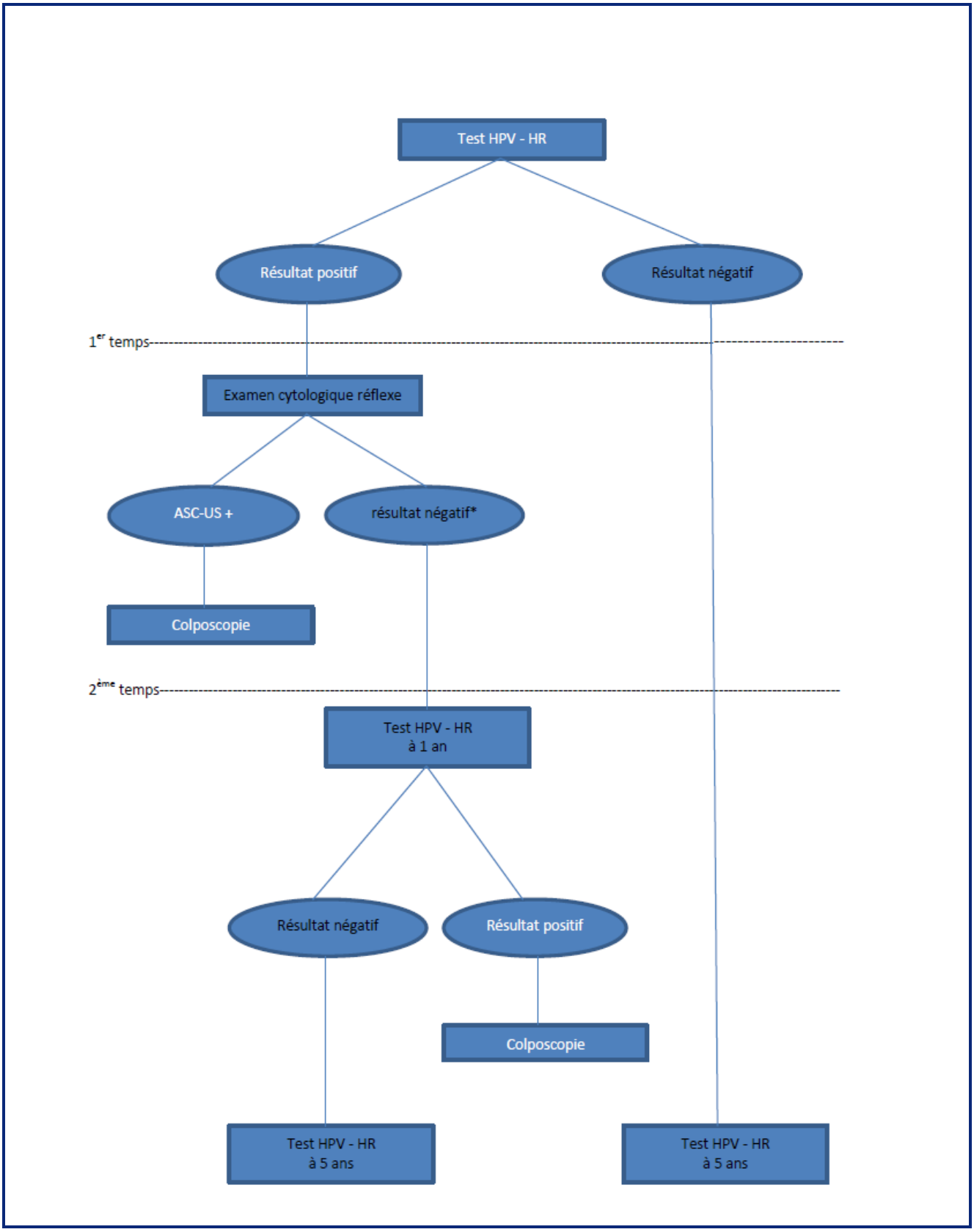
Les stratégies de triage en deux temps sont caractérisées par un certain degré d'abandon des femmes sous suivi. En présence d'un taux d'abandon important, des scénarios de triage réflexes plus sensibles pourraient être privilégiés.

9. **Au regard des données actuellement disponible, l'utilisation du double immuno-marquage p16/Ki67 comme test de triage après un test HPV positif n'est pas recommandée.**

La place du double immuno-marquage dans la stratégie de triage pourrait être revue si des études complémentaires venaient confirmer les résultats de la seule étude disponible selon lesquels le co-test examen cytologique (ASC-US) et p16/Ki67 représente la seule stratégie de triage en un temps acceptable.

[4] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale-Thesaurus

Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU



*** résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne**

5.3 Conditions de mise en œuvre des recommandations

Les conditions de mise en œuvre des recommandations de la HAS formulées dans ce paragraphe reposent principalement sur l'avis argumenté des experts rassemblés au sein d'un groupe de travail et des commentaires formulés par un groupe de lecture.

Le délai de mise en œuvre de l'utilisation du test HPV en remplacement de l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU des femmes à partir de 30 ans a fait l'objet de peu d'études. Certaines préconisent une organisation effective du dépistage du CCU avant d'envisager d'en modifier la modalité tandis que d'autres concluent à une perte de chances pour les femmes et un coût d'opportunité à reporter le remplacement de l'examen cytologique par le test HPV pour les femmes de plus de 30 ans.

Les avis des membres des groupes de travail et de lecture, recueillis sur ce point, divergent également : il semble nécessaire pour certains de respecter un délai entre la mise en œuvre effective du PNDO, fondée sur une organisation régionale, et l'utilisation du test HPV en dépistage primaire des femmes de plus de 30 ans afin de permettre un déploiement contrôlé sur le territoire français tandis que d'autres considèrent que le remplacement de l'examen cytologique par le test HPV pour les femmes à partir de 30 ans doit être réalisé sans délai.

Au regard de ces éléments, il n'a pas été possible de se prononcer sur un délai optimal de remplacement de l'examen cytologique par le test HPV dans le cadre du PNDO en cours de déploiement. Ce délai doit faire l'objet d'une réflexion adaptée et cette période de transition, être l'occasion d'une communication appropriée.

La HAS considère néanmoins que l'utilisation du test HPV comme test de dépistage primaire du CCU doit respecter certaines conditions afin de garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes concernées.

- **La HAS recommande ainsi la mise en place d'un système d'assurance-qualité pour la réalisation du test HPV en dépistage primaire du CCU.**

  Il conviendra en particulier de :

  - mener une réflexion sur l'organisation de l'offre du test HPV sur le territoire afin de favoriser et de simplifier le déploiement de ce test dans le cadre du PNDO ;
  - s'appuyer sur les CRCDC (aide au suivi des résultats positifs, conformément aux recommandations, sollicitation de formations complémentaires dans les régions ou pour les catégories professionnelles qui le nécessiteraient, incitation à des informations grand public selon les régions et échanges d'informations sur les résultats et les conséquences en termes de santé publique entre les CRCDC et les institutions nationales) ;
  - s'assurer d'un retour d'informations du préleveur et/ou du CRCDC vers le médecin traitant, prévu par la convention médicale ;
  - s'assurer du respect des recommandations des critères de validation clinique des tests HPV utilisés sur des prélèvements réalisés par des cliniciens et des conditions de validation des milieux et des tests HPV ;
  - s'assurer, dans le cas particulier des APV, de l'utilisation des tests PCR ;
  - vérifier que les laboratoires de biologie médicale et les cabinets d'anatomo-cytopathologie dans lesquels le test HPV est analysé répondent à certaines exigences, notamment l'accréditation par le Comité français d'accréditation (COFRAC).

- **Par ailleurs, la HAS souligne l'importance que les professionnels de santé veillent à ce que les tests de dépistage (examen cytologique ou test HPV) soient proposés de manière conforme aux recommandations selon l'âge des femmes et les intervalles entre deux dépistages, respectés.**

- **La HAS recommande également de s'assurer que les conditions sont réunies pour permettre un choix libre et éclairé des femmes concernant leur participation au dépistage du CCU, quelle qu'en soit la modalité (examen cytologique entre 25 et 30 ans ou test HPV entre 30 et 65 ans à partir d'un prélèvement cervical par un clinicien ou d'un APV).**

  Pour ce faire, la HAS recommande de :

  - mener des actions de communication auprès de la population cible et des professionnels de santé permettant d'accompagner l'évolution des modalités de dépistage primaire du CCU ;
  - développer des messages d'information portant notamment sur l'infection à HPV (fréquence, mode de transmission, évolution) ;
  - fournir une information synthétique à l'attention des femmes et des professionnels sur les différentes modalités de dépistage du CCU proposées selon l'âge des femmes, leur fréquence de réalisation et la conduite à tenir en cas de résultat anormal de l'examen cytologique (pour les femmes entre 25 et 30 ans) ou de résultat positif du test HPV (pour les femmes entre 30 et 65 ans).

- **La HAS recommande enfin une évolution de la codification des actes de dépistage du CCU afin de permettre :**

  - comme c'est déjà le cas pour l'examen cytologique, une distinction entre le dépistage primaire du cancer du col (création d'un code spécifique pour le test HPV en dépistage primaire) et le triage/suivi des anomalies. Cette évolution faciliterait notamment l'évaluation ultérieure du programme national de dépistage organisé ;
  - comme l'assurance Maladie le prévoit actuellement pour les actes associés à l'examen cytologique (test HPV et examens immuno-cytochimiques associés à l'examen de dépistage) dans le cadre de la généralisation du dépistage organisé du CCU, une prise en charge à 100 % des tests de triage après un test HPV positif, qu'ils soient réalisés en réflexe ou à distance du test HPV positif.

Le cahier des charges accompagnant l'arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus prévoit que l'examen cytologique de dépistage à partir du prélèvement du col de l'utérus, y compris en phase liquide, fasse l'objet d'une prise en charge intégrale par l'assurance maladie sans avance de frais, sur présentation du courrier d'invitation au programme. Cette prise en charge concerne les femmes de 25 à 65 ans asymptomatiques et n'ayant pas réalisé de frottis dans les 3 dernières années, ou d'acte relatif à un examen du col, une destruction ou une exérèse de lésion du col de l'utérus. **Au regard des recommandations formulées par la HAS, la prise en charge intégrale par l'assurance maladie, sans avance de frais, doit également concerner la réalisation du test HPV tous les 5 ans, quelle que soit la modalité (prélèvement réalisé par un clinicien ou auto-prélèvement), pour les femmes de 30 à 65 ans.**

Par ailleurs, les membres de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) ont souhaité que la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus soit adaptée au regard de l'évolution du rythme de dépistage à partir de 30 ans (test de dépistage recommandé tous les 5 ans au lieu de tous les 3 ans) et de la patientèle. Elle souligne également qu'un paiement forfaitaire du dépistage du CCU devrait être envisagé.

5.4 Populations particulières

5.4.1 Femmes enceintes

La grossesse n'implique pas de stratégie de dépistage du CCU particulière. La proposition d'un test de dépistage doit être guidée par l'âge de la femme et non sa situation : un examen cytologique tous les 3 ans entre 25 et 30 ans et un test HPV tous les 5 ans à partir de 30 ans.

5.4.2 Femmes vivant avec le VIH

La HAS préconise l'actualisation des recommandations actuelles du groupe d'experts Morlat datant de 2017 (268) afin de tenir compte de l'évolution de la place du test HPV en dépistage primaire du CCU.

5.4.3 Guyane et Mayotte

Une adaptation de la stratégie de dépistage aux spécificités locales de la Guyane et de Mayotte parait indispensable. Des interventions de dépistage et de traitement innovantes comme l'approche « dépister et traiter », permettant le dépistage et la prise en charge sur les lieux de soins ou par des équipes mobiles, actuellement proposée dans les pays à ressources limitées par l'OMS, pourraient ainsi être explorées dans ces contextes particuliers. Ces interventions pourraient notamment reposer sur des tests HPV réalisés en site de biologie délocalisée, permettant le rendu du résultat à la femme et son orientation vers une prise en charge si nécessaire le même jour que le prélèvement.

L'âge auquel il paraît le plus opportun de débuter le dépistage dans ces DROM, au regard des spécificités épidémiologiques et d'accès d'une partie de la population aux soins et à la prévention, devrait également être évalué.

Annexe. Saisine

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Formulaire de demande d'inscription au programme de travail

*NB : Un formulaire doit être rempli pour **chaque** thème de travail proposé.*

Pour que la demande soit recevable, les rubriques marquées d'un astérisque (*) doivent être dûment complétées et argumentées.

Le formulaire respecte la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique, ainsi que la norme AFNOR NF X50-110. Afin d'assurer les conditions de réalisation nécessaires à l'expertise, la HAS pourra être amenée à reformuler la question posée et à redéfinir le calendrier de réalisation. Le périmètre et le libellé de la question posée, la méthode d'évaluation retenue et le calendrier de réalisation ne seront définitifs qu'après la validation de la note de cadrage ou la feuille de route par la HAS.

Date de la demande : 13 juin 2016

1. Intitulé de la demande :

ÉVALUATION DE LA RECHERCHE DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV) EN DÉPISTAGE PRIMAIRE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS ET PLACE DU DOUBLE MARQUAGE IMMUNO HISTO CHIMIQUE (p16/Ki67)

2. Demandeur(s)

Organisme(s) demandeur(s) (citer l'ensemble des demandeurs officiels)	
Direction(s)/Service(s) ou bureau(x) à l'origine de la demande :	Ministère des affaires sociales et de la santé
	Direction générale de la santé
	Sous-direction SP
	Bureau SP5

Personne(s) chargée(s) du dossier	
Nom(s) et prénom(s) : Salines Emmanuelle	
Téléphone : 0140564439	**Télécopie :** .....
Courriel : emmanuelle.salines@sante.gouv.fr	

Partenaire(s) éventuellement associé(s) à la demande (précisez les autres directions, services, organismes, sociétés savantes, associations d'usagers, etc. qui ne sont pas demandeurs officiels mais qui sont, à votre connaissance, intéressés par le sujet) **:**

Institut National du Cancer – Département Dépistage

3. Justification de la demande *

Exposé général visant à expliciter la demande *

L'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019 a pour objectif de permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin (CCU) *via* un programme national de dépistage organisé (PNDO).

Dans ce cadre, l'INCa a réalisé une étude évaluant, au plan médico-économique, la généralisation du dépistage organisé du CCU selon différentes modalités et en utilisant différents tests de dépistage.
Cette étude conclut que le recours au test HPV en dépistage primaire sur prélèvement réalisé par un professionnel de santé constitue une stratégie parmi les plus efficientes et a été identifié comme une situation cible pour le PNDO CCU à terme.
Les résultats montrent également que l'envoi de kit d'auto-prélèvement vaginal avec test HPV à la relance pour femmes ne participant pas spontanément au dépistage présente un intérêt en termes de participation, de réduction des inégalités de santé et médico-économique.
Le recours au double marquage immuno–histochimique (p16/Ki67) du prélèvement pourrait également présenter un intérêt dans le cadre du PNDO, en confirmation d'un dépistage positif, voire en dépistage primaire.

En France, seule l'analyse cytologique du prélèvement (frottis cervico-utérus - FCU) est indiquée actuellement en dépistage primaire.

Le programme de dépistage organisé va être généralisé à partir de la fin de l'année 2017. Il incitera les femmes de 25 à 65 ans à réaliser un FCU si elles ne l'ont pas fait de depuis 3 ans. Il créera les conditions d'une évolution vers les modalités de dépistage les plus efficientes identifiées par l'étude citée ci-dessus dès que les conditions techniques et réglementaires seront réunies.

C'est dans ce contexte que l'évaluation du test de recherche HPV de l'Anaes de 2004 nécessite d'être actualisée au regard de l'évolution des connaissances sur le sujet.

Données chiffrées venant à l'appui de la demande * (données sur les pratiques professionnelles, données de consommation, données de prescription, données épidémiologiques, données budgétaires) :

L'INCa (étude médico-économique citée ci-dessus) a montré que, en comparaison de la situation actuelle (recommandation d'un FCU tous les 3 ans et dépistage non organisé), et selon les différentes stratégies de dépistage organisé envisageables, la réduction de l'incidence du CCU est comprise entre - 1% et 24% et celle de la mortalité liée au CCU entre - 1% et 26%. Ces résultats se traduisent par un gain d'espérance de vie compris entre - 4 et 63 ans pour 10 000 femmes éligibles au dépistage.

Toujours en comparaison de la situation actuelle, la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans permet de diagnostiquer 26 % de lésions précancéreuses du CCU supplémentaires et de réduire de 19 % l'incidence du CCU contre respectivement 19 % et 14 % pour la stratégie de DO fondée sur le frottis tous les 3 ans.

Enfin, les stratégies fondées sur le test HPV tous les 10 ou 5 ans avec double marquage immuno histochimique, et la stratégie fondée sur le double marquage immuno histochimique en dépistage primaire tous les 3 ans constituent la frontière d'efficience de l'analyse médico-économique (c'est-à-dire qu'elles permettent les gains les plus importants d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie pour les coûts les plus faibles).

Connaissance par le demandeur d'outils nouveaux pouvant modifier les pratiques professionnelles

Kit d'auto-prélèvement vaginal avec test HPV
Double marquage immuno histochimique (p16/Ki67)

Travaux publiés * (Travaux d'autres organismes, notamment institutionnels, sur le sujet ou publications récentes disponibles)

Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus/Étude médico-économique/Phase 2, appui à la décision, INCa (en cours de publication)

4. Finalité du travail attendu *

- **Améliorer les pratiques** ☐
- **Aider la décision publique en matière**
  - d'organisation des soins ; ☐
  - d'actions et de programmes de santé publique ; X
  - de mode de prise en charge des biens et services remboursables. ☐
- **Autre :** .....

Expliciter dans tous les cas *

L'évaluation demandée concerne un programme de dépistage organisé des cancers (PNDO CCU en cours de généralisation). Dans le cadre des réflexions menées pour sa mise en œuvre, des prérequis indispensables, mais non satisfaits à ce jour, ont été identifiés pour le recours au test HPV en dépistage primaire dans le cadre du PNDO CCU. L'actualisation du rapport d'évaluation HAS publié en 2004 sur la « Place du test HPV en dépistage primaire » incluant les auto-prélèvements avec test HPV et précisant la place du double marquage immuno histochimique en dépistage du CCU constitue le 1er de ces prérequis. Si l'indication de ce test en dépistage primaire était retenue, les autres actions préalables à mener seraient les suivantes : • élaboration et la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif ; • négociation sur la tarification de l'acte de test HPV en dépistage primaire.

5. Explicitation des enjeux principaux du travail attendu

- **Enjeux pour les professionnels (structuration de la profession ou amélioration des pratiques).** X
- **Enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé :** par exemple, nécessité de prendre en compte leurs questions, leurs attentes et de les impliquer dans la réalisation du projet, amélioration attendue de leurs connaissances (permettant une plus grande implication dans leur propre prise en charge). ☐
- **Enjeux politiques :** par exemple, demande du cabinet du ministre, des parlementaires, des associations… ☐
- **Enjeux de santé publique :** par exemple, événements évitables, mésusage, impact sur la morbi/mortalité, qualité de vie, risques d'incapacités ou de handicaps, compensation d'un handicap, objectifs de la loi de santé publique, plans de santé publique, risques émergents ou crises, implication des usagers et patients… X
- **Enjeux d'organisation des soins :** par exemple, délégation de tâches, transfert ville/hôpital, alternative à l'hospitalisation, accès aux soins, qualité et sécurité des soins. ☐
- **Enjeux financiers :** par exemple, estimation des économies réalisables, niveau de la consommation de soins de la population concernée… **X**
- **Enjeux éthiques.** ☐
- **Enjeux sociaux.** ☐
- **Autres enjeux :** … ☐

Pour les deux principaux enjeux choisis, merci de préciser

Enjeux de santé publique : Action 1.1 du Plan cancer 2014-2019

Enjeux pour les professionnels (structuration de la profession ou amélioration des pratiques) : les risques associés au passage au test HPV en dépistage primaire nécessitent d'être évalués et anticipés :
- risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie de dépistage génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire par rapport à la stratégie actuelle d'un frottis cervico-utérin (cytologie) tous les 3 ans) ;
- risque clinique (en particulier de sur-traitement, notamment chez les femmes jeunes).

6. Autres informations utiles

Connaissance de travaux de recherche en cours (préciser si ces travaux sont financés dans le cadre de PHRC, STIC)

.....

Liens avec des travaux de la HAS antérieurs ou en cours

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.

Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010

Aspects réglementaires

.....

La demande a-t-elle été déjà faite auprès d'un autre organisme ? ☐ **OUI** **X NON**

Préciser auprès de quel organisme :

.....

7. Utilisation prévue des résultats*

À l'issue du travail attendu, quelles sont les mesures d'accompagnement prévues ? Quelles en sont les modalités de mise en œuvre et le calendrier prévisionnel ? *

Les modalités d'accompagnement seront déterminées dans le cadre du pilotage stratégique et opérationnel du programme et en fonction des résultats de l'évaluation d'une expérimentation sur un territoire limité.

Quelle est la mesure de l'impact du travail attendu prévue ?

8. Délais souhaités[5] *

Date souhaitée de mise à disposition du livrable * : **2017**

Justification de l'échéance proposée * :

Préciser les raisons pour lesquelles le projet doit être finalisé à la date proposée :
Le Plan cancer 2014-2019 prévoit la publication de l'arrêté définissant le cahier des charges du PNDO CCU pour fin 2017. Ce texte réglementaire doit créer les conditions de l'évolution vers un dépistage plus efficient le cas échéant, ce qui nécessite de disposer des conclusions de la HAS sur la question posée.

9. Autres éléments fournis par le demandeur :

Vous pouvez ajouter dans cet encadré toute information complémentaire que vous jugez utile :
.....

Tout document et information complémentaire peuvent être joints à ce formulaire
(format word, Excel, pdf, powerpoint)

[5] Les délais proposés seront discutés dans le cadre des réunions d'interface Ministère/CNAMTS/HAS, des arbitrages seront à prévoir au regard de l'ensemble des demandes retenues.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-santé.fr

© Haute Autorité de Santé mois année – N° ISBN (à partir de 50 pages)