



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

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

Validé par le Collège le 16 décembre 2021

Descriptif de la publication

Titre	Détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, position d'un groupe d'experts individuels et point de vue des organismes professionnels et associations de patients
Objectif(s)	Évaluation de la détection de l'ARN de HPV à haut risque, comparativement à celle de l'ADN, en vue d'apprécier l'opportunité de l'intégrer dans le dépistage du cancer du col utérin, puis d'une prise en charge par l'Assurance maladie
Cibles concernées	Professionnels de santé, patients, industriels, institutions
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Marie Simon, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric Carbonneil, adjoint au chef de service : Denis-Jean David) Secrétariat : Suzie Dalour, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Systématique
Auteurs	Marie Simon, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean David, adjoint au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 16 décembre 2021
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Avec la participation de



Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2021 – ISBN : 978-2-11-162694-2

Sommaire

Résumé	5
Introduction	6
Contexte	7
Méthode de travail	17
1.1. Recherche et sélection documentaire, analyse de la qualité méthodologique de la littérature et méta-analyse	17
1.1.1. Stratégie de recherche	17
1.1.2. Critères de sélection	18
1.1.3. Analyse de la qualité méthodologique des études diagnostiques	20
1.1.4. Méthode statistique des méta-analyses	20
1.1.4.1. Question n°1 : performances diagnostiques transversales du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN	20
1.1.4.2. Question n°2 : performances diagnostiques longitudinales du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN	21
1.1.4.3. Question n°3 : performances diagnostiques transversales du test HPV à ARN réalisé sur APV comparativement à celles du test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien	22
1.2. Recueil de la position d'experts individuels (groupe de travail)	23
1.2.1. Constitution du groupe	23
1.2.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)	24
1.2.3. Composition	24
1.2.4. Recueil de la position argumentée des experts	25
1.3. Recueil du point de vue des parties prenantes	25
1.3.1. Organismes professionnels, associations de patientes et usagers, et institutions consultés	25
1.3.2. Modalités de consultation	25
2. Recommandations européennes et internationales	27
3. Résultats de l'évaluation : validité diagnostique de la détection d'ARN de HPV comparativement à celle de la détection d'ADN de HPV (question n°1)	30
3.1. Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse	30
3.1.1. Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN et de celui fondé sur le test HPV à ADN	34
4. Résultats de l'évaluation : performances diagnostiques longitudinales de la détection d'ARN de HPV comparativement à celles de la détection d'ADN de HPV (question n°2)	37

4.1.	Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse	37
4.1.1.	Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN et de celui fondé sur le test HPV à ADN au cours du suivi	42
5.	Résultats de l'évaluation : validité diagnostique de la détection d'ARN de HPV selon le type de prélèvement vaginal (question n°3)	46
5.1.	Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse	46
5.1.1.	Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN selon le type de prélèvement (auto-prélèvement <i>versus</i> prélèvement réalisé par un professionnel de santé)	50
6.	Position du groupe de travail	55
6.1.1.	Tests HPV réalisés sur prélèvements clinicien	55
	Données issues de la pratique clinique	55
6.1.2.	Tests HPV réalisés sur APV	57
	Données issues de la pratique clinique	57
7.	Synthèse du point de vue des parties prenantes	58
8.	Conclusion générale	61
	Références bibliographiques	63
	Participants	65
	Abréviations et acronymes	66

Résumé

Objectifs

La Direction générale de la santé a saisi la HAS pour savoir si la détection de l'ARN de HPV peut être réalisé au même titre que la détection de l'ADN de HPV dans le cadre du dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin, chez les femmes de 30 à 65 ans.

Pour répondre à cette saisine, trois questions d'évaluation ont été retenues :

- ➔ Question n°1 : Est-ce que la validité diagnostique du test HPV à ARN est différente de la validité diagnostique du test HPV à ADN validé pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin dans un contexte de dépistage primaire ?
- ➔ Question n°2 : Quelle est la performance longitudinale du test HPV à ARN comparée à celle du test HPV à ADN ?
- ➔ Question n°3 : Est-ce que la validité diagnostique d'un test HPV à ARN sur un auto-prélèvement (APV) est égale au test HPV à ARN sur un échantillon cervical collecté par un professionnel (*i.e.* prélèvement clinicien) ?

Conclusion et résultats

L'ensemble des données recueillies lors de cette évaluation permettent de considérer que, malgré le peu d'études disponibles, leurs faiblesses méthodologiques et l'hétérogénéité de leurs résultats, les performances diagnostiques du test HPV à ARN, **lorsqu'il est réalisé sur prélèvement clinicien**, sont aujourd'hui considérées comme non différentes de celles du test HPV à ADN, et justifient son utilisation pour le dépistage primaire du cancer du col utérin, comme le test HPV à ADN, **sous réserve que trois conditions de réalisation obligatoires soient respectées**, à savoir :

- la présence obligatoire d'un contrôle cellulaire interne ;
- des milieux de transport et conservation du prélèvement compatibles avec la majorité des tests disponibles sur le marché (ARN et ADN) ;
- des milieux de transport et conservation du prélèvement permettant la réalisation d'une cytologie réflexe.

La conclusion de ce rapport pourra être revue afin de prendre en compte les éventuelles futures données longitudinales, **et ainsi confirmer la similarité des performances diagnostiques longitudinales des deux types de tests HPV.**

Pour les APV, le test HPV à ARN n'est pas recommandé et une attention doit être portée au maintien d'un accès conséquent au test HPV à ADN pour ne pas compromettre les stratégies de dépistage par APV pour les populations concernées.

Méthode

Les conclusions de ce rapport se fondent sur :

- l'analyse critique des données de la littérature identifiée par une recherche documentaire systématique et sélectionnée sur des critères explicites, ayant abouti à la réalisation de méta-analyses ;
- la position d'un groupe pluridisciplinaire d'experts individuels ;
- le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels, des associations de patientes et des institutions, interrogés comme parties prenantes.

Introduction

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS afin d'évaluer la détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV), comparativement à celle de l'ADN, en vue d'apprécier l'opportunité de l'intégrer dans le dépistage du cancer du col utérin, et d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

Pour rappel, **la HAS a émis des recommandations de santé publique en juillet 2019** sur le dépistage primaire du cancer du col utérin, rapport intitulé : « Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67 » (1). Ces recommandations ont notamment déterminé la séquence test de dépistage primaire - test de triage¹. L'acte de dépistage ainsi recommandé par la HAS en première intention chez les femmes de plus de 30 ans est le **test HPV à ADN**, autrement dit la détection de l'ADN des géotypes d'HPV à haut risque (HPV-HR) impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus. Le test HPV à ADN bénéficie depuis d'une prise en charge financière par la collectivité. La détection de l'ADN de HPV peut se faire sur un prélèvement réalisé par un clinicien ou sur auto-prélèvement (APV), ce dernier étant recommandé chez les femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.

À noter que ces recommandations n'avaient pas retenu comme examen de dépistage le test HPV à ARN. En effet, les données cliniques prospectives concernant la détection de l'ARN de HPV-HR faisaient défaut pour conclure sur ses performances comparativement à celles de la détection de l'ADN de HPV-HR.

L'objectif de cette évaluation est de savoir si deux ans après les recommandations de la HAS de juillet 2019, les données acquises depuis permettent ou non de modifier cette conclusion. Les questions auxquelles la présente évaluation cherche à répondre sont les suivantes :

- ➔ **L'efficacité du test HPV à ARN est-elle différente de celle du test HPV à ADN pour le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin ?**
- ➔ **Si oui, sur quel(s) type(s) de prélèvement(s) ?**

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

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

Contexte

Sources d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir des recommandations HAS de santé publique de 2019 (1) et d'une revue non systématique de la littérature.

Le cancer du col utérin

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (CCU) en France métropolitaine a été estimé à 2 920 en 2018. Le CCU est responsable de plus de 1 000 décès chaque année et représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez les femmes. Les trois quarts des cas sont diagnostiqués chez des femmes jeunes, âgées de 25 à 64 ans. Le taux de couverture du dépistage est insuffisant : environ 60 %, pour un objectif de taux de couverture dans la population cible de 80 %.

Les recommandations de santé publique émises par la HAS en juillet 2019 sur le dépistage du cancer du col utérin en France, détaillent les données épidémiologiques disponibles sur le CCU et son dépistage (1).

L'infection à HPV

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN de petite taille, très résistants, qui infectent les épithéliums cutanés ou muqueux. L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST). La transmission se fait par contact cutanéomuqueux, possible même en l'absence de pénétration et également possible malgré l'usage de préservatifs du fait du caractère hautement transmissible de ces virus.

La plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs seront infectés par ces virus au cours de leur vie. Dans la majorité des cas, ces infections sont asymptomatiques et deviennent rapidement indétectables dans les tissus. Si l'infection à HPV persiste (c'est-à-dire que le virus reste détectable), elle peut induire un cancer du col de l'utérus (CCU) ainsi que d'autres cancers du tractus génital inférieur (vagin, vulve et pénis), de l'anus et de l'oropharynx.

Il existe différents types de HPV selon leur cible anatomique et leur potentiel oncogénique. La plupart des types de HPV infectent les **épithéliums cutanés** et peuvent causer des verrues cutanées courantes. Environ 40 types infectent les **épithéliums muqueux** ; ceux-ci sont classés en fonction de leur association épidémiologique avec le cancer du col de l'utérus. Une infection par les types de **HPV à bas risque** (HPV-BR, *i.e.* non oncogènes) peut provoquer des anomalies bénignes des cellules cervicales, des verrues génitales ou condylomes et des papillomes laryngés. Les types de **HPV à haut risque** (HPV-HR, *i.e.* oncogènes) agissent en tant que carcinogène dans le développement du cancer du col de l'utérus et d'autres cancers ano-génitaux ou oropharyngés.

Les HPV à bas risque, tels que les HPV 6 et 11 par exemple, sont responsables de verrues génitales ou condylomes bénins.

Douze HPV sont aujourd'hui classés comme des agents cancérigènes avérés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58, 39, 51, 56, 59) et un 13^{ème} HPV, HPV 68, est un cancérigène probable. Ces types de HPV à haut risque peuvent causer des **anomalies des cellules cervicales de bas grade, de haut grade, ou des lésions précancéreuses du col utérin**. Ils sont détectés dans 99 % des cancers du col utérin.

L'infection persistante par un HPV-HR oncogène est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du CCU. Le fait que la grande majorité des femmes infectées par un papillomavirus à haut risque ne développent pas de CCU, ainsi que le long temps de latence entre l'infection et le développement du cancer, suggèrent l'intervention de cofacteurs qui agiraient en même temps que le papillomavirus humain (voir page 10).

Ainsi, le CCU se développe suite à une série d'étapes nécessaires : infection par un HPV à haut risque, persistance de l'infection, lésions précancéreuses, cancer invasif, qui se produisent à des âges particuliers, le pic de prévalence de l'infection à HPV étant fortement associé à l'âge d'initiation des relations sexuelles et survenant plusieurs années après.

Classification cytologique et histologique des anomalies et lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin

Plusieurs systèmes de nomenclature et classification cytologique et histologique ont été développés pour prédire le risque de cancer du col utérin et décrire les anomalies cervicales (1).

À noter qu'il n'existe pas de correspondances strictes entre les classifications cytologique et histologique. L'histologie est un examen plus fiable et est obligatoire pour poser un diagnostic de cancer.

Cytologie cervicale : système de classification de Bethesda

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

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

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

Histologie cervicale : nomenclatures CIN et classification OMS

Classification CIN

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

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

La classification utilisée en France pour les résultats de l'analyse histologique des biopsies et des pièces opératoires cervicales est la classification de l'OMS actualisée en 2014.

Les lésions précurseurs des tumeurs épithéliales sont classées en :

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

La correspondance entre classifications CIN et OMS est la suivante :

OMS 2014	CIN
Lésions de bas grade (LSIL)	CIN 1
Lésions de haut grade (HSIL)	CIN 2 et CIN 3

La classification OMS 2014 préconise cependant de conserver la distinction entre CIN 2 et CIN 3 parmi les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade.

Évolution des lésions

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

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

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

Les lésions précancéreuses glandulaires, appelées adénocarcinome *in situ*, sont rares, possiblement non dépistées par la cytologie.

Cancer du col utérin

Les HPV-HR sont la cause de quasiment tous les cancers du col de l'utérus. Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin dans le monde et les types 16 et 18 la cause d'environ 70 % des cancers du col utérin. Si l'on considère les sept génotypes à haut risque inclus dans le vaccin anti-HPV nonavalent (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58), ce pourcentage passe à 90 % (1).

L'histoire naturelle du CCU est le plus souvent l'aboutissement d'un processus se déroulant sur 10-15 ans. La cancérogenèse cervicale se déroule selon quatre grandes étapes : infection initiale par HPV-HR (latente ou productive), infection persistante, infection transformante ou pré-cancer et tardivement, invasion. Elle est ponctuée de stades spontanément régressifs (30 à 60 % des cas selon le grade). Les durées de chaque phase évolutive varient en fonction de nombreux cofacteurs. Elles ont été globalement estimées à plus de cinq ans pour l'apparition d'une lésion histologique de haut grade (CIN 2 ou 3) et à au moins dix ans pour l'apparition d'un cancer invasif. L'âge d'apparition de ces lésions dépend, entre autres, de l'âge de survenue de l'infection causale. Le pic d'incidence du CCU arrive généralement 20 à 30 ans suivant l'âge médian des premiers rapports sexuels.

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

Le **rôle spécifique des cofacteurs** dans la persistance et la progression des infections cervicales à HPV n'est pas parfaitement connu. Les cofacteurs de risque incluent des facteurs viraux (différences génétiques entre HPV HR), des facteurs endogènes liés à l'hôte (immunoprotection) et des facteurs comportementaux liés à l'hôte (l'âge précoce au premier rapport sexuel, nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie, parité élevée, première grossesse à un âge précoce, tabagisme, utilisation au long cours de contraceptifs oraux), l'influence de ces derniers étant relativement modeste par rapport aux facteurs viraux et endogènes.

Conduite diagnostique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin

Recherche de HPV en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin : recommandation HAS de 2019

Les recommandations de santé publique formulées par la HAS en 2019 (1) 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.

- ➔ **Entre 25 et 30 ans, le dépistage du CCU est fondé sur la réalisation de deux examens cytologiques à un an d'intervalle, puis trois ans après si le résultat des deux premiers est normal.**

Dans ce cadre, l'examen cytologique en milieu liquide est recommandé : le prélèvement en milieu liquide permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe), et 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. Les recommandations formulées par l'INCa sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale s'appliquent.

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

Le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé trois ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal ; le rythme entre deux dépistages par test HPV est de cinq ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

- ➔ **L'auto-prélèvement vaginal (APV) constitue une alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé pour la réalisation d'un test HPV pour certaines femmes.**

L'APV doit être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées. Il permet de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépistées ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.

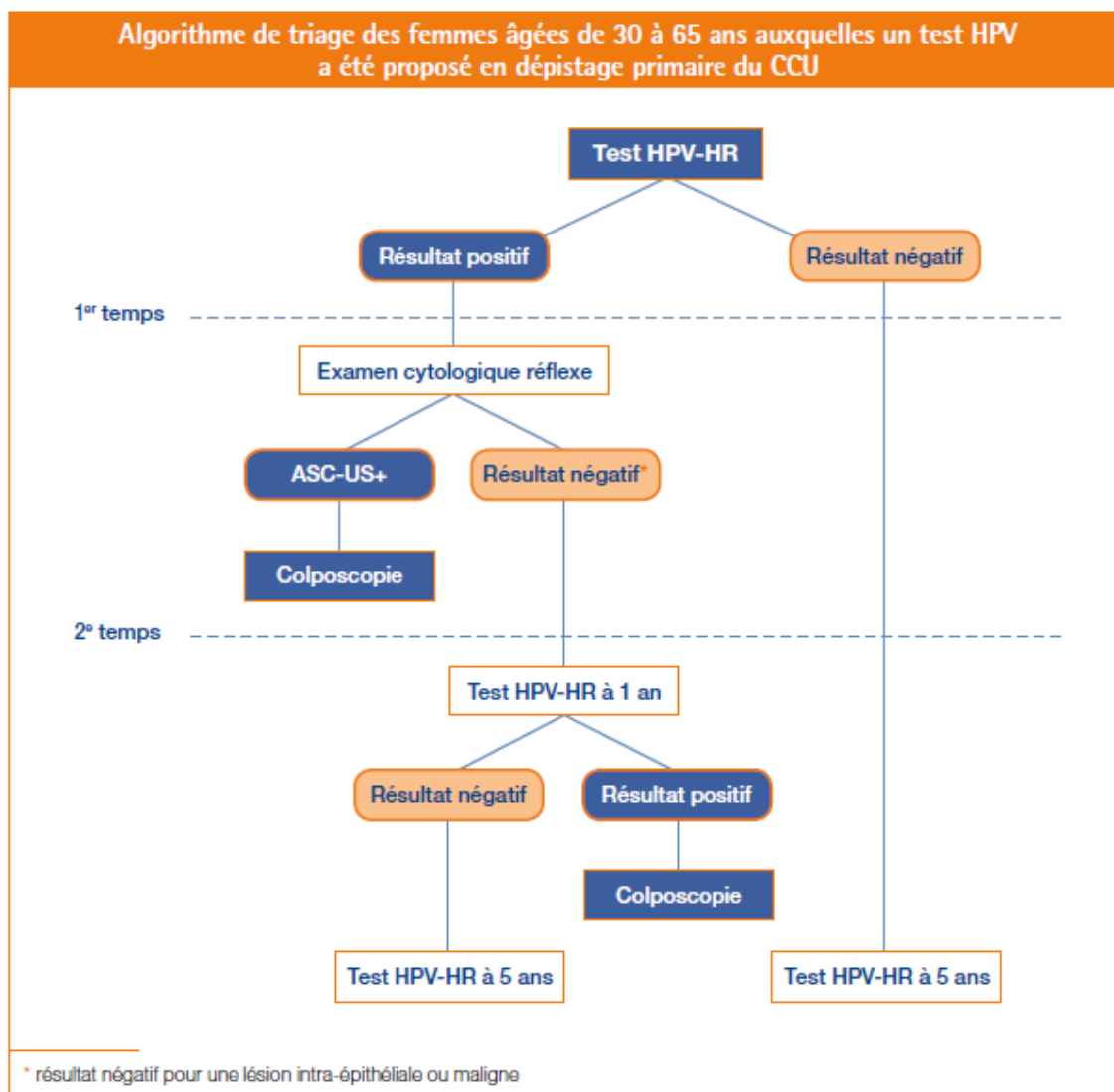
➔ **Les stratégies de triage des femmes ayant un test HPV positif** sont les suivantes :

Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, auxquelles un test HPV a été proposé en 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, une colposcopie doit être réalisée ;
- si le résultat de la cytologie est négatif, un test HPV est réalisé un an plus tard (voir Figure 1 ci-dessous) :
 - si ce test HPV de triage, réalisé un 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 cinq ans plus tard.

À noter que la colposcopie avec examen histologique reste l'examen de confirmation diagnostic des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col utérin.

Figure 1. Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans d'après la Haute Autorité de santé, 2019 (1).



Les auto-prélèvements (APV)

Les tests HPV à ADN ou à ARN peuvent être réalisés sur un prélèvement cervical réalisé par un clinicien ou sur un auto-prélèvement vaginal (APV), contrairement à l'examen cytologique qui nécessite un prélèvement clinicien². L'APV est une alternative possible au prélèvement clinicien, notamment pour les femmes éloignées du système de santé : la HAS recommandait en 2019 de proposer l'APV à partir de 30 ans aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées, le manque de données probantes sur l'utilisation d'APV comme alternative au prélèvement clinicien ne permettant pas de le recommander en population générale (1).

L'APV peut se faire à domicile grâce à l'utilisation d'un kit d'auto-prélèvement et consiste à récupérer, soi-même, quelques cellules au niveau du vagin par léger frottement à l'aide d'un écouvillon ou d'autres dispositifs (lavages vaginaux, brosses, tampons, etc.) (2). Il doit ensuite être transmis au laboratoire afin que le test HPV soit réalisé. Plusieurs milieux de transport sont possibles pour les APV : prélèvement sur écouvillon sec sans milieu de transport, ou sur écouvillon avec un milieu de transport liquide. En cas de test HPV positif sur APV, la femme devra être reconvoquée pour réaliser un test de triage, la cytologie n'étant pas réalisable à partir d'un APV.

Actuellement, en France, les APV sont proposés dans le cadre d'études et ne sont donc pas disponibles sur demande. Haguenoer *et al.* ont publié en 2017 les résultats d'un essai randomisé visant à estimer l'efficacité et le rapport coût/efficacité d'une stratégie d'envoi à domicile d'un kit pour APV, avec écouvillon sec, afin d'augmenter la participation au dépistage du CCU de femmes non dépistées (3). Les critères de jugement étaient :

- le taux de participation à une action complète de dépistage ;
- les ratios différentiels coût/résultat selon la stratégie de dépistage attribuée à la randomisation (« sans intervention » ; « relance » pour frottis cervico-utérin réalisé par un clinicien ; « auto-prélèvement » avec envoi d'un kit d'APV à renvoyer au laboratoire).

Les auteurs concluaient que cette méthode innovante de l'APV était efficace et coût-efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus parmi des femmes non dépistées. À noter que cette étude ne s'intéressait pas aux performances diagnostiques des tests HPV selon le type de prélèvement (APV *versus* clinicien) et portait uniquement sur un test HPV à ADN (*INNO-LiPA HPV Genotyping Extra, Innogenetics*).

Tableau 1. Comparaison des modalités d'auto-prélèvements des tests HPV à ADN et ARN d'après Arbyn *et al.*, 2018 (2).

Tests HPV sur APV	ADN	ARN
Dispositifs de prélèvement	Brosse, spatule, écouvillon, lavage, tampon	Brosse, écouvillon
Milieux de cytologie liquide	<i>PreservCyt ; SurePath ; Cytoliq</i>	<i>PreservCyt ; SurePath</i>
Autres milieux de transport (secs)	STM (<i>Specimen Transport Medium</i>) ; UCM (<i>Universal Transport Medium</i>) ; CCM (<i>Collection Care Medium</i>) ; DCM (<i>Digene Care Medium</i>) ; <i>Collection medium</i> (QIAGEN) <i>PBS buffered saline</i> <i>Cobas PCR Female Swab Sample Kit</i> Autres	<i>APTIMA SCT (APTIMA Specimen Collection and Transportation kit)</i>

² L'expression « prélèvement clinicien », pour désigner un prélèvement cervical réalisé par un professionnel de santé, sera utilisée dans le rapport pour en faciliter la lecture.

Les tests HPV à ADN et à ARN

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques (ADN ou ARNm) des génotypes de HPV à haut risque. Sa réalisation a pour objectif d'identifier les infections cliniquement pertinentes, c'est-à-dire associées au risque d'avoir ou de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse, et non les infections à HPV en elles-mêmes (1).

Caractéristiques des tests HPV

Les différents tests HPV disponibles sont caractérisés par (1, 4, 5) :

→ Les formats de détection

Les papillomavirus peuvent être détectés de façon :

- combinée sans précision du (ou des) génotype(s) à haut risque présent(s) en utilisant des tests génériques ;
- combinée pour les principaux HPV-HR avec une identification spécifique des HPV 16, 18 et parfois 45 (il s'agit de trousse dites de génotypage partiel/ciblé) ;
- spécifique, on parle alors de génotypage complet. Dans ce dernier cas, le nombre de génotypes identifiés est variable d'une trousse à l'autre.

→ La nature de la cible recherchée

Les tests HPV peuvent cibler l'ADN viral (c'est-à-dire le génome du virus), ou les ARN messagers (ARNm) codant les protéines virales (expression des protéines oncogènes HPV E6 et E7 par exemple).

→ Leur méthode de détection/amplification/révélation

Plusieurs types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins existent :

- l'hybridation en phase liquide (amplification de signal) ;
- l'amplification de la cible ou *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) :
 - l'amplification génique ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR), permettant d'amplifier une séquence spécifique d'ADN (l'amplicon) encadrée par des amorces nucléotidiques spécifiques,
 - l'amplification d'une séquence d'ARN par *Transcription-mediated amplification* (TMA), en particulier l'ARNm des protéines oncogènes E6 et E7,
 - l'amplification d'une séquence d'ARN par *Nucleic acid sequence-based amplification* (NASBA),
 - des techniques permettant la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné de HPV, et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale au cours du temps ont également été développées.

→ La présence d'un contrôle cellulaire interne

Ce témoin cellulaire permet de vérifier que le prélèvement contient bien des cellules humaines, dans le cas contraire la qualité du prélèvement est remise en cause.

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des tests HPV à ADN et ARN.

Tests HPV	ADN	ARN
Format de détection	Combiné ou spécifique	Combiné
Cible	ADN viral	ARNm codant pour les protéines oncogènes E6 E7

Tests HPV	ADN	ARN
Méthodes de détection	Amplification de signal ; <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	<i>Transcription-mediated amplification</i> (TMA) ; <i>Nucleic acid sequence-based amplification</i> (NASBA) hybridation /cytométrie de flux
Contrôle cellulaire	Parfois	Non

Milieux de transport et de conservation des prélèvements HPV (6)

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

Plus de 40 trousse commerciales de détection des HPV et de nombreux milieux de transport et de conservation sont actuellement disponibles en France. Une validation soignée de ces trousse et de ces milieux est impérative, car toutes n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation selon les recommandations internationales. Le Centre national de référence des papillomavirus (CNRP) dispose d'une liste de trousse et de milieux validés (6). Les génotypes de HPV à haut risque les plus fréquemment retrouvés dans les CCU (16, 18 et 45) sont systématiquement recherchés.

Les dispositifs de détection des HPV ont tous été validés pour des échantillons conservés dans des milieux liquides de transport et conservation. Les milieux les plus fréquents sont *PreservCyt* et *SurePath*. Certains dispositifs peuvent être utilisés pour des échantillons conservés avec des milieux différents (6).

Tableau 3. Comparaison des modalités de transport/conservation des prélèvements cliniciens pour tests HPV à ARN et ADN.

Tests HPV	ADN	ARN
Milieux de cytologie liquide	<i>PreservCyt</i> , <i>SurePath</i>	<i>PreservCyt</i> , <i>SurePath</i>
Autres milieux de transport (secs)		<i>APTIMA SCT</i> (<i>APTIMA Specimen Collection and Transportation kit</i>)
Durée de conservation et température	De 30 jours à 6 mois selon les trousse	Pour <i>PreservCyt</i> : 30 jours de 2°C à 30°C. Après transfert dans un tube de transfert <i>APTIMA</i> : 60 jours de 2°C à 30°C, 24 mois de - 20°C à -70°C

Critères de qualité requis pour les tests HPV

Dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et du CCU, les tests de détection des HPV doivent présenter une excellente sensibilité clinique de façon à pouvoir identifier le plus de patientes présentant une lésion précancéreuse ou cancéreuse et d'éviter les faux-négatifs (1). Le corollaire d'une forte sensibilité clinique est une excellente valeur prédictive négative qui permet de rassurer les patientes qui présentent un test négatif et, le cas échéant, d'augmenter l'intervalle du dépistage entre deux tests HPV. Une bonne spécificité clinique est également requise pour éviter les investigations cliniques ultérieures inutiles et les coûts induits. Les tests de dépistage doivent permettre, grâce à la meilleure balance sensibilité clinique/spécificité clinique, d'identifier les infections associées à un risque de lésions prévalentes ou incidentes. **Les critères de Meijer (7), définis en 2009 pour les tests HPV à ADN**, définissent les performances cliniques minimales d'un test HPV ADN utilisable dans le cadre du dépistage des lésions (pré-)cancéreuses du col de l'utérus et les méthodes pour évaluer

ces performances. Ces performances cliniques minimales sont définies par rapport à un test HPV à ADN validé, le test *Hybrid Capture 2 (HC2)*, et sont les suivantes :

- une sensibilité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 90 % de celle du test *HC2* qui atteint 94,6 à 97,7 % en fonction des études. L'évaluation de la sensibilité doit porter sur l'analyse d'au moins 60 prélèvements déjà typés par un test validé et associés à un diagnostic histologique de CIN 2+ ;
- une spécificité clinique pour les CIN 2+ au minimum de 98 % de celle du test *HC2* qui atteint 90,7 à 94,1 % en fonction des études et des populations. L'évaluation de la spécificité doit porter sur 800 prélèvements déjà typés par un test validé et ne présentant pas de diagnostic histologique de CIN 2+ ;
- une évaluation de la reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être menée sur 500 prélèvements dont un tiers doit avoir été testé.

Il n'existe à ce jour pas encore de recommandations similaires éditées pour le test HPV à ARN.

Tableau 4. Comparaison des critères de qualité requis pour les tests HPV à ADN et ARN.

Tests HPV	ADN	ARN
Sensibilité	Sensibilité relative pour la détection de CIN2+ > 90 % (<i>i.e.</i> par rapport à celle d'un test HPV à ADN validé, <i>HC2</i>). La mesure doit être faite sur un minimum de 60 prélèvements CIN2+ histologique, issus d'une population de dépistage.	Non défini
Spécificité	Spécificité relative pour la détection de CIN2+ > 98 % (<i>i.e.</i> par rapport à celle d'un test HPV à ADN validé, <i>HC2</i>). La mesure doit être faite sur un minimum de 800 prélèvements non CIN2+ issus d'une population de dépistage.	Non défini
Reproductibilité	Kappa > 0,5. La reproductibilité intra et inter-laboratoire doit être évaluée sur 500 prélèvements dont 30 % de positifs.	Non défini

Données fournies par l'ANSM sur les tests HPV à ARN utilisés en France

Dans le cadre de la présente évaluation, l'ANSM a communiqué à la HAS les notices des fabricants de tests marqués CE préalablement identifiés dans la littérature par la HAS, à savoir :

- *APTIMA HPV Assay* ; Hologic, San Diego, États-Unis ;
- *HPV OncoTect 3Dx* ; IncellDx, San Carlos, États-Unis ;
- *PreTect HPV-Proofer* ; PreTect AS, Klokkarstua, Norvège.

Concernant les indications et performances diagnostiques revendiquées par les fabricants pour chacun des tests, il est à noter que :

- la notice du dispositif *HPV OncoTect 3Dx* indique que « ce test est destiné [...] dans le cas d'un résultat positif d'un dépistage de l'ADN du HPV, d'une cytologie cervicale anormale (\geq ASCUS), ou des deux situations » ; ce dispositif n'est donc *a priori* pas destiné par son fabricant au dépistage primaire du CCU ;
- la notice du dispositif *APTIMA HPV Assay* indique que ce test peut notamment « être utilisé en dépistage primaire, avec ou sans cytologie cervicale, pour identifier les patientes ayant un risque de développer un cancer du col ou d'être atteinte d'une maladie de col de grade élevé ». Les performances diagnostiques du test *APTIMA HPV Assay* fournies dans la notice du

fabricant ont cependant été évaluées sur une population de femmes sélectionnées sur le résultat d'un examen cytologique réalisé préalablement, ce qui ne correspond donc pas à la situation d'emploi en France compte tenu de sa méthode de dépistage ; ces données ont été en partie publiées dans l'article de Reid *et al.* (8).

L'ANSM a également interrogé ces trois fabricants sur l'utilisation de leurs tests sur le territoire français. Il ressort de cette enquête que seul le test *APTIMA*, commercialisé par le fabricant HOLOGIC, est utilisé en France.

Pratiques médicales actuelles en France³

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

Concernant les tests HPV réalisés sur prélèvement clinicien, les experts du GT précisent que les tests HPV à ADN avec amplification par PCR sont majoritairement utilisés en France. Le test historique *Hybrid Capture 2 (HC2)* n'est lui plus utilisé.

Le test HPV à ADN est bien implanté et accepté en France. Un effort de pédagogie et d'information à destination des cliniciens « préleveurs » reste nécessaire pour rappeler les recommandations (indiquant le test HPV à ADN et non plus la cytologie en première intention), ainsi que pour une bonne interprétation des résultats du test HPV à ADN (en cas de HPV à bas risque notamment). Selon l'expérience d'anatomo-cytopathologiste exerçant en libéral, le ratio tests HPV ADN/cytologie réalisés serait d'environ 70/30 %. Les membres du GT nous indiquent que le recueil de données permettant de suivre le déploiement du test HPV à ADN au niveau régional, coordonné par les Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC), n'est pas encore en place, et que la mise en place du dépistage organisé par test HPV à ADN n'est pas encore aboutie.

Selon les experts du GT, de rares petites structures libérales utilisent le test HPV à ARN *APTIMA* mais cela est très marginal. Ils précisent que les appareils du fabricant HOLOGIC sont déployés sur des petits laboratoires, du fait de leur capacité de traitement limitée, et deviennent minoritaires en France. À noter que le CNRP, interrogé comme partie prenante pour la relecture finale du rapport, considère que cette appréciation est contestable et peu pertinente par rapport à l'objectif de l'évaluation (voir chapitre 7 page 58).

³ Ce chapitre contient des informations fournies par les experts individuels interrogés par la HAS dans le cadre de cette évaluation et réunis dans un groupe de travail (le compte-rendu complet de cette réunion se trouve en Annexe 8 de ce rapport).

Méthode de travail

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport suit la méthode conventionnelle des actes professionnels de la HAS (9) ; elle consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique, et sélectionnée sur les critères explicites, définis dans la grille PICOTS présentée ci-dessous ;
- la consultation de professionnels de santé sollicités en tant qu'expert individuel, en lien avec le sujet d'évaluation ; ces experts ont été réunis en visioconférence dans un groupe de travail afin de recueillir leurs positions argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques au regard des données de la littérature ;
- la consultation des organismes professionnels, des associations de patientes et des institutions concernés par le sujet, interrogés comme partie prenante⁴ afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique des données et position des experts) et les conclusions pouvant en être tirées.

À noter qu'il n'a pas été réalisé de note de cadrage pour cette évaluation. En effet, le périmètre de l'évaluation a été défini en partenariat avec SCIENSANO, l'agence scientifique de santé de l'État belge, avec qui une convention de partenariat a été établie pour réaliser en commun l'analyse de la littérature.

À noter également qu'il a été mené au début de l'évaluation deux réunions d'information, une avec les représentants des professionnels de santé, et une avec les représentants des institutions de santé, concernés par le sujet traité, afin de présenter les axes de travail et recueillir leur point de vue sur le sujet traité, la méthode d'évaluation, et les informations d'intérêt en leur possession. Les comptes rendus de ces réunions figurent en Annexe 1.

Questions d'évaluation

Afin d'évaluer la détection de l'ARN de HPV à haut risque comparativement à celle de l'ADN de HPV, il a été proposé de répondre aux trois questions suivantes :

- ➔ Question n°1 : Est-ce que la validité diagnostique du test HPV à ARN est différente de la validité diagnostique du test HPV à ADN validé pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin dans un contexte de dépistage primaire ? (sensibilité et spécificité)
- ➔ Question n°2 : Quelle est la performance longitudinale du test HPV à ARN comparée à celle du test HPV à ADN ? (sensibilité longitudinale, risque cumulatif de développer un CIN3+ après un test HPV à ARN négatif vs. après un test HPV à ADN négatif)
- ➔ Question n°3 : Est-ce que la validité diagnostique d'un test HPV à ARN sur un auto-prélèvement est égale au test HPV à ARN sur un échantillon cervical collecté par un professionnel ?

1.1. Recherche et sélection documentaire, analyse de la qualité méthodologique de la littérature et méta-analyse

1.1.1. Stratégie de recherche

La conduite des recherches documentaires est explicitée dans le Tableau 5 ci-dessous.

⁴ Au sens du décret 2013-413 du 21 mai 2013, JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

Tableau 5. Sources bibliographiques.

Sources interrogées	Pubmed, Medline, Scopus, Embase, Cochrane central database. Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet de sociétés savantes françaises et étrangères ; références des publications identifiées.
Période de recherche	Veille bibliographique : jusqu'à 07/2021.

La sélection bibliographique n'était pas restreinte à une période temporelle particulière ; la dernière recherche bibliographique a été effectuée en juillet 2021.

Les équations de recherche, les mots-clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 2.

1.1.2. Critères de sélection

Les études identifiées par cette recherche documentaire ont été sélectionnées sur les critères suivants, issus des diagrammes PICOTS (un diagramme PICOTS par question d'évaluation) :

Tableau 6. Critères de l'évaluation pour l'étude de la validité diagnostique du test HPV à ARN comparativement à celle du test HPV à ADN : diagramme PICOTS de la question n°1.

Patients	Femme en attente de dépistage du cancer du col utérin, préférentiellement celles entre 30 et 65 ans
Intervention (test index)	Détection de l'ARN de HPV (test HPV à ARN)
Comparateurs* (test comparateur)	Détection de l'ADN de HPV (tests HPV à ADN validés : <i>Hybrid capture-2</i> ou <i>GP5+/6+ PCR-EIA</i>)
Critères de jugement	Sensibilité relative et spécificité relative pour la détection de lésions précancéreuses CIN2+ et CIN3+, d'un test HPV à ARN <i>versus</i> un test HPV à ADN
Délai de suivi	Pas de suivi
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Études de validation répondant au protocole de Meijer <i>et al.</i> (7) – Études de validation suivant un autre protocole (Valgent) – Études de dépistage primaire transversales

*A noter que le test de référence standard est l'histologie (données appariées test HPV index/test HPV comparateur avec comme référence le diagnostic histologique).

Tableau 7. Critères de l'évaluation pour l'étude des performances longitudinales du test HPV à ARN comparativement à celle du test HPV à ADN : diagramme PICOTS de la question n°2.

Patients	Femmes ayant eu un test HPV à ARN négatif dans le cadre d'un dépistage primaire du cancer du col et suivies pour un second dépistage ultérieur
Intervention (test index)	Détection de l'ARN de HPV à <i>baseline</i>
Comparateurs* (test comparateur)	Détection de l'ADN de HPV à <i>baseline</i>
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> – Sensibilité longitudinale de CIN3+ – L'incidence cumulée de CIN3+ au cours du suivi – Le <i>detection rate ratio</i> (DRR) de CIN3+ au cours du suivi, incluant seulement les tests HPV négatifs à <i>baseline</i>

Délai de suivi	Sans restriction
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Études de cohortes de dépistage, préférentiellement celles pour lesquelles les tests index (ARN) et comparateur (ADN) sont réalisés chez les mêmes femmes (données appariées) – Essais contrôlés randomisés comparant des tests de dépistage HPV à ARN et ADN

*A noter que le test de référence standard est l'histologie (données appariées test HPV index/test HPV comparateur avec comme référence le diagnostic histologique).

Tableau 8. Critères de l'évaluation pour l'étude de la validité diagnostique du test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement, comparativement à celle du test HPV à ARN réalisé par un professionnel de santé : diagramme PICOTS de la question n°3.

Patients	Les femmes participant au dépistage du cancer du col de l'utérus, ou les femmes présentant des anomalies cervicales détectées précédemment et sous suivi, se présentant à une clinique de colposcopie
Intervention (test index)	Détection de l'ARN de HPV par auto-prélèvement
Comparateurs* (test comparateur)	Détection de l'ARN de HPV sur prélèvement réalisé par un professionnel de santé
Critères de jugement	Sensibilité relative et spécificité relative pour la détection de lésions précancéreuses CIN2+ et CIN3+, d'un test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement <i>versus</i> un test HPV à ARN réalisé sur prélèvement par professionnel de santé
Délai de suivi	Pas de suivi
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Études de dépistage primaire transversales (chaque femme a un auto-prélèvement puis un prélèvement par un professionnel de santé sur lesquels sont détectés l'ARN de HPV) – Essais contrôlés randomisés (un bras expérimental avec des femmes auto-prélevées et un bras contrôle avec des femmes prélevées par un professionnel de santé)

*A noter que le test de référence standard est l'histologie (données appariées test HPV index/test HPV comparateur avec comme référence le diagnostic histologique).

Cette sélection a d'abord été réalisée sur titre et résumé, puis sur la publication *in extenso*.

Au total, ont été retenues :

- dix références portant sur l'étude de la validité diagnostique du test HPV à ARN comparative-ment à celle du test HPV à ADN (question n°1) ;
- cinq références portant sur l'étude des performances longitudinales du test HPV à ARN comparative-ment à celle du test HPV à ADN (question n°2) ;
- cinq références portant sur l'étude de la validité diagnostique du test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement, comparativement à celle du test HPV à ARN réalisé par un professionnel de santé (question n°3).

Par ailleurs, quatre recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique, évoquant le test HPV à ARN, ont été identifiés après une recherche systématique réalisée pour cette évaluation. Leurs éventuelles préconisations relatives à ce test sont présentées en complément de la littérature scientifique analysée.

1.1.3. Analyse de la qualité méthodologique des études diagnostiques

La qualité des études transversales incluses pour répondre aux questions n°1 et 3 a été évaluée avec l'outil QUADAS 2 (10) (Annexe 3). Cet outil comporte 13 items pour mesurer la qualité méthodologique des études diagnostiques. Les items portent sur la sélection des patients, les tests index et comparateurs, le test de référence et le flux et temporalité de l'étude. Le résultat de cette évaluation figure en Annexe 4.

La qualité des études longitudinales incluses pour la question n°2 a été évaluée avec l'outil ROBINS-I (11) (Annexe 5). Cet outil comporte 7 items pour mesurer la qualité méthodologique des études longitudinales non randomisées. Les items portent sur la sélection des patients, l'intervention réalisée et les biais de classement, le suivi des patients et les données manquantes. Le résultat de cette évaluation figure en Annexe 6.

Les outils QUADAS 2 et ROBINS-I n'ont pas été utilisés dans cette évaluation pour inclure ou exclure des publications ; ils cherchent simplement à mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur laquelle les conclusions se fondent.

1.1.4. Méthode statistique des méta-analyses

Suite à la sélection de la littérature, trois méta-analyses ont été réalisées, une pour chacune des questions de l'évaluation.

1.1.4.1. Question n°1 : performances diagnostiques transversales du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN

Le **vocabulaire** employé pour traiter cette question n°1 est le suivant (voir Partie 3, page 30) :

- test index = le test évalué, c'est-à-dire le test HPV à ARN ;
- test comparateur : le test HPV à ADN ;
- test de référence = celui utilisé pour déterminer l'*outcome* (CIN2+, CIN3+), c'est-à-dire le résultat de l'histologie après colposcopie et biopsies cervicales.

Les **critères de jugement** d'intérêt pour les études diagnostiques transversales sont les suivants :

1) Sensibilité, calculée ainsi :

- numérateur : nombre de tests HPV à ARN positifs ; nombre de tests HPV à ADN positifs ;
- dénominateur : nombre de cas CIN2+ ou CIN3+ détectés à l'inclusion (*baseline*).

La **sensibilité relative** est le rapport sensibilité HPV ARN/sensibilité HPV ADN. Elle s'interprète de la façon suivante : si la sensibilité relative est < 1 , alors le test HPV à ARN est moins sensible que le test HPV à ADN.

2) Spécificité, calculée ainsi :

- numérateur : nombre de tests HPV à ARN négatifs ; nombre de tests HPV à ADN négatifs ;
- dénominateur : nombre de cas CIN2- ou CIN3- détectés à *baseline*.

La **spécificité relative** est le rapport spécificité HPV ARN/spécificité HPV ADN. Elle s'interprète de la façon suivante : si la spécificité relative est < 1 , alors le test HPV à ARN est moins spécifique que le test HPV à ADN.

Le **modèle** utilisé pour la méta-analyse se base sur le nombre de vrais et faux-positifs pour les *outcomes* CIN2+ et CIN3+ en fonction de la variable « type de test HPV » (ARN *versus* ADN). Il a été

implémenté avec la macro *metadta*⁵ du logiciel Stata et tient compte du fait que les données sont appariées. Metadta implémente un modèle linéaire généralisé pour la famille binomiale avec un lien logit, c'est-à-dire une régression logistique pour la méta-analyse des données de précision diagnostique qui modélise les transformations logit de la sensibilité par rapport au taux de faux-positifs (=1 - spécificité). Le modèle tient compte de la corrélation intrinsèque entre sensibilité et spécificité et de la variabilité entre les études. Il nécessite au moins quatre études pour regrouper (*pooler*) les résultats. S'il y avait moins de quatre études, un modèle à effets fixes était exécuté.

Des *forest plots* avec sous-groupes par type de tests ont été réalisés, et ce pour les *outcomes* CIN2+ et CIN3+.

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % des estimateurs (sensibilité et spécificité relative) ont été calculés. Si l'IC à 95 % de l'estimateur exclut la valeur 1, cela signifie que les performances diagnostiques du test HPV à ARN sont significativement différentes de celles du test HPV à ADN.

L'hétérogénéité statistique des études incluses dans la méta-analyse était appréciée avec la statistique I^2 . Pour rappel, une valeur de $I^2 > 50\%$ indique une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse, et fragilise alors les conclusions qui peuvent être tirées.

1.1.4.2. Question n°2 : performances diagnostiques longitudinales du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN

Le **vocabulaire** employé pour traiter cette question n°2 est le suivant (voir Partie 4, page 37) :

- test index = le test évalué, c'est-à-dire le test HPV à ARN ;
- test comparateur : le test HPV à ADN ;
- test de référence = celui utilisé pour déterminer l'*outcome* CIN3+, c'est-à-dire le résultat de l'histologie après colposcopie et biopsies cervicales.

À noter que pour cette question des performances longitudinales des tests HPV, l'*outcome* CIN3+ a été étudié, étant le plus pertinent cliniquement car présentant une probabilité d'évolution vers un cancer invasif plus élevé que CIN2+.

Les **critères de jugement** d'intérêt pour les études diagnostiques longitudinales sont les suivants :

1) Sensibilité longitudinale, calculée ainsi :

- numérateur : nombre de tests HPV à ARN positifs ; nombre de tests HPV à ADN positifs ;
- dénominateur : selon le schéma d'étude (prospectif ou rétrospectif), le dénominateur est le nombre de cas CIN3+ cumulés, détectés à *baseline* et au cours du suivi ; ou le nombre de cas CIN3+ identifiés dans les registres.

La **sensibilité longitudinale relative** est le rapport sensibilité HPV ARN/sensibilité HPV ADN. Elle s'interprète de la façon suivante : si la sensibilité longitudinale relative est < 1 , alors le test HPV à ARN est moins sensible que le test HPV à ADN pour détecter la survenue de lésions précancéreuses au cours du temps.

2) Incidence cumulée :

Il s'agit du nombre de cas cumulés de CIN3+ détectés au cours du suivi dans une population de patientes ayant eu un test HPV négatif à *baseline* (ARN ou ADN).

⁵ Nyaga V, Arbyn M. *metadta*: A Stata command for meta-analysis and meta-regression of diagnostic test accuracy data – a tutorial. Arch Pub Health 2021; accepted for publication (pre-published in <https://www.researchsquare.com/article/rs-721114/v1>).

Plus l'incidence cumulée est faible, plus le test HPV est performant pour réduire la survenue de lésions précancéreuses.

3) *Detection rate ratio* (DRR) :

Le DRR est calculé au cours d'un second dépistage chez une population de femmes ayant eu un test HPV négatif à la *baseline* (ARN ou ADN), tel que :

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

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

Un **modèle** à effet aléatoire a été utilisé pour *pooler* les ratios des deux proportions suivantes (12) :

- la sensibilité longitudinale relative ;
- le *detection rate ratio* (DRR) ;

Il a été implémenté avec la macro *metan* du logiciel Stata (13).

Les taux de détection cumulés et les ratios respectifs (DRR) à différentes périodes de suivi ont été extraits à partir des articles, ou calculés à partir des données reçues des auteurs, ou estimés à partir des courbes de Kaplan Meier numérisées avec l'aide de Digitizelt, un logiciel qui extrait les données des images numérisées en données xy (<https://www.digitizeit.xyz>).

Des *forest plots* ont été réalisés pour l'*outcome* CIN3+ et ce pour une période de suivi de quatre à sept ans, avec des regroupements effectués par durée de suivi (quatre, cinq, six et sept ans).

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % des estimateurs (sensibilité longitudinale relative, DRR) ont été calculés. Si l'IC à 95 % de l'estimateur exclut la valeur 1, cela signifie que les performances diagnostiques du test HPV à ARN sont significativement différentes de celles du test HPV à ADN.

L'hétérogénéité statistique des études incluses dans la méta-analyse était appréciée avec la statistique I^2 . Pour rappel, une valeur de $I^2 > 50\%$ indique une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse, et fragilise alors les conclusions qui peuvent être tirées.

1.1.4.3. Question n°3 : performances diagnostiques transversales du test HPV à ARN réalisé sur APV comparativement à celles du test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien⁶

Le **vocabulaire** employé pour traiter cette question n°3 est le suivant (voir Partie 5, page 46) :

- test index = le test évalué, c'est-à-dire le test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement vaginal ;
- test comparateur : le test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien ;
- test de référence = celui utilisé pour déterminer l'*outcome* CIN2+ ou CIN3+, c'est-à-dire le résultat de l'histologie après colposcopie et biopsies cervicales.

⁶ L'expression « prélèvement clinicien », pour désigner un prélèvement cervical réalisé par un professionnel de santé, sera utilisée dans le rapport pour en faciliter la lecture.

Les **critères de jugement** d'intérêt pour les études diagnostiques répondant à la question n°3 de l'évaluation sont les suivants :

1) Sensibilité, calculée ainsi :

- numérateur : nombre de tests HPV à ARN positifs sur APV ; nombre de tests HPV à ARN positifs sur prélèvement clinicien ;
- dénominateur : nombre de cas de CIN2+ ou CIN3+ détectés à *baseline*.

La **sensibilité relative** est le rapport sensibilité HPV ARN sur APV/sensibilité HPV ARN sur prélèvement clinicien. Elle s'interprète de la façon suivante : si la sensibilité relative est < 1 , alors le test HPV à ARN réalisé sur APV est moins sensible que le test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien.

2) Spécificité, calculée ainsi :

- numérateur : nombre de tests HPV à ARN négatifs sur APV ; nombre de tests HPV à ARN négatifs sur prélèvement clinicien ;
- dénominateur : nombre de cas CIN2- ou CIN3- détecté à *baseline*.

La **spécificité relative** est le rapport spécificité HPV ARN sur APV/spécificité HPV ARN sur prélèvement clinicien. Elle s'interprète de la façon suivante : si la spécificité relative est < 1 , alors le test HPV à ARN réalisé sur APV est moins spécifique que le test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien.

Le **modèle** utilisé pour la méta-analyse se base sur le nombre de vrais et faux-positifs pour les *outcomes* CIN2+ et CIN3+ en fonction de la variable « type de prélèvement » (APV *versus* clinicien). Il a été implémenté avec la macro *metadta*⁷ du logiciel Stata et tient compte du fait que les données sont appariées. Ce modèle est similaire à celui utilisé pour la question 1 et décrit précédemment (page 21).

Les résultats absolus (sensibilités et spécificités absolues) sont présentés sous forme de *forest plots* et courbes ROC ; les résultats relatifs (sensibilités et spécificités relatives) sous forme de *forest plots*, et ce pour les *outcomes* CIN2+ et CIN3+ (lorsque possible, selon les données des études incluses).

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % des estimateurs (sensibilité et spécificité relative) ont été calculés. Si l'IC à 95 % de l'estimateur comprend la valeur 1, cela signifie que les performances diagnostiques du test HPV à ARN sont comparables à celles du test HPV à ADN.

L'hétérogénéité statistique des études incluses dans la méta-analyse était appréciée avec la statistique I^2 . Pour rappel, une valeur de $I^2 > 50\%$ indique une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse, et fragilise alors les conclusions qui peuvent être tirées.

1.2. Recueil de la position d'experts individuels (groupe de travail)

1.2.1. Constitution du groupe

Les disciplines suivantes ont été sollicitées *via* leurs organismes professionnels, pour indiquer des noms de professionnels de leur spécialité, susceptibles de participer comme expert individuel, au groupe de travail : biologie médicale, anatomo-cytopathologie, gynécologie, sages-femmes, médecine générale. Le Tableau 9 ci-dessous présente les organismes professionnels sollicités pour constituer le groupe de travail, le nombre de participants qui était souhaité lors du démarrage de cette évaluation,

⁷ Nyaga V, Arbyn M. *metadta: A Stata command for meta-analysis and meta-regression of diagnostic test accuracy data – a tutorial*. Arch Pub Health 2021; accepted for publication (pre-published in <https://www.researchsquare.com/article/rs-721114/v1>).

ainsi que les associations de patientes et d'usagers sollicitées pour que des patientes et usagers participent à ce groupe.

Tableau 9. Composition souhaitée du groupe de travail - Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patientes sollicités.

Disciplines	Effectifs	CNP et associations de patientes	Dates de sollicitation(s)
Biologistes médicaux	2	Conseil national professionnel de biologie médicale Société française de microbiologie	07/06/2021 Réponse le 18/06/2021 et le 11/06/2021
Anatomo-cytopathologistes	2	Conseil national professionnel des pathologistes Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale	07/06/2021 Réponse le 23/06/2021 et le 22/06/2021
Gynécologues	2	Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale	07/06/2021 Relance le 22/06/2021 Pas de réponse
Sages-femmes	1	Conseil national professionnel des sages-femmes	07/06/2021 Réponse le 21/06/2021
Médecins généralistes	1	Collège de médecine générale	07/06/2021 Relance le 22/06/2021 Réponse le 22/06/2021
Patients	1	France assos santé, 1 000 femmes 1 000 vies, Imagyn, Ligue contre le cancer, Mouvement Français pour le planning familial	08/06/2021 Pas de réponse

Parallèlement, un appel public à candidatures d'experts a été effectué sur le site de la HAS le 08 juin 2021 et prolongé jusqu'au 15 juin 2021. Une seule candidature a été reçue *via* cet appel à candidatures, celle d'un biologiste médical, le 15 juin 2021.

1.2.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)

Chaque membre pressenti pour participer au groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts (DPI) qui a été examinée par la HAS selon la charte de déontologie de la HAS⁸. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site www.dpi.sante.gouv.fr ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport.

Le Comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI) a été consulté le 02 août 2021.

1.2.3. Composition

Les experts retenus pour participer au groupe de travail ont été les suivants :

- Dr Pierre Alemany, anatomo-pathologiste, Cabinet Ouest Pathologie, Brest (29) ;
- Dr Béatrix Cochand-Priollet, anatomo-pathologiste, Hôpital Cochin, Paris (75) ;
- Dr Jean-François Perotto, biologiste médical, LBMMS BIOLYSS, Bellac (87) ;

⁸ https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

- Dr Hélène Piclet, gynécologue, Aubagne (13) ;
- Estelle Poignet, sage-femme, maison médicale, Rosières en Santerre (80) ;
- Dr Jacques Rimailho, gynécologue, Hôpital de Rangueil, Toulouse (31) ;
- Pr Yannick Ruelle, médecin généraliste, Centre municipal de santé universitaire Sainte-Marguerite, Pantin (93) ;
- Dr David Veyer, virologue, Hôpital Européen George Pompidou, Paris (75).

1.2.4. Recueil de la position argumentée des experts

Le groupe de travail s'est réuni le 28 septembre 2021. La liste de questions devant être abordées durant la réunion, avait été adressée aux experts 21 jours avant cette réunion avec une version provisoire du rapport d'évaluation. Le questionnaire envoyé est présenté en Annexe 7. Il s'agissait de questions destinées à recueillir la position individuelle des membres du groupe sur le champ de l'évaluation, fondée sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques. La synthèse des réponses constituant la trame de la discussion a été présentée lors de la réunion.

Le compte-rendu de cette réunion, relu et validé par l'ensemble des membres du GT entre le 4 octobre 2021 et le 11 octobre 2021, figure dans l'Annexe 8, et une synthèse de CR réalisée par la HAS figure dans le chapitre 6 de ce rapport.

Mme PICLET n'a pas pu participer à la réunion mais le rapport et le questionnaire lui avaient été envoyés avant la réunion, ainsi que le compte-rendu de cette réunion qui reflétait sa position et sur lequel elle n'a pas fait de commentaire.

1.3. Recueil du point de vue des parties prenantes

1.3.1. Organismes professionnels, associations de patientes et usagers, et institutions consultés

Le point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patientes concernés par le sujet a été recueilli, en tant que partie prenante. Ont ainsi été sollicités :

- pour ce qui est des organismes professionnels : le Conseil national professionnel (CNP) de biologie médicale, la Société française de microbiologie, le CNP des pathologistes, la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, le CNP des sages-femmes, et le Collège de la médecine générale ;
- pour ce qui est des associations de patientes : France assos santé, 1 000 femmes 1 000 vies, IMAGYN, la Ligue contre le cancer et le Planning familial ;
- pour ce qui est des institutions : la DGS, l'INCa, le CNRP, l'ANSP, la CNAM, l'ARC et l'ANSM.

De plus, le Comité français d'accréditation (COFRAC), en charge de l'accréditation des laboratoires de biologie médicale, a aussi été interrogé en ce qui concerne l'intégration d'un contrôle cellulaire interne dans leur référentiel d'accréditation, suite à une suggestion des experts du groupe de travail.

1.3.2. Modalités de consultation

Ces différents organismes professionnels, associations de patientes et usagers et institutions, ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5), dans le cas présent, comme groupe concerné par la réalisation ou la prescription de la détection de ARN de HPV dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette

sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁹.

En pratique, les présidents des organismes et associations, ainsi que les dirigeants des institutions, ont été sollicités afin que les groupes qu'ils représentent expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique, la position argumentée des experts individuels du groupe de travail, et les conclusions qui en étaient issues.

Les questions à destination des professionnels et des institutions portaient sur le caractère complet du rapport, la pertinence de l'analyse, la cohérence entre la conclusion et les données recueillies, les conséquences de la conclusion provisoire proposée, ainsi que sur la lisibilité du rapport. Les questions à destination des associations de patientes portaient sur le caractère complet du rapport, la conclusion proposée et la lisibilité du rapport.

Cette sollicitation a été envoyée le 15 octobre 2021. Les organismes professionnels, associations de patientes et institutions ont répondu entre le 25 octobre et le 10 novembre 2021.

Les associations France assos santé, Ligue contre le cancer et Planning familial n'ont pas fait de commentaires.

Les réponses sont présentées *in extenso* en Annexe 9 et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans le Chapitre 7 du présent rapport.

⁹ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

2. Recommandations européennes et internationales

Ce chapitre présente les éventuelles préconisations concernant le test HPV à ARN, contenues dans les recommandations de bonne pratique (RBP) de sociétés savantes étrangères, ainsi que dans les rapports d'évaluation d'agences d'évaluation de technologies de santé identifiés par une recherche systématique de la littérature. À noter que les membres du GT n'ont pas connaissance de recommandations additionnelles sur le test HPV à ARN au niveau européen ou international.

Recommandations européennes et travaux européens en cours

NHS: dépistage primaire du cancer du col au Royaume-Uni (2021) (14)

Le NHS¹⁰ communique sur son site Internet la liste des tests HPV autorisés en son sein, et classe le test *APTIMA* comme acceptable pour le dépistage du cancer du col utérin au même titre que les tests HPV à ADN.

Recommandations internationales et travaux internationaux en cours

Au niveau international, le niveau de précision des recommandations disponibles est hétérogène : certaines font la distinction entre les types de tests HPV, à ADN et à ARN, et d'autres considèrent le « test HPV » comme une seule entité.

International Agency for Research on Cancer (IARC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin (2021) (15, 16)

L'IARC travaille actuellement sur un *Handbook* « *Cervical cancer screening* » dont la publication est prévue en fin d'année 2021. La méthode appliquée par l'IARC consiste en une revue systématique de la littérature et analyse individuelle des études sélectionnées (il n'y a pas de méta-analyse prévue). Afin d'être cohérent avec ces travaux en cours et dans une logique de collaboration, la HAS a pu avoir accès aux conclusions des travaux de l'IARC avant leur publication officielle¹¹ :

- sur la base des données transversales disponibles (11 études), l'IARC conclut en une plus grande spécificité du test HPV à ARN pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+ comparée à celle du test à ADN, au prix d'une légère baisse de sensibilité ;
- l'IARC indique que les données longitudinales, en population de dépistage, avec un suivi de plus de quatre ans demeurent limitées ;
- enfin, l'analyse des trois études incluses sur la question des APV indique une baisse significative de sensibilité et une spécificité conservée lorsque le test HPV à ARN est réalisé sur APV comparé au test réalisé sur prélèvement clinicien.

Ainsi, l'IARC se positionne en faveur de la détection de l'ADN de HPV en première intention pour le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans.

Par ailleurs, l'IARC a récemment publié un article scientifique dans le *New England Journal of Medicine* en amont de la publication du *Handbook*. Les résultats qui y sont présentés portent essentiellement sur le test HPV à ADN (16).

¹⁰ Le NHS, *National Health Service*, est le système de la santé publique du Royaume-Uni.

¹¹ *IARC Handbooks of Cancer Prevention – Volume 18. Cervical Cancer Screening. Summary and Evaluation: HPV RNA testing.*

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis à jour ses recommandations pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses du col utérin, en se basant notamment sur les travaux en cours de l'IARC (15). **Le test de dépistage recommandé en première intention chez les femmes de plus de 30 ans par l'OMS est ainsi le test HPV à ADN, à utiliser avec ou sans triage, et à renouveler tous les cinq à dix ans si négatif.** Les tests de triage recommandés sont le génotypage partiel, la colposcopie, l'inspection visuelle avec acide acétique (*VIA-Visual Inspection with acetic Acid*) ou la cytologie. En l'absence de triage, le traitement doit être réalisé directement après un test HPV à ADN positif.

Par ailleurs, l'OMS considère que **la détection de l'ARN de HPV sera une technique à prendre en considération dans une prochaine version de ses recommandations** : les preuves de la sensibilité et de la spécificité de ce test, et de l'impact de son utilisation sur les résultats des programmes de dépistage s'accroissent, mais des synthèses de ces preuves sont nécessaires.

Il est à noter qu'une étude publiée en 2021 (Strang *et al.*, 2021) et incluse dans la présente évaluation (voir ci-dessous) présentant des données à dix ans, n'était pas disponible lorsque l'OMS a émis ces recommandations.

American Cancer Society (ACS) : recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes à risque moyen (2020) (17)

L'ACS a mis à jour ses recommandations sur les stratégies de dépistage du cancer du col utérin. Elle se base sur une revue systématique publiée en 2018 et réalisée sur la période 2011-2018, et sur une étude de simulation de 2018. Les interventions considérées dans la revue systématique étaient les tests HPV-HR validés par la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) soit : les tests HPV à ADN *Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test*, *Cobas HPV Test*, *Cervista HPV 16/18*, *Cervista HR HPV* ; et le test HPV à ARN *APTIMA HPV Assay*.

L'ACS recommande un dépistage à partir de 25 ans, tous les cinq ans, jusqu'à 65 ans, avec de préférence un test HPV-HR ; si le test HPV-HR n'est pas disponible, alors les personnes âgées de 25 à 65 ans doivent être dépistées avec *cotesting* (test HPV en combinaison avec la cytologie) tous les cinq ans ou cytologie seule tous les trois ans (*strong recommendation*). L'ACS précise que les tests HPV sont plus spécifiques que la cytologie et présentent une meilleure valeur prédictive négative.

Cette recommandation nord-américaine ne fait pas de distinction entre les types de tests HPV, à ADN *versus* à ARN dans ses conclusions.

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) : recommandations sur la gestion des tests de dépistage anormaux du cancer du col utérin (2020) (18)

L'ASCCP indique dans ses recommandations de 2020, que seuls les tests HPV à ADN et à ARN validés par la FDA pour le dépistage primaire du cancer du col utérin, doivent être utilisés ; les tests non validés pouvant eux être utilisés en *cotesting* avec la cytologie en attendant des données scientifiques probantes sur leur efficacité et tolérance. Le dépistage primaire est ainsi recommandé à partir de 25 ans, tous les cinq ans, avec de préférence un test HPV-HR car plus sensible que l'examen cytologique. Ces recommandations ont été élaborées *via* des groupes de travail réunissant différentes organisations professionnelles.

Les recommandations formulées par l'ASCCP considèrent le test HPV comme une seule entité, sans faire la distinction entre la détection de l'ADN de HPV et la détection de l'ARN de HPV.

Au total, la synthèse qui peut être tirée de l'analyse de ces recommandations et travaux en cours quant au test HPV à ARN est la suivante :

Au niveau international, quand les recommandations font la distinction entre les types de tests HPV, à ADN et à ARN, comme celles de l'OMS et de l'IARC fondées uniquement sur une revue systématique (pas de méta-analyse) : elles préconisent actuellement l'utilisation du test HPV à ADN pour le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans. Elles estiment cependant que les données scientifiques sur les performances diagnostiques longitudinales du test HPV à ARN s'accumulent et que la détection de l'ARN de HPV sera une technique à prendre en considération dans une prochaine version de leurs recommandations.

3. Résultats de l'évaluation : validité diagnostique de la détection d'ARN de HPV comparativement à celle de la détection d'ADN de HPV (question n°1)

Ce chapitre du rapport porte sur l'évaluation des performances diagnostiques transversales du test HPV à ARN (*i.e.* à un instant t).

3.1. Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse

Suite à la recherche bibliographique et sélection de la littérature, il a été identifié dix études diagnostiques comparant un test détectant l'ARN de HPV à un test détectant l'ADN de HPV (19-28). Une méta-analyse des résultats de ces études a été réalisée (et publiée) en mai 2021, permettant ainsi de répondre à la question des performances diagnostiques du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN (29).

Les schémas des études incluses étaient les suivants : études suivant le protocole de Meijer *et al.* (n=1 étude), études de dépistage primaire (n=9 études).

La détection de l'ARN était faite majoritairement par le test *APTIMA*, un test d'amplification d'acide nucléique multiplex *in vitro* ciblant l'ARNm codant pour les protéines oncogènes E6/E7. Ce test à ARN permet de détecter 14 types de HPV à haut risque. Trois autres types de tests HPV à ARN sont utilisés dans la littérature sélectionnée pour la méta-analyse : *OncoTect*, *Prepect Proofer*. Le Tableau 10a détaille les caractéristiques de ces tests HPV à ARN.

Pour rappel, les tests à ADN définis dans nos critères d'inclusions étaient *Hybrid Capture 2 (HC2)* ou *GP5+/6+ EIA* (Tableau 10b).

Tableau 10a. Caractéristiques des tests HPV index évalués pour leurs performances cliniques transversales.

Tests HPV à ARN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
HPV OncoTect 3Dx	Hybridation/cytométrie de flux	E6/E7	Non spécifié	Non	Oui
APTIMA	<i>Transcription-mediated amplification (TMA)</i>	E6/E7	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Non	Non
Prepect HPV Proofer	<i>Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)</i>	E6/E7	5 types (16, 18, 31, 33, 45)	Oui	Oui

Tableau 10b. Caractéristiques des tests HPV comparateurs.

Tests HPV à ADN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
Hybrid Capture 2 (HC2)	Amplification de signal	Non définis	13 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	Non (13 HPV-HR en agrégation)	Non
GP5+/6+ PCR-EIA	<i>Polymerase chain reaction</i> (PCR)	L1	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Non (14 HPV-HR en agrégation)	Non

Le Tableau 11 ci-dessous résume les caractéristiques des dix études transversales incluses pour évaluer la validité diagnostique de la détection de l'ARN de HPV comparativement à celle de l'ADN de HPV.

La qualité méthodologique des neuf études de dépistage primaire a été appréciée avec la grille d'analyse QUADAS 2 en évaluant 13 critères (Annexe 4) (10, 29). Cette analyse indique que pour trois des neuf études, les patientes incluses n'étaient pas complètement représentatives d'une population de dépistage primaire ; pour trois des neuf études également, les résultats histologiques (test de référence) n'étaient pas recueillis en aveugle du résultat des tests HPV ; pour trois études, les résultats non interprétables des tests HPV ou de l'histologie n'étaient pas présentés. Aucune des études n'avait un jugement de bonne qualité pour les 13 critères analysés. Au total, trois études peuvent être considérées de bonne qualité avec 12 des 13 items QUADAS satisfaisants (20, 21, 25), trois études peuvent être considérées de qualité moyenne (19, 23, 26), les trois autres avec plus de deux items jugés insatisfaisants étant de qualité médiocre (22, 27, 28).

La qualité méthodologique de l'étude de Heiderman *et al.* est garantie par design, étant donné qu'elle suit le protocole de Meijer *et al.*, et n'a donc pas été analysée avec la grille QUADAS 2 (24).

En considérant les résultats individuels des études transversales identifiées, le test HPV ARN *APTIMA* semblait avoir des performances diagnostiques satisfaisantes pour détecter les lésions précancéreuses CIN2+ (19-21, 23, 24, 26-28).

Le test HPV ARN *Prectect Proofer* était étudié par Hovland *et al.* dans leur étude de 2010 ; les auteurs concluaient à une sensibilité inférieure de ce test comparé au test ADN *GP5+/6+ EIA* (environ - 22 %), bien qu'un gain en spécificité soit observé (environ + 12 %) pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+ (25). Ces différences de performances peuvent être expliquées par le nombre limité de types de HPV détectés par ce test.

L'étude de Coquillard *et al.* évaluait le test HPV ARN *OncoTect* (22). Cette étude était de mauvaise qualité, en particulier la population d'étude n'était pas correctement décrite, ce qui ne permettait pas d'en tirer des conclusions robustes.

Tableau 11. Caractéristiques des études transversales incluses pour la validité diagnostique de la détection de ARN de HPV.

Études (pays)	Design d'étude Population d'étude	Test index (Milieux de transport)	Test comparateur (Milieux de transport)	Age moyen (étendue)	Gold standard	Outcome	Effectifs
Hovland <i>et al.</i>, 2010 (25) (Congo)	Étude transversale. Population de dépistage (femmes à haut risque en attente d'une consultation gynécologique pour colposcopie).	<i>Prectect HPV Proofer (PreservCyt)</i>	<i>GP5+/6+ EIA (PreservCyt)</i>	37 ans (25-60 ans)	Toutes les femmes avaient une colposcopie avec confirmation histologique.	CIN2+	N=267 dont 16 CIN2+
Wu <i>et al.</i>, 2010 (19) (Chine)	Étude transversale. Population de dépistage (femmes peu suivies médicalement).	<i>APTIMA (PreservCyt)</i>	<i>HC2 (PreservCyt)</i>	35 ans (25-59 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=2 095 dont 27 CIN2+ et 15 CIN3+
Monsonogo <i>et al.</i>, 2011 (20) (France)	Étude transversale. Population de dépistage (femmes avec suivi gynécologique annuel).	<i>APTIMA (PreservCyt)</i>	<i>HC2 (PreservCyt)</i>	(20-65 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=4 429 dont 74 CIN2, 22 CIN3 <i>in situ</i> et 3 cancers invasifs
Ratman <i>et al.</i>, 2011 (28) (Canada)	Étude transversale. Population de dépistage (échantillon 1 de femmes en attente de colposcopie après cytologie anormale + échantillon 2 dépistage primaire).	<i>APTIMA (PreservCyt)</i>	<i>HC2 (PreservCyt)</i>	Échantillon 1 31 ans (15-80 ans) Échantillon 2 36 ans (16-81 ans)	Toutes les femmes avaient une colposcopie, puis une biopsie si jugée nécessaire.	CIN2+ CIN3+	Échantillon 1 cytologie anormale : N=1 418 dont 401 CIN2+ et 281 CIN3+ Échantillon 2 dépistage primaire : N=1 373 dont 7 CIN2+
Coquillard <i>et al.</i>, 2011 (22)	Étude de dépistage.	<i>OncoTect (PreservCyt, SurePath)</i>	<i>HC2 (PreservCyt, SurePath)</i>	Non précisé	Incertain	CIN2+	N=2 049 échantillons dont 73 CIN2+

Tableau 11. Caractéristiques des études transversales incluses pour la validité diagnostique de la détection de ARN de HPV (suite).

Études (pays)	Design d'étude Population d'étude	Test index (Milieux de transport)	Test comparateur (Milieux de transport)	Age moyen (étendue)	Gold standard	Outcome	Effectifs
Heideman <i>et al.</i>, 2013 (24) (Pays-Bas)	Étude de validation suivant le protocole de Meijer.	<i>APTIMA</i> (<i>PreservCyt</i>)	<i>HC2</i> (<i>PreservCyt</i>)	(29-60 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	Cas : 32 CIN2+, 33 CIN3+. Contrôles : 843 prélèvements de femmes sans CIN2+.
Cuzick <i>et al.</i>, 2013 (23) (Royaume Uni)	Étude transversale. Population de dépistage.	<i>APTIMA</i> <i>Pretest HPV</i> <i>Proofer</i> (<i>PreservCyt</i>)	<i>HC2</i> <i>COBAS 4800</i> (<i>PreservCyt</i>)	(20-66 ans)	Une cytologie anormale déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=5 747 dont 21 CIN2+, 19 CIN3+
Nieves <i>et al.</i>, 2013 (27) (Mexique)	Étude transversale. Population de dépistage.	<i>APTIMA</i> (<i>PreservCyt</i>)	<i>HC2</i> (<i>PreservCyt</i>)	(30-50 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ suivi d'une inspection visuelle par acide acétique+ déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=2 049 dont 16 CIN3+ et 41 CIN2+
Iftner <i>et al.</i>, 2015 (26) (Allemagne)	Étude transversale. Population de dépistage.	<i>APTIMA</i> (<i>PreservCyt</i>)	<i>HC2</i> (<i>PreservCyt</i>)	(30-60 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique (la colposcopie était également proposée à un échantillon aléatoire de 5 % des femmes triples négatives).	CIN2+ CIN3+	N=9 451 dont 47 CIN2+ et 43 CIN3+
Cook <i>et al.</i>, 2017 (21) (Canada)	Étude de dépistage. Bras expérimental de l'essai contrôlé randomisé FOCAL.	<i>APTIMA</i> (<i>PreservCyt</i>)	<i>HC2</i> (<i>PreservCyt</i>)	(25-65 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=3 473 dont 50 CIN2+ et 18 CIN3+

3.1.1. Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN et de celui fondé sur le test HPV à ADN

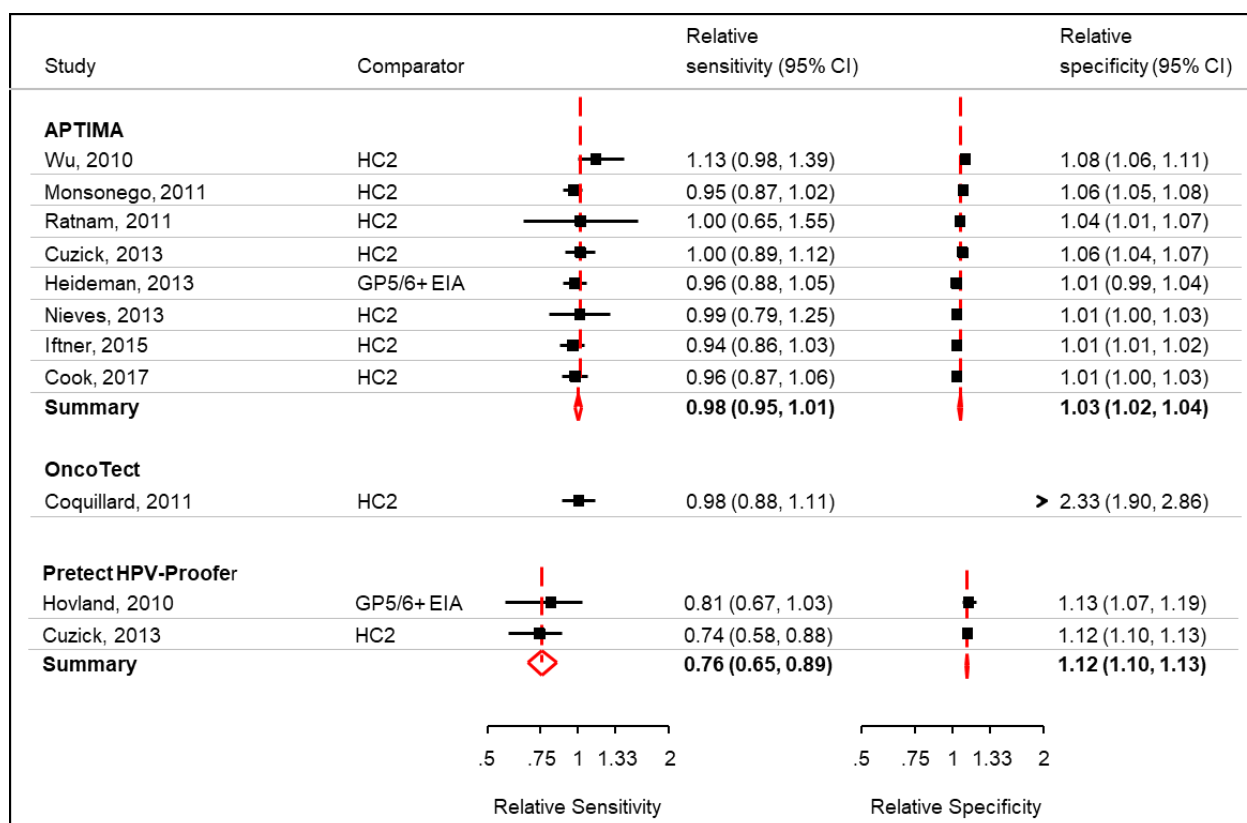
La méta-analyse réalisée a permis d'estimer la sensibilité relative et la spécificité relative globales du test HPV à ARN *versus* test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+ et CIN3+ (29).

Pour rappel, le paragraphe 1.1.4 de ce rapport détaille la méthode statistique utilisée pour l'analyse des études transversales (voir page 20).

Sensibilité relative et spécificité relative du test HPV à ARN *versus* test HPV à ADN, pour la détection de lésions précancéreuses CIN2+

Des analyses *poolées* par sous-groupe de tests HPV à ARN sont présentées en Figure 2 (29).

Figure 2. Sensibilité et spécificité relative du test HPV à ARN (test index) *versus* test HPV à ADN (test comparateur), IC95 %, *outcome* CIN2+.



L'analyse *poolée* des **sensibilités relatives** calculées à partir des huit études portant sur le test HPV à ARN *APTIMA* pour l'*outcome* CIN2+, donne une sensibilité relative globale de 0,98 (IC95 % 0,95-1,01). Ainsi, la sensibilité du test *APTIMA* est similaire à celle du test HPV à ADN comparateur pour l'*outcome* CIN2+. L'intervalle de confiance de la sensibilité relative globale comprend la valeur 1, ce qui indique que le test HPV à ARN *APTIMA* présente une sensibilité non-significativement différente de celle d'un test HPV à ADN de référence, pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+.

Pour le test *Pretest Proofer*, l'analyse *poolée* des **sensibilités relatives** indique que la sensibilité de ce test pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+ est inférieure à celle d'un test HPV à ADN.

Une seule étude portait sur le test *OncoTect*, et cette étude était de mauvaise qualité, ce qui est insuffisant pour en tirer des conclusions robustes.

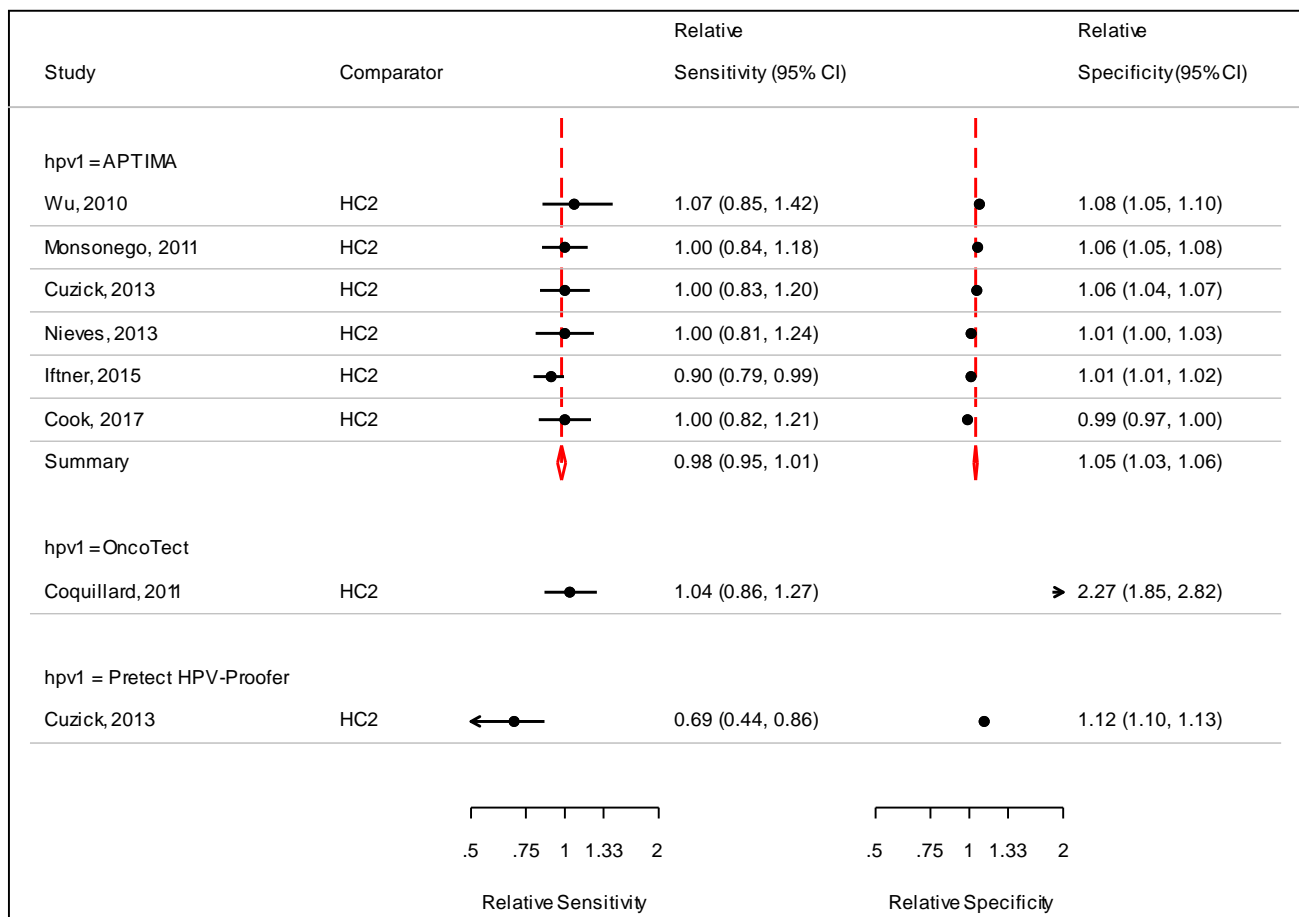
L'analyse *poolée* des **spécificités relatives** calculées à partir de huit études portant sur le test HPV à ARN *APTIMA* pour l'*outcome* CIN2+, donne une spécificité relative globale de 1,03 (IC95 % 1,02-1,04). Ainsi, le test HPV à ARN *APTIMA* présente une spécificité légèrement supérieure à celle d'un test HPV à ADN de référence pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+.

À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité entre les résultats des études incluses pour l'analyse de la sensibilité relative ($I^2=0\%$) ; les conclusions tirées à partir de ces résultats sont donc robustes. Pour la spécificité relative, était détectée une hétérogénéité significative ($I^2>50\%$), malgré la conclusion constante que la spécificité du test HPV à ARN était supérieure à celle du test HPV à ADN.

Sensibilité relative et spécificité relative d'un test HPV à ARN versus un test HPV à ADN, pour la détection de lésions précancéreuses CIN3 +

Des analyses *poolées* par sous-groupe de tests HPV à ARN sont présentées en Figure 3 (29).

Figure 3. Sensibilité et spécificité relative du test HPV à ARN (test index) versus test HPV à ADN (test comparateur), IC95 %, *outcome* CIN3+.



L'analyse *poolée* des **sensibilités relatives** calculées pour les six études portant sur le test HPV à ARN *APTIMA* pour l'*outcome* CIN3+, donne une sensibilité relative globale de 0,98 (IC95 % 0,95-1,01). Ainsi, la sensibilité du test *APTIMA* est similaire à celle du test HPV à ADN comparateur pour l'*outcome* CIN3+. L'intervalle de confiance de la sensibilité relative globale comprend la valeur 1, ce qui indique que le test HPV à ARN *APTIMA* présente une sensibilité non-significativement différente de celle d'un test HPV à ADN de référence, pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+.

L'analyse *poolée* des **spécificités relatives** calculées pour les six études portant sur le test HPV à ARN *APTIMA* pour l'*outcome* CIN3+, donne une spécificité relative globale de 1,05 (IC95 % 1,03-1,06). Ainsi, le test HPV à ARN *APTIMA* présente une spécificité supérieure à celle d'un test HPV à ADN de référence, pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+.

À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité entre les résultats des études incluses pour l'analyse de la sensibilité relative ($I^2=0\%$) ; les conclusions tirées à partir de ces résultats sont donc robustes. Pour la spécificité relative, était détectée une hétérogénéité significative ($I^2>50\%$), malgré l'observation constante que la spécificité du test HPV à ARN était supérieure à celle du test HPV à ADN.

Au total, en ce qui concerne les performances diagnostiques transversales de la détection de l'ARN de HPV,

La méta-analyse réalisée indique que la sensibilité du test HPV à ARN est non différente de celle du test HPV à ADN en dépistage primaire pour détecter les lésions CIN2+ et CIN 3+ chez les femmes de plus de 30 ans, et ce sur des résultats robustes.

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

4. Résultats de l'évaluation : performances diagnostiques longitudinales de la détection d'ARN de HPV comparativement à celles de la détection d'ADN de HPV (question n°2)

Ce chapitre du rapport porte sur les performances diagnostiques longitudinales du test HPV à ARN, selon la durée de suivi.

4.1. Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse

Suite à la recherche bibliographique et sélection de la littérature, il a été identifié cinq études diagnostiques longitudinales comparant un test détectant l'ARN de HPV à un test détectant l'ADN de HPV (30-34). Une méta-analyse des résultats de ces études a été réalisée, permettant ainsi de répondre à la question des performances diagnostiques longitudinales du test HPV à ARN comparativement à celles du test HPV à ADN.

Les schémas des études incluses dans la méta-analyse étaient les suivants : cohortes prospectives avec tests appariés (n=3 études), cohorte prospective avec tests non appariés (n=1 étude), cohorte rétrospective (n=1 étude). Pour rappel, les tests sont dits appariés lorsqu'ils sont réalisés chez les mêmes patientes (*i.e.*, chaque patiente bénéficie d'un test HPV à ARN et d'un test HPV à ADN).

La détection de l'ARN de HPV était faite par le test *APTIMA* dans les cinq études (Tableau 12a). La détection de l'ADN de HPV était faite avec le test *Hybrid Capture 2 (HC2)* excepté pour l'étude de Forslund *et al.* qui avait pour test comparateur le test *COBAS 4800* (Tableau 12b).

Tableau 12a. Caractéristiques des tests HPV index évalués pour les performances cliniques transversales.

Tests HPV à ARN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
APTIMA	<i>Transcription-mediated amplification (TMA)</i>	E6/E7	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Non	Non

Tableau 12b. Caractéristiques des tests HPV comparateurs.

Tests HPV à ADN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
Hybrid Capture 2 (HC2)	Amplification de signal	Non définis	13 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	Non (13 HPV-HR en agrégation)	Non
Cobas 4800	<i>Polymerase chain reaction (PCR)</i>	L1	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Oui, 16, 18 et 12 autres types	Oui

À noter que l'étude de Reid *et al.* n'a pas été incluse dans la méta-analyse, car la population d'étude était sélectionnée sur le résultat de la cytologie : n'étaient incluses que les femmes avec un résultat de cytologie négatif, et ne correspondait donc pas aux critères d'inclusion définis, à savoir une population de dépistage (8).

Le Tableau 13 ci-dessous résume les caractéristiques des cinq études incluses pour évaluer la validité diagnostique de la détection de l'ARN de HPV au cours du temps comparativement à celle de l'ADN de HPV.

La qualité méthodologique des études longitudinales a été appréciée avec la grille d'analyse ROBINS-I (11), en évaluant sept critères (Annexe 6). Cette analyse indique que pour une étude, les patientes n'avaient pas les deux tests HPV (test index et test comparateur) (33), que le risque de biais de classification était faible pour toutes les études, et que pour trois études, le suivi était de mauvaise qualité avec des données manquantes importantes quant au recueil de l'*outcome*, sans discussion par les auteurs de l'impact sur les résultats (30, 32, 33). L'hypothèse que cette perte de vue soit associée à la probabilité d'être faux-négatif pour le test HPV à ADN *versus* ARN, peut cependant plausiblement être acceptée comme minimale. Enfin, un recueil différencié de l'*outcome* en fonction du groupe d'intervention et un report sélectif des résultats est probable pour deux études (31, 32). Au total, deux études peuvent être considérées de qualité moyenne avec 5 des 7 critères ROBINS-I satisfaisants (*i.e.* à faible risque de biais) (30, 34), les trois autres études étant de qualité médiocre dont deux à fort risque de biais (31, 33).

L'étude de **Cook *et al.*** portait sur le bras expérimental de l'essai HPV FOCAL (21, 30). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité du dépistage chez les femmes âgées de 25 à 65 ans avec dépistage par test HPV ADN (*HC2*) et triage cytologique en milieu liquide (LBC) de tous les tests HPV à ADN positifs, *versus* dépistage LBC avec triage par test HPV à ADN des femmes ayant un résultat cytologique de type ASC-US (soit 3 475 patientes incluses). Les tests HPV à ADN et ARN étaient comparés à *baseline*, puis une actualisation des données à 48 mois de suivi permettait de comparer les performances diagnostiques longitudinales des tests HPV ADN et ARN dans le bras expérimental de l'essai FOCAL, pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+. Les femmes avec une histologie < CIN2, quel que soit le résultat des tests HPV, sont revues à 48 mois pour être dépistées avec les tests HPV (ADN et ARN) et LBC. À 48 mois, 4,8 % et 5,2 % des femmes avaient respectivement un test HPV ARN positif et un test HPV ADN positif, et les taux de détection des lésions CIN2+ et CIN3+ étaient similaires (respectivement 85,0 % et 87,5 %). Concernant les incidences cumulées pour CIN2+ : parmi les 3 226 femmes avec un test HPV à ARN négatif à l'inclusion, 12/2 858 (0,4 %) avaient un CIN2+ ; et parmi les 3 184 femmes avec un test HPV à ADN négatif à l'inclusion, 13/2 821 (0,5 %) avaient un CIN2+. À noter que dans cette étude, le test HPV à ADN déterminait le suivi, ce qui peut être à l'origine de déviation de protocole impactant la qualité des résultats fournis par les auteurs.

L'étude de **Strang *et al.*** est une actualisation des données de l'essai FOCAL avec dix ans de suivi (34). Le test index était *APTIMA* et les tests HPV à ADN comparateurs étaient *HC2* et *COBAS 4800*. Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclenchait une confirmation histologique. Les auteurs ont utilisé un modèle de Cox afin d'estimer le rapport de risque reflétant le risque cumulé de CIN3+ sur dix ans après un test de référence négatif (*APTIMA* - vs. *HC2* -), soit un HR=0,94 (IC95 % 0,79-1,13), p=0,52. Les résultats étaient similaires lorsqu'*APTIMA* était comparé au test HPV à ADN *COBAS 4800*. Ainsi, ces résultats à dix ans indiquent que le risque à long terme de lésions précancéreuses CIN3+ n'est pas différent selon le type de test HPV réalisé, ARN ou ADN.

Il est à noter que les données à dix ans de l'essai FOCAL (Strang *et al.* 2021) n'étaient pas disponibles lorsque l'OMS a émis ses dernières recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin.

L'étude d'**Iftner et al.** porte sur l'essai GAST, cohorte de 9 451 femmes âgées de 30 à 60 ans participant au dépistage organisé du cancer du col dans trois centres allemands en 2015 (26, 32). Les femmes triples négatives à *baseline* (cytologie, test HPV ARN et test HPV ADN) étaient invitées à un second dépistage en 2019, avec 3 295 femmes (82,4 %) atteignant la fin du suivi. Un total de 140 femmes (4,6 %) avaient au moins un test positif au cours du suivi, conduisant à une colposcopie pour 115 d'entre elles (82 %). Les incidences cumulées à six ans de CIN2+ pour les femmes avec test HPV ARN négatif à *baseline* et test HPV ADN négatif à *baseline* étaient respectivement les suivantes : 0,62 % (IC95 % 0,24-1,59) et 0,47 % (IC95 % 0,27-0,81) ; et pour CIN3+ : 0,31 % (IC95 % 0,17-0,57) et 0,22 % (IC95 % 0,10-0,49). Parmi les femmes négatives à *baseline* pour les deux tests HPV (ARN et ADN), l'incidence cumulée de CIN3+ était de 0,17 % (IC95 % 0,04-0,75). La sensibilité relative du test HPV à ARN *versus* ADN donnée par les auteurs était de 0,93 pour CIN2+ et de 0,94 pour CIN3+. À noter que ce dépistage opportuniste, avec un suivi des femmes triples négatives à *baseline* (cytologie, test HPV ARN et test HPV ADN), est susceptible d'impacter la qualité des résultats fournis par les auteurs.

L'étude rétrospective de **Forslund et al.** reliait un registre de cancer aux échantillons de femmes prélevées dans le cadre du dépistage organisé et conservés dans une biobanque (31). Ainsi, 95 023 femmes avec échantillons cervicaux disponibles congelés collectés entre 2007 et 2012 étaient reliées au registre de cancer du col utérin. Au total, 1 204 femmes avaient un CIN3+ sur la période de quatre mois - sept ans après inclusion. Les résultats des deux tests HPV ARN et ADN ont été obtenus pour 1 172 femmes. La conclusion des auteurs était que, pour les femmes de plus de 30 ans (qui constituent notre population d'intérêt), les performances diagnostiques longitudinales étaient similaires entre tests HPV à ARN et ADN, respectivement 0,76 (IC95 % 0,66-0,84) *versus* 0,83 (IC95 % 0,73-0,89) pour la détection de CIN3+.

L'étude de **Zorzi et al.** portait sur deux cohortes de femmes avec test HPV négatif à *baseline* : une cohorte dépistée par test HPV à ARN de 22 338 femmes et une cohorte dépistée par test HPV à ADN de 68 695 femmes (33). L'étude rapporte le risque cumulé à cinq ans de CIN2+ et CIN3+, ainsi que les performances diagnostiques au dépistage à trois ans des femmes avec test HPV à ARN négatif *versus* test HPV à ADN négatif dans les deux cohortes. Le registre du cancer de la Vénétie a été utilisé pour vérifier les cancers invasifs et les CIN3 diagnostiqués jusqu'à cinq ans après test HPV négatif. Le risque cumulé à cinq ans de CIN2+ dans les cohortes ARN et ADN était de 1,1 et 1,5 pour 1 000 femmes respectivement (ratio 0,74 ; IC95 % 0,45-1,16). Le risque cumulé à cinq ans de CIN3+ dans les cohortes ARN et ADN était de 0,22 et 0,45 pour 1 000 femmes respectivement (ratio 0,50 ; IC95 % 0,15-1,29). Les auteurs concluent en une absence de différence des performances longitudinales entre les tests HPV à ARN et ADN. Les tests HPV n'étant pas appariés pour cette étude, il n'est donc pas exclu que les résultats obtenus par les auteurs ne soient pas liés uniquement aux tests de dépistage mais au schéma d'étude. Il n'a par ailleurs pas été possible d'estimer la sensibilité relative compte tenu du schéma d'étude.

Tableau 13. Caractéristiques des cinq études portant sur les performances longitudinales du test HPV à ARN.

Études (pays)	Design d'étude Population d'étude	Test index (Milieux de transport)	Test comparateur (Milieux de transport)	Age moyen (étendue)	Gold standard	Outcome	Effectifs
<p>Cook <i>et al.</i>, 2018 (30)</p> <p>Strang <i>et al.</i>, 2021 (34) (Canada)</p> <p>HPV FOCAL TRIAL</p>	<p>Étude longitudinale prospective. Suivi : 4 ans et 10 ans.</p> <p>Cohorte nichée dans le bras expérimental de l'essai contrôlé randomisé FOCAL.</p>	<p><i>APTIMA (PreservCyt)</i></p>	<p><i>HC2 (PreservCyt)</i></p> <p><i>COBAS 4800</i></p>	25-65 ans	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclençait une confirmation histologique.	CIN3+	<p>A <i>baseline</i> : N=3 475.</p> <p>3 013 femmes participant au dépistage du 2nd tour ont été incluses dans l'analyse longitudinale (<i>APTIMA</i>- ou <i>HC2</i>-).</p> <p>2 996 femmes <i>HC2</i>- et 2 973 femmes <i>APTIMA</i>- ont été suivies jusqu'à 10 ans.</p>
<p>Iftner <i>et al.</i>, 2019 (32) (Allemagne)</p> <p>GAST TRIAL</p>	<p>Étude longitudinale prospective. Suivi : 6 ans.</p> <p>Une cohorte de femmes triples négatives à <i>baseline</i> (tests ADN, ARN et cytologie) + femmes avec >=1 test + mais non traitées.</p>	<p><i>APTIMA (PreservCyt)</i></p>	<p><i>HC2 (PreservCyt)</i></p>	30-60 ans	Une cytologie anormale ou un test HPV+ déclençait une confirmation histologique.	CIN3+	<p>Parmi 10 040 femmes dépistées avec <i>APTIMA</i>, cytologie et <i>HC2</i>, 3 295 femmes triples négatives ont été suivies pour dépistage opportuniste pendant 6 ans.</p>
<p>Forslund <i>et al.</i>, 2019 (31) (Suède)</p>	<p>Étude longitudinale rétrospective. Suivi : 4 et 7 ans.</p> <p>Registre de cancer relié aux échantillons de femmes prélevées dans le cadre du dépistage organisé et conservés dans une bio banque.</p>	<p><i>APTIMA</i></p>	<p><i>COBAS 4800</i></p>	18-80 ans	Registre de cancer.	CIN3+	<p>N=1 172 avec les résultats des deux tests HPV ADN et ARN.</p>

Zorzi et al., 2020 (33) (Italie)	Étude longitudinale prospective. Suivi : 5 ans. Deux cohortes distinctes : l'une dépistage avec test ARN et l'autre dépistage avec test ADN : résultats non appariés.	<i>APTIMA</i> (PreservCyt)	<i>HC2 et COBAS</i> <i>4800</i> (PreservCyt)	25-64 ans	Résultats non appariés.	CIN3+	Parmi 22 338 femmes <i>APTIMA</i> -, 16 641 ont participé au 2 nd dépis- tage. Parmi 68 695 femmes <i>HC2</i> -, 54 630 ont parti- cipé au 2 nd dépistage ultérieur. Le test du 2 nd dépis- tage était un test HPV à ADN.
---	---	-------------------------------	--	-----------	--------------------------------	-------	--

4.1.1. Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN et de celui fondé sur le test HPV à ADN au cours du suivi

Pour rappel, le paragraphe 1.1.4 de ce rapport détaille la méthode statistique utilisée pour l'analyse des études longitudinales (voir page 20).

Sensibilité longitudinale

Les données de trois des cinq études longitudinales permettaient d'estimer la sensibilité longitudinale relative du test HPV à ARN (*APTIMA*) versus test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+, et sont ainsi incluses dans la méta-analyse présentée ci-dessous (21, 31, 32).

Compte tenu des résultats fournis par les auteurs, différentes périodes de suivi ont pu être considérées, soit quatre ans, cinq ans, six ans et sept ans de suivi.

La sensibilité longitudinale relative du test HPV à ARN versus test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+, documentée pour des périodes allant de quatre à sept ans, variait entre 0,91 et 1,05. La borne supérieure des intervalles de confiance à 95 % était égale à la valeur 1 ou bien comprenait 1 (Tableau 14).

Tableau 14. Sensibilité longitudinale du test HPV à ARN (test index) versus test HPV à ADN (test comparateur), *outcome* CIN3+ identifié de manière cumulative au moment du suivi.

Study	Trial	Follow-up (years)	Source of data	Longitudinal sensitivity		Relative sensitivity (95% CI)
				mRNA	DNA	
Cook, 2018	FOCAL	4	authors	87,60 %	83,60 %	1,05 (0,90-1,22)
Forslund, 2018	Swedish biobank	4	authors	81,9 %	84,0 %	0,97 (0,94-1,01)
		5	authors	81,3 %	84,2 %	0,97 (0,94-1,00)
		6	authors	81,1 %	83,8 %	0,97 (0,94-1,00)
		7	authors	81,1 %	83,8 %	0,97 (0,94-1,00)
Iftner, 2019	GAST	6	reported	82,4 %	87,8 %	0,91 (0,82-1,00)

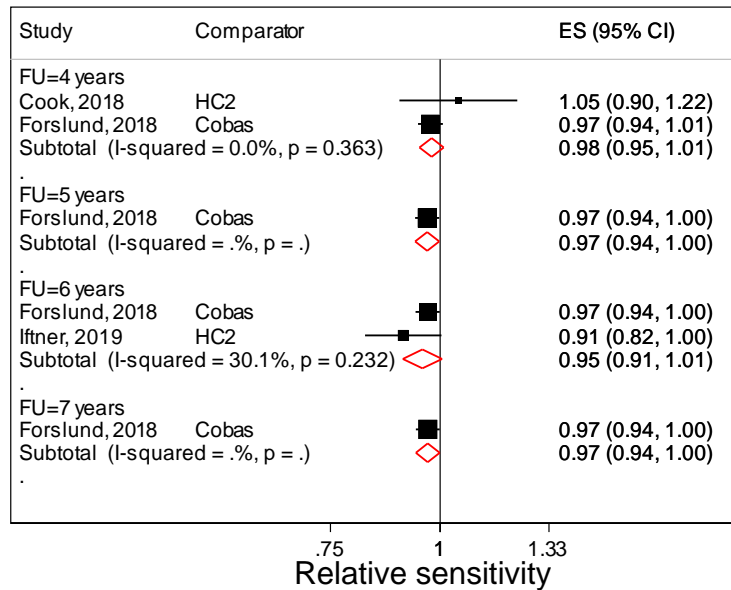
Pour deux périodes de suivi (quatre et six ans), la sensibilité longitudinale relative a pu être *poolée* à partir de deux études, comme présenté dans la Figure 4 ci-dessous.

En considérant la période de suivi de quatre ans, l'analyse *poolée* des sensibilités longitudinales relatives calculées à partir des deux études incluses (Cook *et al.*, 2018, Forslund *et al.*, 2018), pour le test HPV à ARN et l'*outcome* CIN3+, donne une sensibilité longitudinale relative globale de 0,98 (IC95 % 0,95-1,01). La borne supérieure de l'intervalle de confiance est égale à 1, ce qui indique que le test HPV à ARN présente une sensibilité longitudinale *a priori* non-significativement différente de celle du test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+ à quatre ans de suivi. À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité entre les résultats de ces deux études ($I^2=0$ %).

En considérant la période de suivi de six ans, l'analyse *poolée* des sensibilités longitudinales relatives calculées à partir des deux études incluses (Forslund *et al.*, 2019, Iftner *et al.*, 2019), pour le test HPV à ARN et l'*outcome* CIN3+, donne une sensibilité longitudinale relative globale de 0,95 (IC95 % 0,91-1,01). La borne supérieure de l'intervalle de confiance est égale à 1, ce qui indique que le test HPV à ARN présente une sensibilité longitudinale *a priori* non-significativement différente de celle du

test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+ à six ans de suivi. À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité significative entre les résultats de ces deux études ($I^2 < 50\%$).

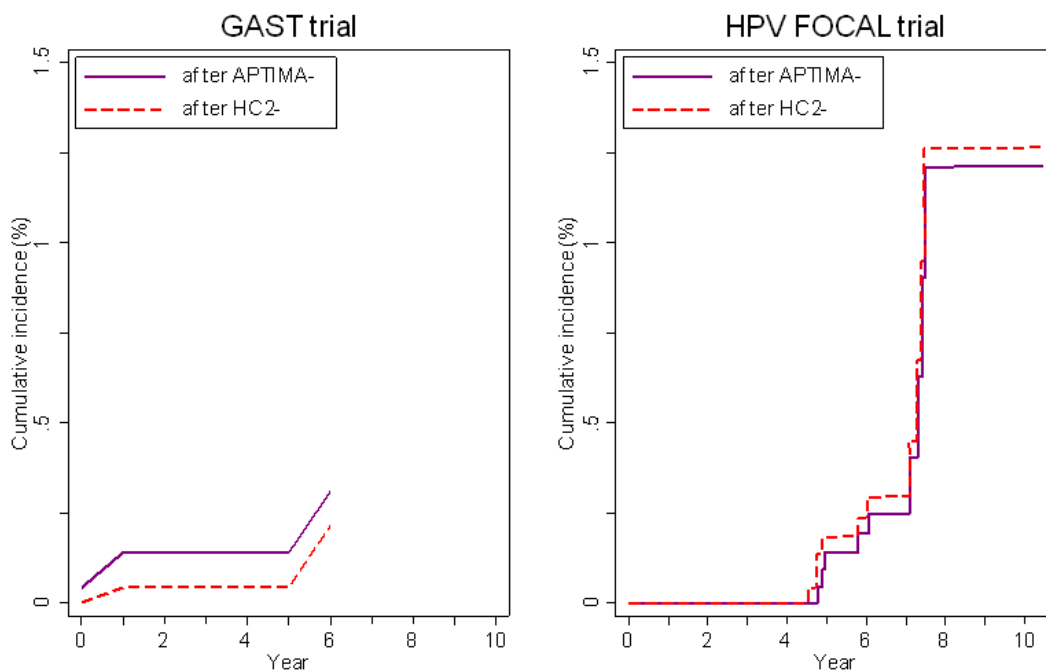
Figure 4. Sensibilité longitudinale relative du test HPV à ARN (test index) versus test HPV à ADN (test comparateur), outcome CIN3+ détecté entre le dépistage initial et le dépistage ultérieur sur une période de suivi de quatre à sept ans, regroupée par durée de suivi.



Incidence cumulée de CIN3+

La Figure 5 présente l'incidence cumulée de CIN3+ estimée à partir de l'étude d'Iftner *et al.* sur six ans de suivi (à gauche) (32), et de Strang *et al.* sur la période quatre-dix ans de suivi (à droite) (34) pour le test HPV à ARN *APTIMA* et le test HPV à ADN *HC2*. Ces données indiquent que parmi les patientes HPV négatives incluses à *baseline*, le risque à long terme (dix ans) de CIN3+ n'est pas différent selon le type de test HPV réalisé.

Figure 5. Incidence cumulée de CIN3+ après un test HPV à ARN négatif (ligne continue violette) ou après un test HPV à ADN négatif (ligne pointillée rouge), dans l'essai GAST (Iftner *et al.*, 2019) à gauche et dans l'essai HPV FOCAL (Strang *et al.*, 2021) à droite.



Detection rate ratio (DRR)

Les taux de détection cumulés et les ratios respectifs (DRR) à différentes périodes de suivi ont été extraits à partir des articles, ou calculés à partir des données reçues des auteurs, ou estimés à partir des courbes de Kaplan Meier numérisées (Tableau 15). À noter que l'étude de Forslund *et al.* n'a pas été incluse dans cette analyse, car elle ne permettait pas l'estimation du DRR.

Dans l'étude d'Iftner *et al.* (GAST Trial), le DRR pour CIN3+ était supérieur à 1, à cinq ans de suivi : 3,27 (IC95 % 1,04-10,28) (estimateur instable avec IC95 % très large) ; et à six ans de suivi : 1,43 (IC95 % 0,80-2,56) avec un intervalle de confiance comprenant la valeur 1. Dans l'étude de Zorzi *et al.*, le taux de détection cumulé de CIN3+ observé cinq ans après le dépistage de référence négatif était de 0,22 % dans la cohorte dépistée avec le test HPV à ARN et de 0,45 % dans la cohorte dépistée avec le test HPV à ADN, ce qui donne un DRR de 0,49 (IC95 % 0,35-0,69). Dans l'essai FOCAL, le DRR était constamment non différent de 1, indiquant donc que le test HPV à ARN n'est *a priori* pas associé à davantage de faux-négatifs que le test HPV à ADN. À dix ans de suivi, les taux cumulés de CIN3+ dans cet essai étaient de 1,22 % (après test HPV ARN-) et de 1,27 % (après test HPV ADN-), ce qui donne un DRR de 0,96 (IC95 % 0,61-1,51).

Tableau 15. Taux de détection cumulés de CIN3+ à différentes périodes de suivi chez les femmes qui avaient à *baseline* un test HPV à ARN ou ADN négatif, et *detection rate ratio* (DRR).

Study	Trial	Follow-up (years)	Source of data	Detection rate among		DRR (95% CI)
				mRNA-	DNA-	
Cook, 2018	FOCAL	4	authors	0,10 %	0,13 %	0,76 (0,18-3,09)
Strang, 2021	FOCAL	5	estimated†	0,15 %	0,20 %	0,77 (0,23-2,59)
		6	estimated	0,20 %	0,25 %	0,81 (0,28-2,40)
		7	estimated	0,26 %	0,31 %	0,85 (0,23-2,20)
		10	reported	1,22 %	1,27 %	0,96 (0,61-1,51)
Iftner, 2019	GAST	5	estimated	0,14 %	0,04 %	3,27 (1,04-10,28)
		6	authors	0,31 %	0,22 %	1,43 (0,80-2,56)
Zorzi, 2020	2 separate Italian Cohorts	5	reported	0,22 %	0,45 %	0,49 (0,35-0,69)

CI: confidence interval, DRR: detection rate ratio; † estimated from cumulative detection rate plot.

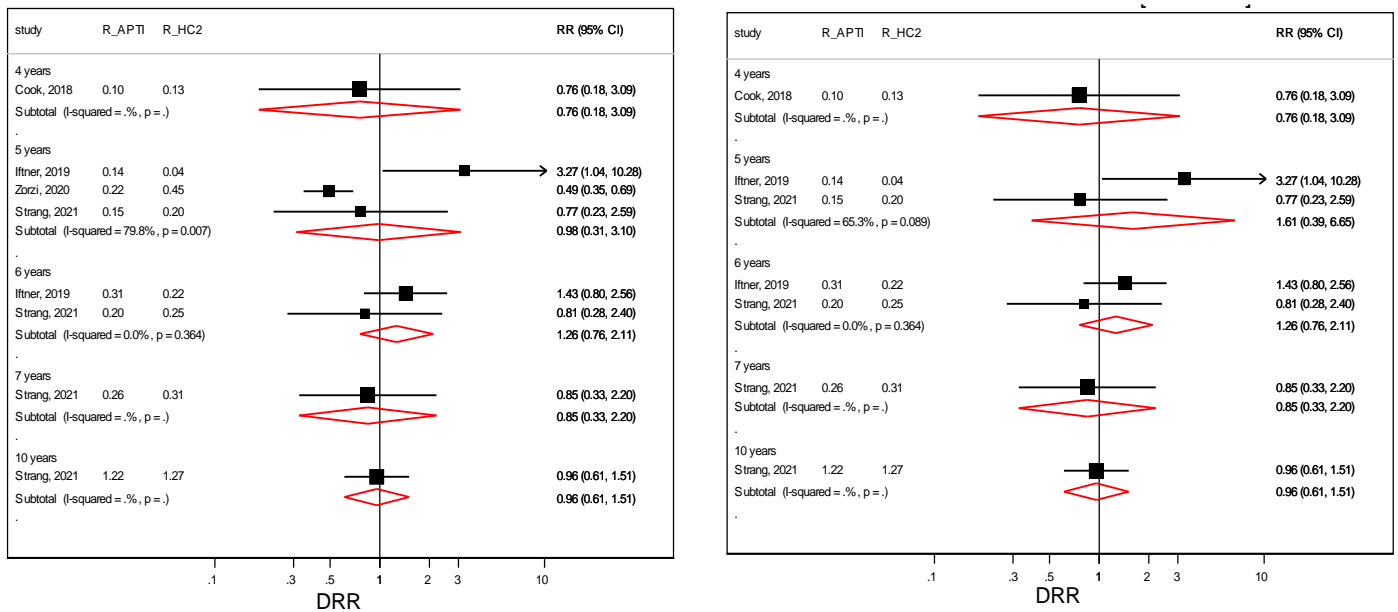
La Figure 6 présente le DRR *poolé*, calculé à partir des quatre études longitudinales, par période de suivi, avec à gauche l'étude de Zorzi *et al.* incluse, et à droite cette même étude exclue (car portant sur des résultats non appariés et pouvant potentiellement influencer l'estimateur global). Pour deux périodes de suivi (cinq et six ans), le DRR a pu être *poolé* à partir de deux études.

En considérant la période de suivi de cinq ans, l'analyse *poolée* des DRR calculés à partir des deux études incluses (Iftner *et al.* 2019, Strang *et al.* 2021, *forest plot* de droite), pour le test HPV à ARN et l'*outcome* CIN3+, donne un DRR global de 1,61 (IC95 % 0,39-6,65). Ainsi, le DRR devient supérieur à 1 après exclusion de l'étude de Zorzi *et al.*, bien que non significatif, avec un intervalle de confiance très large qui reflète la statistique d'hétérogénéité $I^2=65\%$ ($> 50\%$).

En considérant la période de suivi de six ans, l'analyse *poolée* des DRR calculés à partir des deux études incluses (Iftner *et al.* 2019, Strang *et al.* 2021), pour le test HPV à ARN et l'*outcome* CIN3+, donne un DRR global de 1,26 (IC95 % 0,76-2,11). L'intervalle de confiance comprend la valeur 1, avec un intervalle de confiance plus resserré, en l'absence d'hétérogénéité détectée ($I^2=0\%$).

Ce résultat indique que, sur la base des deux études poolées, le test HPV à ARN n'est *a priori* pas associé à davantage de faux-négatifs que le test HPV à ADN six ans après un test HPV négatif.

Figure 6. Detection rate ratio de CIN3+ suite à un test HPV à ARN négatif versus après un test HPV à ADN négatif par année de suivi. À gauche, l'étude de Zorzi *et al.* est incluse, à droite, seules les études avec des tests HPV appariés sont incluses (étude de Zorzi *et al.* exclue).



Ces résultats ne permettent donc pas d'affirmer que les performances longitudinales du test HPV à ARN sont moins bonnes que celles du test à ADN. Cependant, compte tenu du faible nombre d'études incluses, des données complémentaires seront nécessaires pour confirmer la similarité des performances longitudinales des deux types de tests HPV.

Au total, en ce qui concerne les performances diagnostiques longitudinales de la détection de l'ARN de HPV,

Les analyses statistiques réalisées indiquent que la sensibilité longitudinale du test HPV à ARN n'est *a priori* pas différente de celle du test HPV à ADN pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+, en particulier pour les périodes de suivi de quatre et six ans. De plus, la réalisation d'un test HPV à ARN ne semble pas exposer à une incidence cumulée (DRR) plus élevée de lésions précancéreuses CIN3+ à long terme comparé à un test HPV à ADN. Les données longitudinales disponibles restent cependant limitées et hétérogènes, avec un maximum de deux études incluses dans la méta-analyse selon la période de suivi considérée.

À ce stade, les données disponibles semblent indiquer une protection longitudinale non différente du test HPV à ARN comparée à celle du test HPV à ADN. Ces résultats sont cependant issus d'un nombre limité d'études et de qualité moyenne, voire médiocre.

Il est à noter que les données à dix ans de l'essai FOCAL (Strang *et al.* 2021) incluses dans cette évaluation, n'étaient pas disponibles lorsque l'OMS a émis ses dernières recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin.

5. Résultats de l'évaluation : validité diagnostique de la détection d'ARN de HPV selon le type de prélèvement vaginal (question n°3)

Ce chapitre du rapport porte sur l'évaluation des performances diagnostiques du test HPV à ARN selon le type de prélèvement sur lequel ils sont réalisés : auto-prélèvement vaginal (APV) ou prélèvement vaginal réalisé par un professionnel de santé (*i.e.*, prélèvement clinicien).

5.1. Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse

Suite à la recherche bibliographique et sélection de la littérature, il a été identifié cinq études diagnostiques comparant un test détectant l'ARN de HPV sur auto-prélèvement vaginal à un test détectant l'ARN de HPV sur prélèvement clinicien (27, 35-38). Une méta-analyse des résultats de ces études a permis de répondre à la question de la variation des performances diagnostiques du test HPV à ARN en fonction du type de prélèvement sur lequel ils sont réalisés.

Les schémas des études incluses dans notre revue systématique et méta-analyse étaient les suivants : études transversales (n=4 études) (27, 35, 36, 38) et étude longitudinale (n=1 étude) (37).

La détection de l'ARN de HPV était faite avec le test *APTIMA* (Tableau 16a). La détection de l'ADN de HPV était faite avec les tests *Hybrid Capture 2 (HC2)* ou *GP5+/6+ EIA* (Tableau 16b).

Tableau 16a. Caractéristiques des tests HPV index évalués pour les performances cliniques transversales.

Tests HPV à ARN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
APTIMA	<i>Transcription-mediated amplification (TMA)</i>	E6/E7	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Non	Non

Tableau 16b. Caractéristiques des tests HPV comparateurs.

Tests HPV à ADN	Type d'amplification	Gènes ciblés	Types HPV détectés	Génotypage	Contrôle cellulaire interne
Hybrid Capture 2 (HC2)	Amplification de signal	Non définis	13 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	Non (13 HPV-HR en agrégation)	Non
GP5+/6+ PCR-EIA	<i>Polymerase chain reaction (PCR)</i>	L1	14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Non (14 HPV-HR en agrégation)	Non

Pour chaque étude sélectionnée, les données étaient appariées ; c'est-à-dire que toutes les femmes avaient les deux types de prélèvements : un APV et un prélèvement vaginal réalisé par un professionnel de santé.

Les *outcomes* cliniques étudiés étaient les néoplasies cervicales intraépithéliales de degré 2 ou plus sévère (CIN2+), et les néoplasies cervicales intraépithéliales de degré 3 ou plus sévère (CIN3+).

À noter que trois études récentes n'ont pas été incluses dans notre revue systématique de littérature :

- les études d'Islam *et al.* et Aranda Flores *et al.* ont été exclues car l'*outcome* clinique étudié n'était pas basé sur l'histologie (CIN) (39, 40) ;
- l'étude de Borgfeldt et Forslund n'a pas non plus été retenue car la sélection des patientes était faite *a posteriori*, en considérant les femmes pour lesquels les résultats étaient les suivants : test HPV à ARN prélevé par professionnel de santé positif, et test HPV à ARN auto-prélevé négatif (41).

Le Tableau 17 ci-dessous résume les caractéristiques des études incluses pour évaluer les performances diagnostiques du test HPV à ARN selon le type de prélèvement vaginal sur lequel il est réalisé.

La qualité méthodologique des cinq études a été appréciée avec la grille d'analyse QUADAS 2 en évaluant 13 critères (Annexe 4). Cette analyse indique que pour deux études, les patientes incluses n'étaient pas complètement représentatives d'une population de dépistage primaire ; pour quatre études, les résultats histologiques (test de référence) n'étaient pas recueillis avec certitude en aveugle du résultat des tests HPV ; pour trois études, les résultats non interprétables des tests HPV ou de l'histologie n'étaient pas présentés, et pour trois études les pertes de vue au cours du suivi n'étaient pas expliquées. Aucune des études n'avait un jugement de bonne qualité pour les 13 critères analysés. Au total, une étude peut être considérée de bonne qualité avec 12 des 13 items QUADAS satisfaisants (35), deux études pouvant être considérées de qualité moyenne (27, 36), et deux études de mauvaise qualité (37, 38).

L'étude de **Nieves *et al.*** portait sur 2 049 femmes âgées de 30 à 50 ans incluses en 2009, et avait pour objectif d'évaluer les propriétés du test HPV à ARN *APTIMA* lorsque réalisé sur auto-prélèvement ou sur prélèvement clinicien, dans l'algorithme de dépistage considéré : test HPV/cytologie suivi d'un triage avec inspection visuelle par acide acétique (VIA) (27). Au total, 2,0 % des patientes avaient une histologie CIN2+, et 0,78 % un CIN3+. La sensibilité de la détection de l'ARN de HPV reportée par les auteurs pour les lésions CIN3+ était de 0,63 (IC95 % 0,35-0,85) pour l'APV et de 1,00 (IC95 % 0,78-1,00) pour le prélèvement clinicien ; la spécificité était similaire pour les deux types de prélèvements (0,94).

L'étude de **Chernesky *et al.*** étudiait la concordance des résultats du test HPV à ARN *APTIMA* selon différents milieux de transports (*PreservCyt*, *APTIMA SCT†*, *SurePath*), et selon le type de prélèvement sur lequel il était réalisé : APV *versus* prélèvement clinicien (36). Parmi les 580 femmes incluses dans l'étude, une lésion CIN2+ a été identifiée pour 30 d'entre elles. La sensibilité de la détection de l'ARN de HPV reportée par les auteurs pour les lésions CIN2+ était de 0,87 (IC95 % 0,70-0,95) pour l'APV (*APTIMA SCT*) et de 0,97 (IC95 % 0,83-0,99) pour le prélèvement clinicien (*PreservCyt*). La spécificité de la détection de l'ARN de HPV variait de 0,60 à 0,66 selon le type de prélèvement (APV *versus* clinicien).

L'étude d'**Asciutto *et al.* de 2018** évaluait les performances diagnostiques du test HPV à ARN *APTIMA* selon le type de prélèvement : APV et prélèvement clinicien sur la période d'inclusion 2015-2016 (35). Les analyses portaient sur 176 femmes âgées de 19 à 71 ans, parmi lesquels 71 CIN2+ étaient identifiés. La sensibilité de la détection de l'ARN de HPV reportée par les auteurs pour les lésions CIN2+ était de 0,86 (IC95 % 0,75-0,93) pour l'APV et de 1,00 (IC95 % 0,95-1,00) pour le prélèvement clinicien ; la spécificité était similaire pour les deux types de prélèvement (0,48).

L'étude de **Senkomago et al. de 2016** avait pour objectif d'évaluer un test HPV sur prélèvement urinaire (*Trovagene*) et présentait également quelques résultats pour le test HPV à ARN *APTIMA* réalisé sur APV et prélèvement clinicien (38). Les performances diagnostiques de la détection de l'ARN de HPV étaient estimées à partir d'un échantillon de 37 femmes en attente de colposcopie. Au total, 11 cas avec CIN2+ ont été identifiés dont 80 % (n=8) avaient un test HPV à ARN positif sur APV tandis que 91 % (n=10) avaient un test HPV à ARN positif sur prélèvement clinicien.

L'étude de **Senkomago et al. de 2018** portait sur 344 prostituées sur la période 2009-2013, et comparait la détection de l'ARN de HPV sur auto-prélèvement vaginal *versus* prélèvement clinicien (test *APTIMA*) (37). Au total, 22 cas avec CIN2+ ont été détectés sur une période de 24 mois, dont 77 % (n=17) avaient un test HPV à ARN positif sur auto-prélèvement tandis que 82 % (n=18) avaient un test HPV à ARN positif sur prélèvement clinicien à l'inclusion. Il est à noter que dans cette étude, l'orientation vers une biopsie et une confirmation histologique a été effectuée uniquement sur la base des résultats cytologiques, et non sur les résultats des tests HPV.

Tableau 17. Caractéristiques des quatre études portant sur la détection de l'ARN de HPV sur auto-prélèvements vaginaux (APV).

Études (pays)	Design d'étude Population d'étude	Test index - APV (Dispositif APV) Milieux de transport	Test comparateur clinicien Milieux de transport	Age moyen (étendue)	Gold standard	Outcome	Effectifs
Nieves et al., 2013 (27) (Mexique)	Étude transversale. Population de dépistage.	<i>APTIMA (POI self sampleur) PreservCyt</i>	<i>APTIMA PreservCyt</i>	39 ans (30-50 ans)	Une cytologie anormale ou un test HPV+ suivi d'une inspection visuelle par acide acétique+ déclenchaient une confirmation histologique.	CIN2+ CIN3+	N=2 049 dont 16 CIN3+ et 41 CIN2+
Chernesky et al., 2014 (36) (Canada)	Étude transversale. Population de suivi (colposcopie).	<i>APTIMA (round brush) APTIMA SCT†</i>	<i>APTIMA PreservCyt, APTIMA SCT†, SurePath</i>	39 ans (18-63 ans)	Toutes les femmes avaient une colposcopie, puis une biopsie si jugée nécessaire.	CIN2+	N=580 dont 30 CIN2+
Senkomago et al., 2016 (38) (États-Unis)	Étude transversale. Population de suivi (colposcopie).	<i>APTIMA (viba brush) APTIMA SCT†</i>	<i>APTIMA APTIMA SCT†</i>	42 ans (30-63 ans)	Toutes les femmes avaient une colposcopie, puis une biopsie si jugée nécessaire (lésions visibles).	CIN2+	N=37 Dont 11 CIN2+
Asciutto et al., 2018 (35) (Suède)	Étude transversale. Population de suivi (colposcopie) ou symptomatique.	<i>APTIMA (vaginal swab) APTIMA SCT†</i>	<i>APTIMA APTIMA SCT†</i>	35 ans (19-71 ans)	Toutes les femmes avaient une colposcopie, puis une biopsie si jugée nécessaire.	CIN2+	N=176 dont 71 CIN2+
Senkomago et al., 2018 (37) (Kenya)	Étude prospective. Population de dépistage à haut risque (prostituées). Suivi : 2 ans.	<i>APTIMA (cytobrush) APTIMA SCT†</i>	<i>APTIMA PreservCyt</i>	28 ans (18-49 ans)	Une cytologie anormale déclençait une confirmation histologique.	HSIL (cytologie) et CIN2+ (histologie)	A baseline, N=344 dont 11 CIN2+. A 24 mois, N=218 dont 22 CIN2+.

† APTIMA SCT = APTIMA Specimen Collection and Transportation kit.

Abréviations : APV = auto-prélèvement vaginal, clinicien = prélèvement réalisé par un professionnel de santé.

5.1.1. Comparaison du taux de détection des lésions précancéreuses du dépistage fondé sur le test HPV à ARN selon le type de prélèvement (auto-prélèvement *versus* prélèvement réalisé par un professionnel de santé)

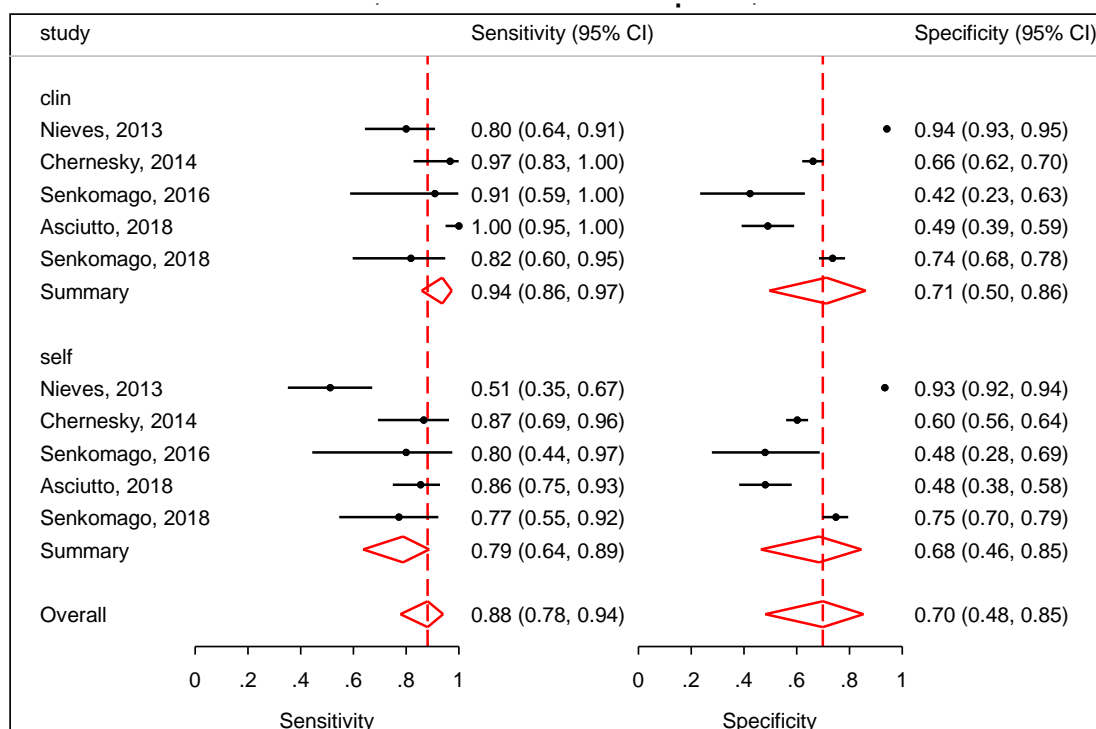
La méta-analyse réalisée a permis d'estimer les sensibilité et spécificité absolues et relatives du test HPV à ARN réalisé sur APV *versus* test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien, pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+ et CIN3+.

Pour rappel, le paragraphe 1.1.4. de ce rapport détaille la méthode statistique utilisée pour l'analyse des études transversales (voir page 20). À noter que les données de l'étude de Nieves *et al.* pour l'*outcome* CIN2+ ont été récupérées auprès des auteurs (données non fournies dans la publication).

Sensibilité et spécificité absolues d'un test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement *versus* un test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien, pour la détection de lésions précancéreuses CIN2+

Considérant la méta-analyse (Figure 7a), la sensibilité absolue *poolée* du test HPV à ARN pour CIN2+ est significativement plus basse lorsque réalisé sur APV que sur prélèvement clinicien : 0,79 (IC95 % 0,64-0,89) *versus* 0,94 (IC95 % 0,86-0,97), soit une perte de 15 %. La spécificité absolue *poolée* pour exclure CIN2+ semblait quant à elle comparable quel que soit le type de prélèvement sur lequel le test HPV à ARN est réalisé.

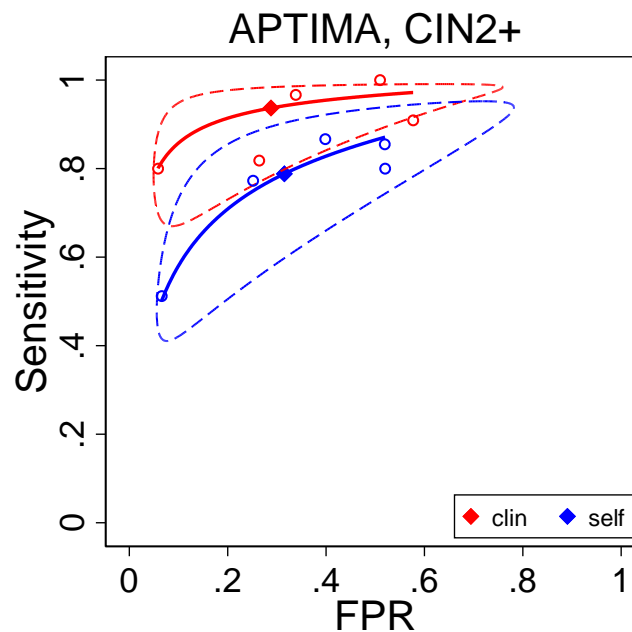
Figure 7a. Sensibilité et spécificité absolues du test HPV à ARN sur auto-prélèvement *versus* prélèvement clinicien, *outcome* CIN2+.



À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité entre les résultats de ces cinq études ($I^2 < 20\%$).

Les courbes ROC réalisées (Figure 7b) à partir de ces sensibilités et spécificités absolues permettent d'apprécier graphiquement cette perte de précision du test HPV à ARN lorsqu'il est réalisé sur APV par rapport au test réalisé sur prélèvement clinicien. Pour rappel, la méthode d'amplification utilisée pour les tests HPV à ARN est celle d'amplification de cible.

Figure 7b. Courbes ROC test HPV à ARN sur APV *versus* clinicien, *outcome* CIN2+ (sensibilité en fonction de 1-spécificité).



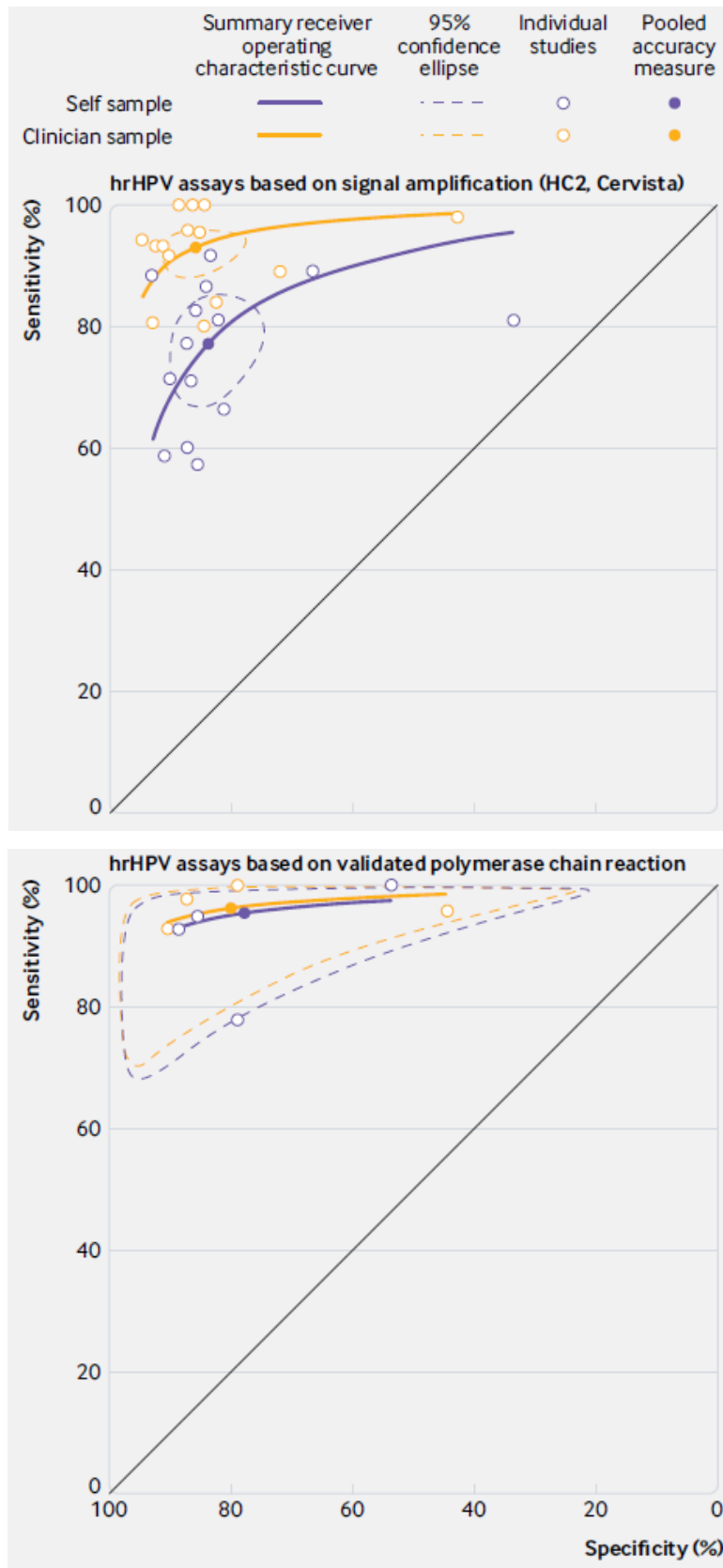
Il peut être intéressant de mettre en parallèle ces résultats du test HPV à ARN avec ceux du test HPV à ADN : comment se comportent les performances diagnostiques du test HPV à ADN en fonction du type de prélèvement sur lequel il est réalisé ?

L'étude d'Arbyn *et al.* de 2018 avait à ce propos réalisé les courbes ROC pour le test HPV à ADN, à partir des performances diagnostiques absolues *poolées* du test HPV à ADN sur APV *versus* sur prélèvement clinicien, et ce pour deux techniques d'amplification d'ADN différentes : la méthode d'amplification du signal (Figure 8 du haut), et la PCR/amplification de cible (Figure 8 du bas) (2). L'*outcome* était la détection de lésion CIN2+.

Pour les tests HPV à ADN avec amplification de signal, la sensibilité absolue *poolée* était significativement inférieure sur APV : 0,77 (IC95 % 0,69-0,82) *versus* 0,93 (IC95 % 0,89-0,96) sur prélèvement clinicien, avec une spécificité d'environ 0,85 pour les deux types de prélèvement (Figure 8 du haut). Cependant, les tests HPV à ADN avec amplification de cible étaient aussi performants sur les deux types de prélèvements, avec une sensibilité absolue *poolée* à 0,96 et une spécificité absolue *poolée* à 0,79 (Figure 8 du bas).

Ainsi, les tests HPV à ADN avec amplification de cible présentent des performances diagnostiques équivalentes et satisfaisantes quel que soit le type de prélèvement sur lequel ils sont réalisés, ce qui n'est pas le cas du test HPV à ARN pour lequel on observe une perte de sensibilité significative.

Figure 8. Courbes ROC test HPV à ADN sur APV *versus* clinicien, *outcome* CIN2+ (sensibilité en fonction de la spécificité).



Sensibilité et spécificité relatives pour la détection de lésions précancéreuses CIN2+ d'un test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement *versus* un test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien

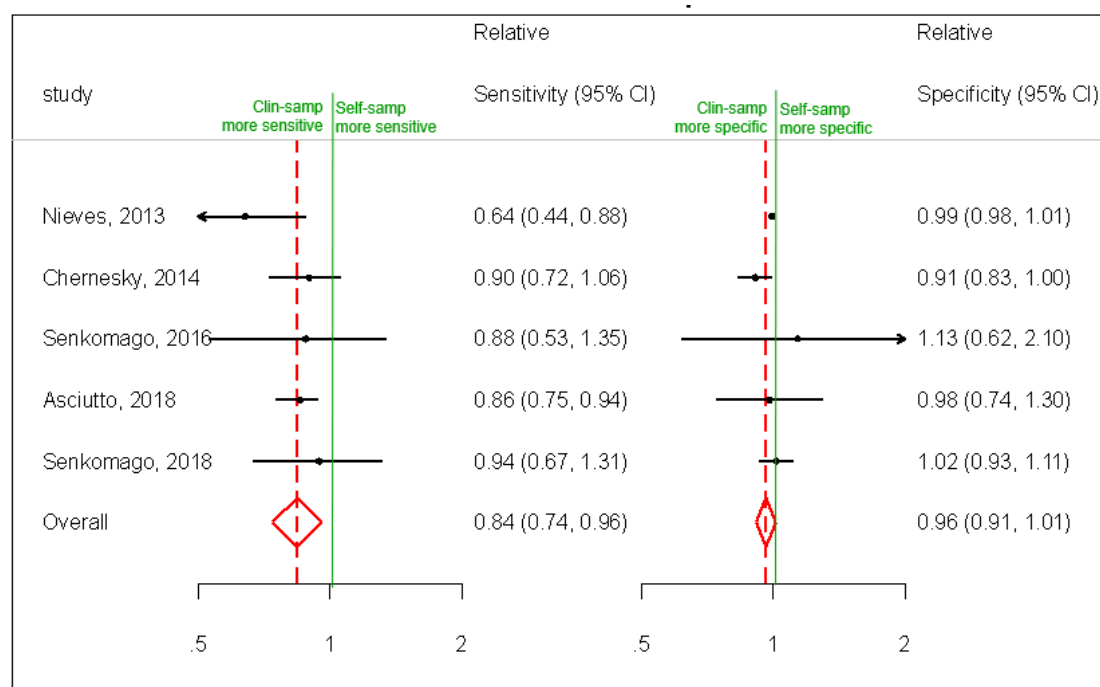
Les analyses *poolées* sont présentées en Figure 9.

L'analyse *poolée* des **sensibilités relatives** calculées à partir des cinq études, portant sur le test HPV à ARN pour l'*outcome* CIN2+, donne une sensibilité relative globale de 0,84 (IC95 % 0,74-0,96). La borne supérieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité relative globale est inférieure à 1, ce qui indique que le test HPV à ARN (*APTIMA*) présente une sensibilité plus faible lorsque réalisé sur APV que lorsque réalisé sur un prélèvement clinicien pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+.

L'analyse *poolée* des **spécificités relatives** calculées à partir de ces cinq mêmes études, toujours pour l'*outcome* CIN2+, donne une spécificité relative globale de 0,96 (IC95 % 0,91-1,01). Ainsi, la spécificité du test HPV à ARN est similaire lorsque réalisé sur APV ou sur prélèvement clinicien pour la détection des lésions précancéreuses CIN2+.

À noter qu'il n'a pas été détecté d'hétérogénéité entre les résultats des études incluses ($I^2 < 19\%$). Les conclusions qui peuvent alors être tirées de ces résultats sont robustes.

Figure 9. Sensibilité et spécificité relatives du test HPV à ARN sur auto-prélèvement *versus* test HPV à ARN sur prélèvement clinicien, *outcome* CIN2+.



Une précision est à apporter quant aux données extraites pour l'étude de Senkomago *et al.* de 2018. Pour la méta-analyse, ont été considérés au dénominateur les événements CIN2+ cumulés, c'est-à-dire survenant à *baseline* et au cours du suivi. À noter que si l'on avait considéré uniquement les événements CIN2+ survenus au cours du suivi, la sensibilité relative aurait été plus faible (0,88 vers 0,94 actuellement). Étant donné que l'*outcome* principal de cette étude était cytologique, et que la confirmation histologique était réalisée en fonction du résultat cytologique (et non du résultat du test HPV), nous avons considéré qu'il y avait une probabilité non négligeable qu'un nombre important de CIN2+ survenant au cours du suivi ne soit pas détecté, ce qui n'en faisait pas un bon *outcome* pour notre méta-analyse. L'*outcome* CIN2+ cumulés a donc été retenu afin de ne pas perdre trop de tests HPV pour cause de mauvais suivi histologique.

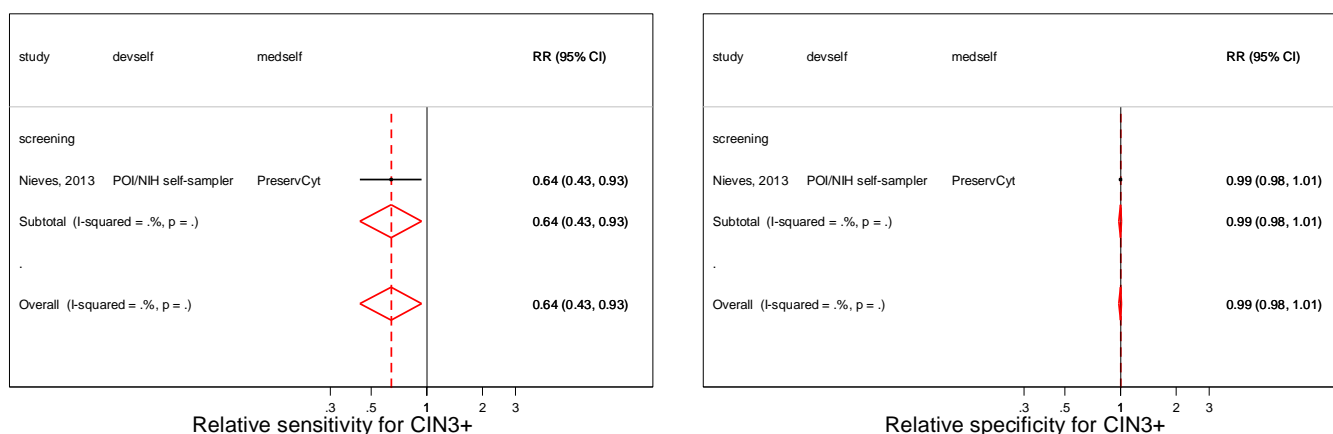
Sensibilité et spécificité relatives d'un test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement versus un test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinique, pour la détection de lésions précancéreuses CIN3+

Une seule étude s'intéressait aux lésions précancéreuses de type CIN3+, celle de Nieves *et al.* de 2013 (Figure 10).

La **sensibilité relative** du test HPV à ARN (*APTIMA*) pour l'*outcome* CIN3+, était de 0,4 (IC95 % 0,43-0,93). La borne supérieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité relative globale est inférieure à 1, ce qui indique que le test HPV à ARN présente une sensibilité plus faible lorsque réalisé sur APV que lorsque réalisé sur un prélèvement clinique pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+.

La **spécificité relative** du test HPV à ARN pour l'*outcome* CIN3+, était de 0,99 (IC95 % 0,98-1,01). Ainsi, la spécificité du test HPV à ARN est similaire lorsque réalisé sur APV ou sur prélèvement clinique pour la détection des lésions précancéreuses CIN3+.

Figure 10. Sensibilité et spécificité relatives du test HPV à ARN sur auto-prélèvement versus test HPV à ARN sur prélèvement clinique, *outcome* CIN3+.



Au total, en ce qui concerne la variation des performances diagnostiques du test HPV à ARN selon le type de prélèvement sur lequel il est réalisé,

Les résultats de la méta-analyse des quelques études disponibles indiquent que la sensibilité du test HPV à ARN réalisé sur auto-prélèvement est significativement plus basse que celle du test HPV à ARN réalisé par un professionnel de santé, en dépistage primaire pour détecter les lésions CIN2+ chez les femmes de plus de 30 ans.

La spécificité du test HPV ARN est par ailleurs conservée pour la détection des lésions CIN2+ d'après les résultats de cette méta-analyse.

L'étude de Nieves *et al.* indique des résultats similaires (sensibilité inférieure et spécificité non différente) pour la détection des lésions CIN3+.

Le test HPV à ARN réalisé sur APV ne présente pas les performances diagnostiques suffisantes (sensibilité moindre par rapport à un prélèvement clinique) pour pouvoir être recommandé dans le cadre d'un dépistage primaire organisé. Pour rappel, le test HPV à ADN ne présente pas une telle baisse de sensibilité lorsqu'il est réalisé sur APV (versus prélèvement clinique) et reste donc indiqué pour les femmes insuffisamment dépistées ou non dépistées.

6. Position du groupe de travail

6.1.1. Tests HPV réalisés sur prélèvements clinicien

Données issues de la littérature scientifique

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

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

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

Données issues de la pratique clinique

Performances diagnostiques

Les membres du GT sont partagés quant à leur appréciation de l'utilité médicale du test HPV à ARN, parallèlement au test HPV à ADN, en population générale, c'est-à-dire hors APV et dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin défini par la HAS en 2019 (1).

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

Pour d'autres membres du GT, les performances diagnostiques du test HPV à ARN sont acceptables, l'introduction de ce test ne gênera pas l'appropriation des recommandations (le frein se situant au niveau de l'information des cliniciens), et ce test devrait être un outil de dépistage supplémentaire parmi les autres existants (test HPV à ADN). Un biologiste médical rapporte son expérience passée après usage du test HPV à ARN *APTIMA* comme test de triage de la cytologie ASC-US : il n'aurait pas détecté de différence en matière de sensibilité et de spécificité entre ce test et ceux à ADN.

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

Conditions de réalisation du test HPV à ARN

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

La majorité des membres du GT relève **l'absence de contrôle cellulaire** du test HPV à ADN *HC2*, souvent pris comme comparateur dans les études scientifiques analysées, ainsi que l'absence de contrôle cellulaire du test HPV à ARN *APTIMA*. Cette absence de contrôle majeure en effet le risque de faux-négatifs par cellularité insuffisante du prélèvement et ne permet pas une interprétation "sécurisée" du résultat du test HPV. Sur la base de leur expérience, les anatomo-cytopathologistes indiquent cependant que parmi les prélèvements analysés, le pourcentage d'absence de cellularité est marginal sur les prélèvements réalisés par un clinicien, et que la qualité du prélèvement s'est améliorée depuis la mise en place du transport en milieu liquide. Il est néanmoins rappelé qu'en cas de test HPV à ADN négatif, la femme n'est reconvoquée que cinq ans plus tard, ce délai étant non négligeable, il est alors important de limiter au maximum les faux-négatifs. De plus, certains membres du GT indiquent qu'il pourrait être intéressant de connaître la position du Comité français d'accréditation (COFRAC) quant à son exigence ou pas de la présence d'un contrôle cellulaire pour le test HPV à ARN.

Les membres du GT insistent également sur l'importance d'avoir un **milieu de transport des prélèvements compatible avec les tests HPV ARN et ADN**¹². D'après les données du CNRP, le test *APTIMA* peut être transporté dans deux milieux liquides : *SurePath* et *PreservCyt*, qui sont les milieux de transport les plus répandus et utilisés également pour le test HPV à ADN (voir page 14). Le fabricant HOLOGIC du test *APTIMA* propose également un milieu sec : *APTIMA STC*, et il existe une incertitude quant à la comptabilité de ce milieu sec avec le test à ADN. Il est également souligné l'importance d'avoir un **milieu de transport permettant la réalisation d'une cytologie réflexe**, réalisée en cas de test HPV positif, ce qui est incertain pour le milieu sec *APTIMA STC*.

Au total, en ce qui concerne les performances diagnostiques du test HPV réalisés sur prélèvement clinicien,

L'appréciation de l'utilité médicale du test HPV à ARN est variable selon les experts interrogés : la faible quantité et qualité des données longitudinales ainsi que le contexte d'organisation déjà fragile du dépistage du cancer du col utérin est en défaveur de l'introduction de ce nouveau test HPV en France pour certains ; pour d'autres, les données scientifiques, notamment les performances diagnostiques transversales, sont suffisantes pour proposer ce test HPV à ARN comme outil de dépistage supplémentaire parmi ceux existants (test à ADN).

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

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

¹² [Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

6.1.2. Tests HPV réalisés sur APV

Données issues de la littérature scientifique

L'ensemble des membres du GT est en accord avec la conclusion proposée par la HAS, à savoir que le test HPV à ARN réalisé sur APV ne présente pas les performances diagnostiques suffisantes (sensibilité moindre par rapport à un prélèvement clinicien) pour pouvoir être recommandé dans le cadre d'un dépistage primaire organisé. Les performances diagnostiques du test HPV à ARN sont par ailleurs moins bonnes sur APV que celles du test HPV à ADN.

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

Données issues de la pratique clinique

Performances diagnostiques

Comme indiqué précédemment (voir page 16), l'APV étant recommandé uniquement dans le cadre du programme national de dépistage organisé pour les femmes insuffisamment dépistées ou non dépistées, les experts n'ont pas de retour d'expérience car il n'y a pas eu de campagne spécifique menée.

Conditions de réalisation du test HPV à ARN

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

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

Par ailleurs, les membres du GT insistent sur la **nécessité majorée du contrôle cellulaire en cas de test réalisé sur APV**. L'absence de contrôle cellulaire majore le risque de biais des résultats du test HPV à ARN réalisé sur ce type de prélèvement, moins fiable qu'un prélèvement clinicien (voir chapitre 3 page 37).

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

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

Au total, en ce qui concerne les tests HPV réalisés sur APV,

L'ensemble des membres du GT est unanime pour ne pas retenir le test HPV à ARN.

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

7. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Pour rappel, le point de vue *in extenso* des différents organismes professionnels, des associations de patientes et usagers et des institutions, se trouve en Annexe 9.

Concernant le contenu du rapport d'évaluation, la Société française de microbiologie, la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, le CNP de biologie médicale, le CNP des sages-femmes, le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, le CNP des pathologistes, le Collège de la médecine générale, le CNRP, l'ANSM, l'INCa, SpF et l'IARC indiquent que le travail bibliographique et de méta-analyse effectué reflète bien selon eux l'état actuel des connaissances sur le sujet traité et que l'analyse réalisée dans ce rapport d'évaluation répond clairement aux questions posées. La Société française de microbiologie précise qu'une vision d'ensemble de l'utilisation des différents tests HPV sur le territoire national aurait été un plus.

Le CNRP considère que les éléments avancés page 16 du rapport d'évaluation à propos des capacités de traitement des appareils du fabricant HOLOGIC semblent contestables et peu pertinents par rapport à l'objectif de l'évaluation. Pour rappel, cet état des lieux des pratiques françaises avait été fourni par les experts du groupe de travail ; la position du CNRP y a été ajoutée.

L'ANSM précise que la mention du marquage CE des dispositifs listés semble une information importante qui n'est pas indiquée dans le rapport (cadre réglementaire obligatoire en Europe) et que le document ne mentionne pas les indications et performances diagnostiques revendiquées par les fabricants pour chacun des tests. Elle rappelle que ces données limitent leur cadre d'utilisation en France notamment en lien avec l'accréditation à la norme NF EN ISO 15189 exigée pour les laboratoires de biologie médicale (LBM). Suite à la remarque de l'ANSM, les indications des fabricants ont été détaillées page 15 de ce rapport.

La DGS insiste sur la nécessité de respecter les conditions de conservation du prélèvement notamment en ce qui concerne les températures de conservation recommandées qui ne doivent pas dépasser 30 degrés.

Concernant la conclusion du rapport d'évaluation, la Société française de microbiologie, la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, le CNP de biologie médicale, le CNP des sages-femmes, le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, le CNP des pathologistes, l'ANSM, l'INCa, SpF et l'IARC sont d'accord avec les conclusions formulées dans le rapport transmis pour relecture, en particulier sur une intégration dans la stratégie de dépistage, à côté du test HPV à ADN, du test HPV à ARN, conditionnée notamment à la présence d'un contrôle cellulaire intégré aux tests.

Le Collège de la médecine générale fait remarquer que compte tenu des difficultés de mise en place du dépistage organisé du CCU, il faut selon eux privilégier la simplicité, c'est-à-dire l'utilisation du test HPV à ADN plus étudié que celui à ARN, plus performant s'il s'agit d'un auto-prélèvement et permettant une cytologie réflexe de façon plus certaine que pour le test ARN vu le milieu de transport utilisé, d'autant que le test ARN n'est pas plus performant que le test ADN sur les quelques études disponibles. Il insiste également sur l'importance de l'examen clinique dans le dépistage et le diagnostic des pathologies gynécologiques, le dépistage du CCU n'étant qu'un aspect du suivi gynécologique.

Le CNRP indique quant à lui que la conclusion telle que présentée introduit une problématique pour les tests ADN ne possédant pas de contrôle cellulaire et qui sont actuellement utilisés : si l'utilisation

du test HPV à ARN est conditionnée à la présence d'un contrôle cellulaire, il n'est pas logique que les tests HPV à ADN sans contrôle cellulaire soient utilisables. La HAS avait bien identifié cette problématique et a précisé dans ses conclusions que la nécessité d'un contrôle cellulaire valait aussi pour les tests HPV à ADN.

Le CNRP fait par ailleurs remarquer que la conclusion de cette évaluation peut aussi inciter fortement les fournisseurs de tests HPV à ARN à améliorer leur test (contrôle cellulaire) ou la validation de leur test (milieu de transport), mais risque également de limiter l'offre de dépistage dans l'immédiat. Le CNP des pathologistes formule la même remarque que le CNRP quant à l'impact des conclusions de la HAS : impossibilité immédiate d'utiliser le test HPV à ARN *APTIMA* en tant que tel, c'est-à-dire sans contrôle de cellularité, pour les structures l'utilisant aujourd'hui et donc arrêt de la recherche de HPV au moins momentanément pour les structures concernées.

Le CNP de biologie médicale indique qu'outre les critères de validation des techniques de détection de HPV requis suivants les critères de Meijer, il est important d'élargir le champ des possibles en permettant à une autre technique à qualité égale de rentrer sur le marché. Il précise que la biologie médicale étant accréditée à 100 %, la technique devra passer au tamis de la Validation De Méthode (VDM) qui tient compte entre autres d'une analyse bibliographique (sociétés savantes et recommandations HAS), d'une analyse et maîtrise des risques et d'une évaluation des performances de la méthode ; l'objectif final étant que le LBM puisse librement choisir une technique éprouvée sur le marché. Le CNP de biologie médicale suggère par ailleurs que si la littérature devait apporter des informations supplémentaires sur la validité du test HPV à ARN dans le suivi longitudinal, il serait alors possible de reconsidérer les présentes recommandations afin d'autoriser les laboratoires ne pratiquant pas d'auto-prélèvement à utiliser de telles techniques.

L'association de patientes Imagyn souhaite rappeler que, au-delà des différences de performances diagnostiques entre tests HPV à ADN ou à ARN, le test HPV à ADN réalisé sur APV n'est actuellement toujours pas disponible en France et qu'elle soutient vivement sa mise à disposition afin de permettre aux femmes qui n'ont pas la possibilité de bénéficier d'une consultation gynécologique pour différentes raisons (désert médical, précarité financière) puissent avoir la possibilité d'un dépistage HPV simple et accessible.

L'association de patientes 1 000 femmes 1 000 vies indique quant à elle ne pas comprendre la nécessité d'un contrôle cellulaire pour les tests HPV, considérant que ce prérequis d'obligation n'a pas de fondement, alors que les femmes pourraient tirer bénéfice d'une spécificité augmentée du test HPV à ARN sans altérer la sensibilité comparée au test HPV à ADN, avec comme conséquence des effets délétères du dépistage moindre. Pour rappel, contrôler la présence de matériel cellulaire dans le prélèvement destiné au test HPV, permet d'éviter d'éventuels faux-négatifs par absence de cellularité, et ainsi augmenter la fiabilité du résultat délivré aux patientes. Ce contrôle cellulaire est par ailleurs exigé par le COFRAC, organisme accréditant les laboratoires de biologie médicale.

La DGS et la CNAM insistent sur le manque de données de performances diagnostiques longitudinales solides pour le test HPV à ARN, ce qui a conduit notamment l'OMS à ne pas statuer sur l'utilisation de ces tests et s'interrogent sur les fondements de la conclusion finale de la HAS : « le test ARN peut être utilisé au même titre que le test ADN dans le cadre du dépistage du col de l'utérus, lorsqu'il est réalisé sur des prélèvements réalisés par les cliniciens ». Elles rappellent également que l'ARNm est plus fragile que l'ARN génomique ce qui peut présenter un risque pour la fiabilité des résultats et considèrent qu'il manque des études quantitatives sur ce point. À noter que l'OMS a prévu d'introduire de nouveaux algorithmes de dépistage dans une prochaine version de ses recommandations, dont feront partie le test HPV à ARN : l'OMS précise en effet (voir page 28 ci-dessus, et page 42 du rapport de

l'OMS¹³) que les données de performances diagnostiques du test HPV à ARN s'accumule et qu'une synthèse de ces données est nécessaire. La HAS rappelle également que le rapport de l'OMS se base notamment sur le *Handbook* de l'IARC en cours de rédaction¹⁴ : la méthode retenue par l'IARC est une revue systématique avec analyse individuelle et synthèse narrative des résultats des études incluses, alors que la présente évaluation est une méta-analyse dont les résultats poolés n'indiquent pas *a priori*, compte tenu des études actuellement disponibles, de perte de sensibilité significative du test HPV à ARN par rapport au test HPV à ADN. De plus, les données à dix ans de l'essai FOCAL (Strang *et al.* 2021) n'étaient pas disponibles lorsque l'OMS a émis ses dernières recommandations sur le dépistage du cancer du col utérin. Enfin, l'IARC indique que, dans la continuité du groupe de travail de l'OMS, les recommandations de l'OMS sur le dépistage par détection de l'ARN de HPV vont bientôt être publiées officiellement. Suite à ces remarques de la DGS, de la CNAM et de l'IARC, les éléments qui permettent d'y répondre ont été rerédigés dans le rapport, de manière plus détaillée et explicite.

La DGS indique par ailleurs qu'il sera nécessaire pour les industriels de développer un test HPV à ARN avec un contrôle cellulaire interne, et interroge la HAS sur la consultation du COFRAC. En effet, la DGS rappelle qu'il y a un enjeu en matière d'accréditation sur la phase pré-analytique si ce test était recommandé comme évoqué dans le rapport (sous-entendu, avec les conditions de réalisation revendiquées par la HAS).

Le COFRAC a bien été sollicité sur cette question par la HAS : il indique que le référentiel d'accréditation prévoit en effet une exigence de mise en œuvre de procédures de contrôle interne de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue. Il lui semble que la technique relative à la détection de l'ARNm est actuellement assez peu utilisée (ou assez peu présentée à l'accréditation par les laboratoires). Quoi qu'il en soit, le COFRAC précise qu'en conformité avec le référentiel d'accréditation, la mise en œuvre d'un contrôle cellulaire interne sera prise en compte dans l'évaluation d'accréditation de cet examen d'HPV par ARNm.

L'INCa insiste sur la nécessité d'informer les professionnels de santé de l'introduction d'un nouveau test de dépistage du cancer du col utérin et du type de prélèvement sur lequel il doit être réalisé (prélèvement clinicien et non pas APV).

¹³ World Health Organization. *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition.* Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>

¹⁴ IARC *Handbooks of Cancer Prevention* – Volume 18. *Cervical Cancer Screening. Summary and Evaluation: HPV RNA testing.*

8. Conclusion générale

L'objectif de cette évaluation était d'apprécier l'opportunité d'intégrer le test HPV à ARN dans le dépistage du cancer du col utérin, au même titre que le test HPV à ADN, et si oui sur quel(s) type(s) de prélèvement(s).

Pour ce faire, trois questions ont été définies :

- ➔ Question n°1 : Est-ce que la validité diagnostique du test HPV à ARN est différente de la validité diagnostique du test HPV à ADN validé pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin dans un contexte de dépistage primaire ?
- ➔ Question n°2 : Quelle est la performance longitudinale du test HPV à ARN comparée à celle du test HPV à ADN ?
- ➔ Question n°3 : Est-ce que la validité diagnostique d'un test HPV à ARN sur un auto-prélèvement (APV) est égale au test HPV à ARN sur un échantillon cervical collecté par un professionnel (*i.e.* prélèvement clinicien) ?

En préliminaire de cette conclusion, il est rappelé que cette évaluation se place dans le prolongement des recommandations de dépistage du col utérin définies par la HAS en 2019 (même population et même schéma de dépistage).

Pour rappel, les conclusions présentées ci-dessous sont fondées sur l'analyse critique des données de la littérature identifiée par une recherche documentaire systématique et sélectionnée sur des critères explicites ; la position d'un groupe pluridisciplinaire d'experts individuels ; et le point de vue collectif des organismes professionnels, des associations de patientes et des institutions, interrogés comme partie prenante.

En réponse à la question d'évaluation n°1, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée, ayant conduit à la réalisation d'une méta-analyse, ainsi que la position du groupe d'experts individuels, indiquent que le test HPV à ARN réalisé sur prélèvement clinicien présente des **performances diagnostiques transversales non différentes** de celles du test HPV à ADN.

En réponse à la question d'évaluation n°2, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée **semble à ce stade indiquer une protection longitudinale non différente** du test HPV à ARN comparé à celle du test HPV à ADN. À noter que pour cette question, les résultats sont issus d'un **nombre d'études limité et de qualité moyenne, voire médiocre**. Les experts du GT sont partagés quant à l'interprétation de ces données et leur appréciation de l'utilité médicale du test HPV à ARN.

En ce qui concerne les **conditions de réalisation du test HPV à ARN** réalisé sur prélèvement clinicien, l'ensemble des experts du groupe estiment que les trois conditions suivantes sont indispensables :

- la présence obligatoire d'un contrôle cellulaire interne ;
- des milieux de transport et conservation du prélèvement compatibles avec la majorité des tests disponibles sur le marché (ARN et ADN) ;
- des milieux de transport et conservation du prélèvement permettant la réalisation d'une cytologie réflexe.

En réponse à la question d'évaluation n°3, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée ainsi que la position des experts du GT, indiquent que le **test HPV à ARN ne doit pas être retenu dans le cadre des APV** car ses performances diagnostiques sont insuffisantes. Le test HPV à ADN reste ainsi le test à réaliser sur APV.

Par conséquent, l'ensemble des données recueillies lors de cette évaluation permettent de conclure que, compte tenu des données disponibles actuellement, le test HPV à ARN peut être réalisé comme le test HPV à ADN dans le cadre du dépistage du cancer du col, lorsqu'il est réalisé sur prélèvements cliniciens et sous réserve que les trois conditions de réalisation, décrites ci-dessus, soient respectées.

En ce qui concerne la nécessité d'un contrôle cellulaire interne, celle-ci doit s'appliquer également au test HPV à ADN déjà intégré dans la stratégie de dépistage du cancer du col utérin.

La conclusion de ce rapport pourra être revue afin de prendre en compte les futures données longitudinales et ainsi confirmer la similarité des performances diagnostiques longitudinales des deux types de tests HPV.

Pour les APV, le test HPV à ARN n'est pas retenu, et une attention doit être portée au maintien d'un accès conséquent au test HPV à ADN pour ne pas compromettre les stratégies de dépistage par APV pour les populations concernées.

Enfin, une attention devra être portée aux conséquences de l'introduction d'un nouveau test, en l'occurrence le test HPV à ARN, dans l'organisation et la mise en œuvre du dépistage organisé du cancer du col utérin ; l'appropriation des précédentes recommandations de la HAS n'étant pas encore aboutie. De plus, une information claire des professionnels de santé quant à l'introduction d'un nouveau test de dépistage, et du type de prélèvement sur lequel il doit être réalisé, est nécessaire.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
2. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4823>
3. Haguenoer K, Boyard J, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Fontenay R, Marret H, *et al.* L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : un essai randomisé en Indre-et-Loire. *Bull Epidemiol Hebdo* 2017;(2-3):59-65.
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus du papillome humain (test VPH) ou la cytologie gynécologique (test Pap). Etat des connaissances. Québec: INESSS; 2017.
https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Cancer_col_uterin.pdf
5. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol* 2012;32(6):e15-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.231>
6. Centre national de référence Papillomavirus. Trousses de détection des HPV ayant bénéficié d'une validation clinique pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. Document mis à jour le 22 janvier 2021. Besançon: CNR Papillomavirus; 2021.
<https://cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/Liste-des-trousses-de-detection-et-de-genotypage-des-HPV-validees-par-les-fabricants-de-milieus-v8.pdf>
7. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516-20.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24010>
8. Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, *et al.* Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):473-83.
<http://dx.doi.org/10.1309/ajcphvd7mip3fyvv>
9. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels
10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Pt A):139-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>
13. Harris RJ, Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ, Harbord RM, Sterne JA. Metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008;8(1):3-28.
<http://dx.doi.org/10.1177/1536867X0800800102>
14. Public Health England. Cervical screening: acceptable HPV tests. Updated 18 June 2019. London: PHE; 2019.
<https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-acceptable-hpv-tests/cervical-screening-acceptable-hpv-tests>
15. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition. Geneva: WHO; 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
16. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, *et al.* The IARC perspective on cervical cancer screening. *N Engl J Med* 2021;385(20):1908-18.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs2030640>
17. American Cancer Society, Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, *et al.* Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):321-46.
<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21628>
18. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, *et al.* 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102-31.
<http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000525>
19. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, *et al.* Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening. The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1411-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e318f29547>
20. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Halfon P, *et al.* Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011;129(3):691-701.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25726>
21. Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, *et al.* Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture(®) 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol* 2017;87:23-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.12.004>

22. Coquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):89-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.013>
23. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, *et al.* Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer* 2013;108(4):908-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.22>
24. Heideman DA, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, *et al.* The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51(11):3653-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01517-13>
25. Hovland S, Arbyn M, Lie AK, Ryd W, Borge B, Berle EJ, *et al.* A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *Br J Cancer* 2010;102(6):957-65.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605594>
26. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, *et al.* Head-to-head comparison of the RNA-based Aptima human papillomavirus (HPV) assay and the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany. *J Clin Microbiol* 2015;53(8):2509-16.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01013-15>
27. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, *et al.* Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):513-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e318280f3bc>
28. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, *et al.* Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):557-64.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02147-10>
29. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJ, Berkhof J, *et al.* 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1083-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>
30. Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, *et al.* Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol* 2018;108:32-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.004>
31. Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer* 2019;144(5):1073-81.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31819>
32. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, *et al.* Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima human papillomavirus (AHPV) assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol* 2019;57(1):e01177-18.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01177-18>
33. Zorzi M, del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, *et al.* Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2020;146(11):3114-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32695>
34. Strang TH, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, *et al.* Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus result. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):511.e1-e7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.038>
35. Ascitutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *J Clin Virol* 2018;101:69-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.002>
36. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, *et al.* Evaluation of a new APTIMA specimen collection and transportation kit for high-risk human papillomavirus E6/E7 messenger RNA in cervical and vaginal samples. *Sex Transm Dis* 2014;41(6):365-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000125>
37. Senkomago V, Ting J, Kwatampora J, Gukare H, Mugo N, Kimani J, *et al.* High-risk HPV-RNA screening of physician- and self-collected specimens for detection of cervical lesions among female sex workers in Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(2):217-24.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12628>
38. Senkomago V, des Marais AC, Rahangdale L, Vibat CR, Erlander MG, Smith JS. Comparison of urine specimen collection times and testing fractions for the detection of high-risk human papillomavirus and high-grade cervical precancer. *J Clin Virol* 2016;74:26-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.005>
39. Islam JY, Mutua MM, Kabare E, Manguro G, Hudgens MG, Poole C, *et al.* High-risk human papillomavirus messenger RNA testing in wet and dry self-collected specimens for high-grade cervical lesion detection in Mombasa, Kenya. *Sex Transm Dis* 2020;47(7):464-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001167>
40. Aranda Flores CE, Gomez Gutierrez G, Ortiz Leon JM, Cruz Rodriguez D, Sørbye SW. Self-collected versus clinician-collected cervical samples for the detection of HPV infections by 14-type DNA and 7-type mRNA tests. *BMC Infect Dis* 2021;21:504.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06189-2>
41. Borgfeldt C, Forslund O. Increased HPV detection by the use of a pre-heating step on vaginal self-samples analysed by Aptima HPV assay. *J Virol Methods* 2019;270:18-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.04.015>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patientes et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Société française de microbiologie
- Conseil national professionnel des pathologistes
- Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale
- Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- Conseil national professionnel des sages-femmes
- Collège de médecine générale
- France assos santé
- 1 000 femmes 1 000 vies
- Imagyn
- Ligue contre le cancer
- Mouvement Français pour le planning familial

Groupe de travail

- Dr Pierre Alemany, anatomo-pathologiste, Cabinet Ouest Pathologie, Brest (29)
- Dr Béatrix Cochand-Priollet, anatomo-pathologiste, Hôpital Cochin, Paris (75)
- Dr Jean-François Perotto, biologiste médical, LBMMS BIOLYSS, Bellac (87)
- Dr Hélène Piclet, gynécologue, Aubagne (13)
- Estelle Poignet, sage-femme, maison médicale, Rosières en Santerre (80)
- Dr Jacques Rimailho, gynécologue, Hôpital de Ranguel, Toulouse (31)
- Pr Yannick Ruelle, médecin généraliste, Centre municipal de santé universitaire Sainte-Margerite, Pantin (93)
- Dr David Veyer, virologue, Hôpital Européen George Pompidou, Paris (75).

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APV	Auto-prélèvement vaginal
ARN	Acide ribonucléique
ASC-US	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)
CCU	Cancer du col utérin
CIN	Néoplasie cervicale intraépithéliale (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>)
CIN2+	Néoplasie cervicale intraépithéliale degré 2 ou plus sévère (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia of degree 2 or more severe</i>)
CIN3+	Néoplasie cervicale intraépithéliale degré 3 ou plus sévère (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia of degree 3 or more severe</i>)
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie
CNP	Conseil national professionnel
CNRP	Centre national de référence des papillomavirus
COFRAC	Comité français d'accréditation
DGS	Direction générale de la santé - Ministère des solidarités et de la santé
DRR	<i>Detection rate ratio</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HPV	Papillomavirus humain
HSIL	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade (<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
IARC	Centre international de recherche sur le cancer (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
INCa	Institut national du cancer
IST	Infection sexuellement transmissible
LBC	<i>Liquid Based Cytology</i>
LBM	Laboratoire de biologie médicale
LSIL	Lésion épidermoïde intra-épithéliale de bas grade (<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
PICOTS	<i>Population, Intervention, Control action, Outcomes, Time, Studies</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnosis Accuracy Studies</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SPF	Santé publique France
VIA	<i>Visual Inspection with acetic Acid</i>
WHO	Organisation mondiale de la santé (<i>World Health Organization</i>)

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

