INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JUIN 2017

ÉTAT DES CONNAISSANCES

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)

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

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)

Rédigé par
Julie Lessard, Ph.D.
Khalil Moqadem, M.B.A., Ph.D

Avec la collaboration de
Patricia Goggin, M.D., M.Sc.
Marie-Hélène Mayrand, M.D., Ph.D., FRCSC

Coordination scientifique
Jim Boulanger, Ph.D.

Sous la direction de
Michèle de Guise, M.D., FRCPC

L'état des connaissances est destiné à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). Il ne contient pas de recommandations.
Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Équipe de projet

Auteurs

Julie Lessard, Ph.D.
Khalil Moqadem, M.B.A., Ph.D.

Collaboratrices

Patricia Goggin, M.D., M.Sc.

Marie-Hélène Mayrand, M.D., Ph.D., FRCSC

Direction

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Coordonnateur scientifique
Jim Boulanger, Ph.D.

Conseiller scientifique

Bernard Lespérance, M.D.

Recherche d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination
Renée Latulippe, B.A. (psy.), M.A. (sc.ed.)

Avec la collaboration de
Révision Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2016
ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-78880-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus de papillome humain (test VPH) ou la cytologie gynécologique (test PAP). État des connaissances rédigé par Julie Lessard, Khalil Moqadem, Patricia Goggin et Marie-Hélène Mayrand. Québec, Qc : INESSS; 2017. 58p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Collaboratrices

Dre Patricia Goggin, omnipraticienne, médecin-conseil, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec.

Dre Marie-Hélène Mayrand, obstétricienne-gynécologue, professeure, Université de Montréal et chercheuse au Centre de recherche du CHUM, axe Santé des populations.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

Dr Paul Bessette, obstétricien-gynéco-oncologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont), professeur titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, et chercheur au Centre de recherche du CHUS, axe Cancer

Dre Céline Bouchard, gynécologue, CHU de Québec

Dr François Coutlée, microbiologiste infectiologue, CHUM

Dr Alex Ferenczy, pathologiste, Hôpital général juif, Montréal

M. Eduardo Franco, Ph.D. épidémiologiste, Université McGill

Dre Sonia Gagnon, gynécologue, Hôpital du Sacré-Cœur

Dre Marie Plante, gynécologue oncologue, CHU de Québec

Dre Vanessa Samouëlian, gynécologue oncologue, CHUM

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

Dr Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérome (CSSS de Saint-Jérome)
M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

Mme Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)
Dr Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)
M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)
Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif
Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, médecin-conseil de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)
Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
Dr Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria
Dr Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)
Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)
Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Déclaration de conflits d'intérêts

Les intérêts déclarés pourraient porter sur des activités qui ne sont pas en lien direct avec le sujet traité. Ces intérêts ont été divulgués à l'ensemble des collaborateurs. Ils ont fait l'objet d'une évaluation et ont été jugés compatibles avec le présent mandat.

La **Dre Céline Bouchard** a reçu du financement de recherche de Merck et de GlaxoSmithKline.
Le **Dr François Coutlée** participera à l'évaluation de la trousse de génotypage VPH sur plateforme automatisée (Becton Dickinson). Il a participé à un groupe d'expert concernant la valeur thérapeutique du vaccin Gardasil 9 (Merck Sharp and Dome). Il a de plus participé à l'étude CCAST menant à la publication des travaux portant sur le dépistage primaire par le VPH. Il a aussi participé à la rédaction d'articles de revue en lien avec le dépistage ainsi qu'à un document conseil pour l'International Center for Infectious Diseases.
Le **Dr Eduardo Franco** a été consultant auprès des entreprises impliquées dans la vaccination contre le VPH (Merck et GSK) et le dépistage du cancer du col de l'utérus (BD, Roche, Abbott, Qiagen).
La **Dre Marie-Hélène Mayrand** a participé à une étude en lien avec un vaccin contre le VPH (Merck). Elle a de plus participé à des études menant à des publications portant sur le dépistage primaire par le VPH.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ..... B
RÉSUMÉ III
SUMMARY V
SIGLES ET ACRONYMES VII
GLOSSAIRE IX
INTRODUCTION 1
1.1 Cancer du col utérin 1
1.2 Virus du papillome humain (VPH) 2
1.3 Dépistage du cancer du col utérin 3
2 MÉTHODES 6
2.1 Requête et questions d'évaluation 6
2.2 Recherche documentaire 6
2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion 7
2.4 Experts consultés 7
3 COMPARAISON DU TEST VPH À LA CYTOLOGIE 8
3.1 Études retenues et qualité des études 8
3.2 Validité des tests 9
3.3 Efficacité des tests 14
3.4 Innocuité : taux d'orientation vers la colposcopie et autres effets 15
3.5 Autoprélèvement 16
4 RECOMMANDATIONS RELATIVES AU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN 18
4.1 Organismes ou associations de renommée internationale 18
4.2 Par pays 19
DISCUSSION 24
CONCLUSION 29
ANNEXE A 31
Stratégie de repérage d'information scientifique 31
ANNEXE B 33
Tableaux des publications retenues 33
ANNEXE C 35
Description et résultats des essais cliniques *randomisés* 35
ANNEXE D 44
Concordance entre le test Cobas 4 800 et le test HC2 44
RÉFÉRENCES 45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence des cancers invasifs du col utérin et de la mortalité par cancer du col par groupe d'âge au Canada (2002-2006) 2
Tableau 2 : Paramètres de validité, d'efficacité et de sécurité 6
Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques 7
Tableau 4 : Valeurs de sensibilité calculées dans les méta-analyses 9
Tableau 5 : Analyse de performance de Mustafa et ses collaborateurs [2016] 11
Tableau 6 : Risque de cancer du col, de cancer du col avancé et de décès selon la méthode de dépistage [Sankaranarayanan *et al.*, 2009] 14
Tableau 7 : Nombre de cancers invasifs détectés à chaque cycle de dépistage (25-60 ans) dans l'étude *New Technologies for Cervical Cancer* (NTCC) Screening 15
Tableau 8 : Recommandations de dépistage de l'OMS et d'associations nord-américaines 23

Tableau B 1 : Méta-analyses qui ont comparé le test VPH à la cytologie 33
Tableau B 2 : Essais cliniques *randomisés* qui ont comparé le test VPH à la cytologie 34
Tableau C 1 : Principaux résultats de performance et d'efficacité du test VPH en comparaison avec la cytologie dans les essais cliniques *randomisés* 41
Tableau D 1 : Taux de concordance entre le test Cobas 4 800 et le test HC2 44

RÉSUMÉ

La Société canadienne du cancer (SCC) estime que 280 nouveaux cas de cancer du col seront diagnostiqués au Québec en 2016, et que 80 décès seront enregistrés à cause de cette pathologie.

La principale cause du cancer du col utérin est la persistance de l'infection par un virus du papillome humain (VPH) à haut risque. Cette persistance du virus peut engendrer des anomalies cellulaires, qui dans le développement naturel de la maladie, peuvent mener au cancer du col de l'utérus. Les génotypes VPH-16 et VPH-18 sont associés à plus de 70 % des cancers du col utérin. L'infection au VPH est généralement transmise sexuellement par contact direct avec des muqueuses ou une peau infectées. La majorité des infections sont transitoires et vont disparaître en moins de 18 mois, surtout chez les femmes de 30 ans et moins. Toutefois, la persistance (plus de 2 ans) d'une infection au VPH augmente le risque de progression vers des lésions précancéreuses ou un cancer du col de l'utérus.

La cytologie gynécologique (ci-après nommée cytologie ou test Pap) consiste en l'analyse morphologique des cellules prélevées au niveau du col et étalées sur une lame pour détecter précocement la présence d'anomalies qui pourraient progresser vers des lésions cancéreuses. La cytologie présente toutefois des limites, dont la principale est sa sensibilité limitée. Dans une étude canadienne, la sensibilité de la cytologie a en effet été évaluée à 55,4 % (écart entre 33,6 et 77,2 %) et la spécificité à 96,8 % (écart entre 96,3 % et 97,3 %). Une méta-analyse a rapporté une sensibilité et une spécificité de la cytologie variant respectivement de 30 à 87 % et de 86 % à 100 %.

Le test de détection des virus du papillome humain (test VPH) emploie une technologie moléculaire pour détecter l'acide nucléique du VPH dans les cellules ou les sécrétions cervico-vaginales prélevées au niveau du col. Il vise l'identification de génotypes viraux à haut risque (aussi appelés oncogéniques) permettant ainsi d'identifier les femmes qui sont plus susceptibles d'avoir des lésions précancéreuses, donc plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus.

Devant l'implantation du programme de vaccination contre le VPH au Québec et en raison des changements dans la pratique du dépistage du cancer du col utérin dans le monde davantage orientée vers l'utilisation du test VPH, la Direction générale de cancérologie a confié à l'INESSS, en collaboration avec des experts du milieu, le mandat de comparer la validité, l'efficacité et la sécurité du test VPH à celle de la cytologie. À cet effet, les stratégies de dépistage récemment recommandées par les experts de différentes autorités, organismes ou associations ont été répertoriées.

Les méta-analyses ont montré que le test VPH est significativement plus sensible que la cytologie. La spécificité du test VPH est toutefois moindre que celle de la cytologie. Les données de performance des tests chez les populations vaccinées sont incomplètes et ne permettent pas de statuer précisément à propos des effets de la vaccination sur la sensibilité et la spécificité des examens de dépistage.

Dans un contexte de dépistage populationnel, l'application d'une stratégie de triage devrait permettre de réduire le taux d'orientation inutile vers la colposcopie et d'offrir un suivi adéquat aux femmes. Par ailleurs, l'observance des recommandations au sujet de l'âge et de l'intervalle de dépistage prescrit, de même que l'arrivée des populations vaccinées à l'âge du dépistage

pourraient réduire les risques associés à un nombre accru de colposcopies et optimiser l'utilisation du test VPH.

Le test VPH est recommandé comme test unique pour le dépistage primaire dans plusieurs pays et autorités dans le monde. Une même stratégie de dépistage devrait cibler à la fois les femmes non vaccinées et les femmes vaccinées. Une révision régulière des stratégies devrait être réalisée à mesure que l'effet populationnel de la vaccination est obtenu. La combinaison de la vaccination et du dépistage est la meilleure stratégie de prévention du cancer du col utérin.

SUMMARY

Comparison of cervical cancer screening strategies involving the human papillomavirus screening test (HPV test) or gynecological cytology (Pap test)

The Canadian Cancer Society (CCS) estimates that 280 new cases of cervical cancer will be diagnosed and 80 cervical cancer deaths recorded in Québec in 2016.

The leading cause of cervical cancer is persistent infection with a high-risk human papillomavirus (HPV). The virus's persistence can lead to cell abnormalities, which, in the natural development of the disease, can lead to cervical cancer. The HPV-16 and HPV-18 genotypes are responsible for more than 70 % of cases of cervical cancer. HPV infection is usually transmitted sexually through direct contact with infected skin or mucous membranes. Most infections are temporary and disappear within 18 months, especially in women aged 30 years and younger. However, the persistence (> 2 years) of an HPV infection increases the risk of progression to precancerous lesions or cancer of the cervix.

Gynecological cytology (hereinafter referred to as Pap test or cytology) consists of a morphological analysis of cells taken from the cervix and spread on a slide for the early detection of any abnormalities that could progress to cancerous lesions. However, the Pap test has certain limitations, the main one being its limited sensitivity. In a Canadian study, its sensitivity was determined to be 55,4 % (range : 33,6 % to 77,2 %) and its specificity was 96,8 % (range : 96,3 % to 97,3 %). A meta-analysis reported sensitivity and specificity for the Pap test ranging, respectively, from 30 % to 87 % and 86 % to 100 %.

The human papillomavirus screening test (HPV test) uses molecular technology to detect HPV nucleic acid in cells or cervical-vaginal secretions taken from the cervix. The aim of the test is to identify high-risk (or oncogenic) viral genotypes in order to identify women who are more likely to have precancerous lesions and, therefore, at greater risk for developing cervical cancer.

Given that an HPV vaccination program has been put in place in Québec, and because of changes in cervical cancer screening practice worldwide, which has shifted more to the use of the HPV test, the Direction générale de cancérologie (DGC) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), in collaboration with experts in the area, to compare the validity, efficacy and safety of the HPV test with those of the Pap test. To this end, the screening strategies recently recommended by experts from different authorities, organizations and associations were reviewed.

Meta-analyses have shown that the HPV test is significantly more sensitive than cytology. The specificity of the HPV test is lower than that of the Pap test. The data on these tests' performance in vaccinated populations are incomplete and are insufficient for accurately ruling on the impact of vaccination on these screening tests' sensitivity and specificity.

In a population-based screening context, the use of a triage strategy should reduce the rate of unnecessary referrals for a colposcopy and permit an adequate follow-up of women. In addition, adherence to the recommendations in terms of age and the prescribed screening interval, as well as the arrival of vaccinated populations at the age of screening, could reduce the risks associated with an increased number of colposcopies and optimize the use of the HPV test.

The HPV test is recommended as the only test for primary screening in a number of countries and by authorities around the world. A single screening strategy should target both unvaccinated and vaccinated women. The strategies should be reviewed on a regular basis as the population effect of vaccination is achieved. Combining vaccination and screening is the best strategy for preventing cervical cancer.

SIGLES ET ACRONYMES

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACP	American College of Physicians
ACS	American Cancer Society
ACSI	Altérations cellulaires de signification indéterminée (version française de ASC-US)
AMA	American Medical Association
AMSTAR	*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARTISTIC	*A Randomised Trial in Screening to Improve Cytology*
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCP	American Society for Clinical Pathology
ASC-US	*Atypical squamous cells of undetermined significance* (cellules squameuses atypiques de signification indéterminée)
ATHENA	*Addressing THE Need for Advanced HPV diagnostics*
CCCaST	*Canadian cervical cancer screening trial*
CCNS	Cancer Care Nova Scotia
CCO	Cancer Care Ontario
CEPO	Comité de l'évolution de la pratique en oncologie
CIN	*Cervical intraepithelial neoplasia* (néoplasie intra-épithéliale cervicale)
CPAC	Canadian Partnership Against Cancer (Canada)
DGC	Direction générale de cancérologie
ECR	Essai clinique *randomisé*
FDA	Food and Drug Administration
GECSSP	Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs
HERMES	*HEllenic Real Life Multicentric cErvical Screening*
HSIL	*High grade squamous intraepithelial lesion* (LIEHG : lésion squameuse intraépithéliale de haut grade)
HR	Haut risque
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IHPRC	International Human Papillomavirus Reference Center

IVA	Inspection visuelle à l'acide acétique
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
LAST	*Lower Anogenital Squamous Terminology Standradization Project for HPV Associated Lesions*
LSIL	*Low grade squamous intraepithelial lesion* (LIEBG : lésion squameuses intraépithéliale de bas grade)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NBCN	New Brunswick Cancer Network
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NLCSI	Newfoundland and Labrador Cervical Screening Initiatives
NTCC	*New Technologies for Cervical Cancer Screening*
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCCSN	Pan-Canadian Cervical Cancer Screening Network
RC	Rapport de cote
RdR	Ratio de risque
RIVM	National Institute for Public Health and the Environment (Pays-Bas)
RR	Risque relatif
SCC	Société canadienne du cancer
SIL	Squamous intraepithelial lesion (lésion squameuse intraépithéliale)
TOP	Toward Optimized Practice
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VPH	Virus du papillome humain
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Apoptose

Processus physiologique programmé qui conduit une cellule à sa mort naturelle[1].

Cytologie gynécologique

La cytologie gynécologique réfère, selon l'OQLF, à l'examen histologique de cellules du vagin, du col de l'utérus et de la vulve, entre autres, recueillies principalement lors du test de Papanicolaou[2].

Selon l'OQLF, plusieurs termes peuvent être employés pour désigner le test de Papanicolaou, dont test de Pap, test Pap, frottis de Papanicolaou, frottis cervicovaginal[3].

Dans le cadre de ce document, les termes cytologie et test Pap seront couramment employés.

Dépistage

Démarche de santé publique dans laquelle les membres d'une population risquant de souffrir d'une maladie ou de ses complications se voient poser des questions ou offrir un test visant à détecter les personnes présentant un risque suffisamment élevé pour justifier d'autres tests diagnostiques ou traitements [INESSS, 2016].

Lésion

La lésion est une aire de tissu anormal. Elle peut être bénigne ou maligne [NCI, 2017].

Précancéreux

Terme utilisé pour désigner une condition qui peut, ou qui est susceptible, de devenir un cancer [NCI, 2017].

SIL *Squamous intraepithelial lesion* (lésion squameuse intraépithéliale)

Cellules anormales présentes à l'épithélium de surface du col utérin.

Les SIL, aussi appelées NIC (néoplasie intraépithéliale cervicale ou CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) sont généralement causées par certains types de VPH. Les SIL ne sont pas un cancer, mais celles de haut grade pourraient le devenir et se propager dans les tissus sous-jacents.

Les résultats de cytologie sont habituellement présentés avec la terminologie SIL[4]. Traditionnellement, les résultats de biopsies étaient présentés avec la terminologie CIN. Depuis le consensus LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions) visant à uniformiser la terminologie en histopathologie, la terminologie SIL est maintenant utilisée. Les SIL sont classifiés, selon le degré de sévérité morphologique

[1] Larousse Médical. Apoptose [site Web]. Disponible à : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/apoptose/11318.
[2] Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Cytologie gynécologique [site Web]. 2017. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=26542808.
[3] Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Test de Papanicolaou [site Web]. 2014. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8877320.
[4] La terminologie utilisée lors d'un résultat d'un test Pap est décrite par l'American College of Obtetricians and Gynecologists (ACOG) dans Abnormal cervical cancer screening test results [site Web], disponible à : http://www.acog.org/Patients/FAQs/Abnormal-Cervical-Cancer-Screening-Test-Results.

cellulaire, de bas grade (LSIL) et de haut grade (HSIL). Les lésions sont ensuite qualifiés de CIN 1 (pour le bas grade) et CIN 2 ou 3 (pour le haut grade) [Stoler, 2013; Darragh *et al.*, 2012; Waxman *et al.*, 2012]. Dans ce document, nous nous servirons de la terminologie CIN qui est celle employée dans les publications sélectionnées.

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : [vrais positifs ÷ (vrais positifs + faux négatifs)] [INESSS, 2016].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non malades; elle se calcule ainsi : [vrais négatifs ÷ (vrais négatifs + faux positifs)] [INESSS, 2016].

Test Pap (test de Papanicolaou)

Intervention qui consiste à frotter la surface du col, ainsi que l'endocol de l'utérus (partie la plus basse et la plus étroite de l'utérus qui fait une protubérance dans le vagin) dans le but d'en prélever des cellules qui sont ensuite étalées sur une lame de verre pour être examinées au microscope. Le test Pap est employé pour détecter des changements précancéreux dans les cellules du col ainsi qu'un cancer du col de l'utérus [SCC, 2017].

Vaccin nonavalent

Vaccin prophylactique qui stimule la réponse immunitaire contre neuf antigènes différents. Par exemple, dans le cas du VPH, le vaccin nonavalent protègent contre neuf types de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Définition traduite et adaptée de [NCI, 2017].

Vaccin quadrivalent

Vaccin prophylactique qui stimule la réponse immunitaire contre 4 antigènes différents. Par exemple, dans le cas du VPH, le vaccin quadrivalent protègent contre 4 types de VPH (6, 11, 16, 18). Définition traduite et adaptée de [NCI, 2017]

Virus du papillome humain

Type de virus qui cause une altération morphologique, bénigne ou maligne, de l'épithélium squameux ou endocervical du col (p. ex. verrues/condylomes ou CIN/cancer). L'infection persistante par certains VPH à haut risque peut causer le cancer du col utérin. Les VPH à haut risque sont impliqués dans d'autres types de cancer (cancer de l'anus, de la vulve, du pénis, cancers oropharyngés. Définition traduite et modifié de [NCI, 2017].

Valeur prédictive positive (VPP)

Caractéristique de la performance d'un test qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test diagnostique; elle se calcule ainsi : [vrais positifs ÷ (vrais positifs + faux positifs)] [INESSS, 2016].

Valeur prédictive négative (VPN)

Caractéristique de la performance d'un test qui se définit comme la proportion des personnes qui n'ont pas la maladie parmi celles qui ont un résultat négatif à un test diagnostique; elle se calcule ainsi : [vrais négatifs ÷ (vrais négatifs + faux négatifs)] [INESSS, 2016].

INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer estime que 280 nouveaux cas de cancer du col seront diagnostiqués au Québec en 2016 (1 500 cas au Canada), et que 80 décès seront enregistrés des suites de cette pathologie (400 décès au Canada) [SCC, 2016].

Au Canada, l'incidence et la mortalité attribuable au cancer du col utérin ont diminué de façon substantielle au cours des cinquante dernières années [Dickinson *et al.*, 2012]. L'analyse des données canadiennes a montré que le taux de mortalité standardisé selon l'âge (*age standardized mortality*) est passé de 13,5 à 2,2 cas pour 100 000 femmes entre 1952 et 2006, ce qui représente une réduction de 83 %. La moitié de cette réduction a été observée entre 1972 et 2006 (de 7,7 à 2,2 cas par 100 000 femmes). Cette réduction de la mortalité est plus importante chez les femmes de 50 ans et plus. La même analyse a montré que l'incidence du cancer invasif du col a connu une réduction de 58 % depuis 1972 [Dickinson *et al.*, 2012].

L'amélioration des statistiques sur l'incidence et la mortalité serait attribuable en grande partie au dépistage réalisé avec le test de Papanicolaou (test Pap), aussi appelé cytologie gynécologique ou tout simplement cytologie[5]. Dans le dernier rapport concernant les indicateurs de performance du système de santé publié en 2015, le Partenariat canadien contre le cancer vise, à l'échelle nationale, la cible de 80 % de femmes qui auront passé au moins un test Pap au cours des trois dernières années [CPAC, 2015]. Au Québec, en 2012, 70,3 % des femmes âgées de 18 à 69 ans disaient avoir passé un test de dépistage du cancer du col avec au moins 1 test Pap au cours des 3 dernières années [CPAC, 2015].

1.1 Cancer du col utérin

La principale cause du cancer du col utérin est la persistance de l'infection par un virus du papillome humain. Cette persistance du virus peut engendrer des anomalies cellulaires, qui dans le développement naturel de la maladie, peuvent mener au cancer du col de l'utérus [Bosch et de Sanjosé, 2003; Walboomers *et al.*, 1999]. Selon l'International Human Papillomavirus Reference Center[6], plus de 200 génotypes de VPH sont reconnus. De ce nombre, 25 sont jugés à haut risque pour le développement du cancer du col; desquels 12 sont classés comme carcinogènes certains (dont les types 16 et 18), 1 comme probablement carcinogène et 12 comme possiblement carcinogènes [Bouvard *et al.*, 2009]. Les génotypes VPH-16 et VPH-18 sont associés à plus de 70 % des cancers du col utérin [Muñoz *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2003]. Le test Pap, utilisé traditionnellement pour le dépistage du cancer du col, permet de repérer des signes cytologiques de lésions précancéreuses et cancéreuses. Le test Pap est le test employé pour le dépistage depuis environ 60 ans. Les tests de détection de l'ADN ou de l'ARN du VPH (tests VPH) visent à détecter la présence du virus VPH dans un prélèvement fait au niveau du col utérin. Pour être cliniquement valide en dépistage du cancer du col, un test VPH doit pouvoir détecter une infection associée à une lésion CIN2+ et offrir le meilleur équilibre de sensibilité et de spécificité [Meijer *et al.*, 2009].

[5] Voir la définition de cytologie gynécologique dans le glossaire.
[6] International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones [site Web]. Disponible à : http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html.

Le dépistage par cytologie a permis de diminuer l'incidence de ce cancer au cours des dernières décennies, mais celle-ci demeure relativement stable au Canada depuis 2005 [SCC, 2016]. L'étude canadienne de Dickinson et ses collaborateurs [2012] a rapporté l'incidence du cancer invasif et de la mortalité pour 2002-2006 selon les groupes d'âge (tableau 1) [Dickinson *et al.*, 2012]. Des données plus récentes ont été publiées par la Société canadienne du cancer, indiquant que plus de 50 % des cancers du col, en 2010, étaient diagnostiqués chez les femmes de moins de 50 ans, avec un risque plus élevé pour les femmes âgées de 40 à 49 ans (taux d'incidence normalisé de 14,2 par 100 000 femmes) [SCC, 2016]. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a publié des données sur l'incidence du cancer du col utérin entre 2004 et 2007, indiquant que ce cancer est pratiquement inexistant chez les moins de 20 ans (3 cas entre 1984 et 2007 pour ce groupe d'âge), rare chez les moins de 30 ans (moins de 5 % des cancers par an) et qu'il touche davantage de femmes à partir de 30 ans (19 % des cancers chez les 30-39 ans, 29 % chez les 40-49 ans, 19 % des 50-59 ans et 29 % chez les 60 ans et plus) [Ouhoummane *et al.*, 2013]. L'impact de la vaccination sur la diminution de la prévalence des infections aux VPH a été démontré et résumé par une méta-analyse [Drolet *et al.*, 2015]. Une étude récente a montré une diminution de l'incidence des lésions précancéreuses dans les populations vaccinées [Benard *et al.*, 2016]. Toutefois, il n'y a pas encore de données disponibles concernant l'incidence des cancers du col utérin associés au VPH à l'ère post-vaccination considérant le délai important entre l'infection et le développement d'un cancer du col.

Tableau 1 : Incidence des cancers invasifs du col utérin et de la mortalité par cancer du col par groupe d'âge au Canada (2002-2006)

Groupe d'âge	Incidence des cancers invasifs du col (par 100 000 femmes)	Mortalité par cancer du col (par 100 000 femmes)
15 - 19	0,2	0
20 - 24	1,3	0,2
25 - 29	6,7	0,6
30 - 34	12,7	1,2
35 - 39	13,2	1,7
40 - 44	14,5	2,5
45 - 49	12,8	3,1
50 - 54	12,2	3,9
55 – 59	10,9	3,8
60 – 64	10,8	3,9
65 – 69	10,8	4,6
70 – 74	10,0	5,4
75 - 79	11,9	6,0
80 - 84	13,2	8,3

Adapté de Dickinson *et al.*, 2012.

1.2 Virus du papillome humain (VPH)

L'infection au VPH est généralement transmise sexuellement par contact direct avec des muqueuses ou une peau infectées. La majorité des infections sont transitoires et vont disparaître en moins de 18 mois, surtout chez les femmes de 30 ans et moins [Saslow *et al.*, 2012; Rodriguez *et al.*, 2008; Schlecht *et al.*, 2003]. Toutefois, la persistance (plus de 2 ans) d'une infection au VPH augmente le risque de progression vers des lésions précancéreuses ou un cancer du col de l'utérus [Plummer *et al.*, 2007]. Les génotypes viraux 16 et 18 sont associés à un risque plus élevé d'évolution vers un cancer du col [Muñoz *et al.*, 2006]. La progression vers le cancer est causée

par deux protéines du VPH, appelées E6 et E7, lesquelles, en inactivant les anti-oncogènes p53 et RB respectivement, causent une diminution de l'apoptose et une croissance cellulaire incontrôlée [Thomas *et al.*, 1999; Boyer *et al.*, 1996].

1.3 Dépistage du cancer du col utérin

1.3.1 Recommandations et prévention au Québec

L'Institut national de santé publique du Québec a recommandé, en 2011, que le dépistage du cancer du col, à l'aide de la cytologie, soit fait à un intervalle de 2 à 3 ans chez les femmes actives sexuellement (âgées de 21 ans et plus) et que l'âge limite du dépistage soit fixé à 65 ans si les résultats des deux derniers tests Pap étaient négatifs [INSPQ, 2011]. Le test VPH a été recommandé pour le triage des résultats équivoques (*Atypical squamous cells of undetermined significance* - ASC-US) obtenus par la cytologie. Au cours des périodes 2014-2015 et 2015-2016, environ 14 000 tests VPH ont été faits, en moyenne par année au Québec[7].

Un programme de vaccination contre le VPH, avec le vaccin quadrivalent qui inclut une protection contre les VPH 6, 11, 16 et 18, est offert au Québec depuis 2008. Le vaccin nonavalent (qui inclut les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) est utilisé au Québec depuis septembre 2016, dans ce même programme, en remplacement du vaccin quadrivalent. Il est donné actuellement aux jeunes (filles et garçons) en 4^{e} année du primaire. Il est aussi disponible gratuitement pour les filles jusqu'à 17 ans, et pour certains autres groupes à risque, déterminés selon les critères d'admissibilité établis par les autorités de santé [MSSS, 2016].

1.3.2 Les tests de dépistage disponibles

Cytologie gynécologique (test Pap)

Le test Pap consiste en l'analyse morphologique des cellules du col prélevées et étalées sur une lame pour détecter précocement la présence de cellules anormales qui pourraient progresser en lésions cancéreuses. La cytologie peut être dite conventionnelle si les cellules sont directement étalées manuellement sur une lame de verre après le prélèvement ou elle est dite en milieu liquide si le prélèvement est suspendu et conservé dans un milieu de préservation liquide. Par la suite, un certain nombre de cellules sont placées sur une lame par un procédé robotisé. L'avantage principal de la cytologie en milieu liquide par comparaison avec le test Pap conventionnel est qu'un seul prélèvement peut être employé pour la lecture cytologique et pour le test VPH [Saslow *et al.*, 2002]. La cytologie est un test peu coûteux dont le prélèvement est relativement simple. La lecture du test est qualitative et elle permet une description des anomalies cellulaires observées[8]. Advenant un rapport cytologique anormal, une nouvelle cytologie, un test VPH ou une colposcopie avec biopsie sera demandé.

L'impact du dépistage par la cytologie sur l'incidence de maladies invasives et de la mortalité attribuable au cancer du col de l'utérus est déjà reconnu. Par exemple, le dépistage à l'aide d'une

[7] Données obtenues du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

[8] Les principaux termes utilisés pour décrire les anomalies sont ASC, ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL et HSIL; ASC : *Atypical squamous cells* (cellules malpighienne atypique), ASC-US : *Atypical squamous cells of undetermined significance* (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée), ASC-H : *Atypical squamous cells, cannot exclude a high grade lesion*; AGC : *Atypical glandular cells;* LSIL : *Low grade squamous intraepithelial lesion* (lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade) et HSIL *: High grade squamous intraepithelial lesion* (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade). Bethesda System Website Atlas, Epithelial cell abnormalities, disponible à : https://web.archive.org/web/20160423065040/http://nih.techriver.net/bethesdaTable.php.

cytologie a été associé à une réduction significative du risque de décès par cancer du col (rapport de cote [RC] variant entre 0,28 - 0,60 pour le dépistage par groupe d'âge à partir de 30 ans; $p < 0,05$ pour chaque analyse) [Vicus *et al.*, 2014]. La méta-analyse de Peirson et ses collaborateurs [2013] a aussi montré l'effet protecteur du dépistage avec la cytologie (RC : 0,35 [IC 95 0,30 – 0,41].

La cytologie gynécologique présente toutefois des limites. D'un point de vue technique, la lésion peut ne pas être échantillonnée, la préservation des cellules peut être sous-optimale ou les cellules anormales peuvent demeurer collées à la spatule (cytobrosse ou balai endocervical dans certains cas) plutôt que d'être transférées sur la lame ou dans le flacon [Franco *et al.*, 2001]. De plus, l'interprétation des lames cytologiques, c'est-à-dire l'identification des cellules prélevées, est variable selon les observateurs. La cytologie est moins sensible pour la détection des lésions glandulaires pré-invasives et invasives qu'elle ne l'est pour la détection des lésions de cellules squameuses (aussi appelées malpighiennes) [Goodman, 2015].

La sensibilité de la cytologie a été évaluée, dans une étude canadienne, à 55,4 % (écart entre 33,6 et 77,2 %) avec une spécificité de 96,8 % (écart entre 96,3 % et 97,3 %) [Mayrand *et al.*, 2007]. Une méta-analyse de 94 études portant sur la cytologie conventionnelle et de 3 études portant sur la cytologie en milieu liquide, et qui ne compte que de 12 études pour lesquelles le biais estimé est moindre, a rapporté une sensibilité pour la cytologie variant de 30 % à 87 % et une spécificité variant de 86 % à 100 % [Nanda *et al.*, 2000]. La proportion de faux négatifs obtenue avec le test Pap est difficile à évaluer puisque les femmes qui ont participé au dépistage n'ont pas eu de colposcopie de confirmation lorsque le frottis était normal. Selon Soost et ses collaborateurs [1991], ce taux pourrait atteindre 50 % [Soost *et al.*, 1991]. L'étude de Katki et ses collaborateurs [2011] a montré une incidence cumulée sur 5 ans de cancer du col de 7,5 par 100 000 femmes pour celles qui ont eu une cytologie dont le résultat était négatif (n = 319 177), soit près du double du résultat obtenu pour les femmes dont le test VPH était négatif (3,8 par 100 000 femmes; n =315 061) [Katki *et al.*, 2011].

Test de détection des VPH (test VPH)

Le test VPH détecte la présence d'acide nucléique (ADN ou ARNm) du VPH dans les cellules ou sécrétions prélevées au niveau cervical. Le test était originalement utilisé pour aider au diagnostic de résultats cytologiques incertains [Kinney *et al.*, 1998]. Il vise l'identification de génotypes viraux à haut risque (aussi appelés oncogéniques), permettant ainsi d'identifier les femmes qui sont plus susceptibles de subir des modifications précancéreuses et qui sont plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus [Goodman, 2015; Cuzick *et al.*, 2014; Kjaer *et al.*, 2010].

Il existe trois types de tests, soit les tests dit génériques qui détectent de manière groupée 13 ou 14 types de VPH oncogènes, les tests de génotypage qui identifient précisément des génotypes présents ou les tests qui combinent les deux méthodes, appelés de génotypage ciblé, qui détectent habituellement les types 16 et 18 séparément, alors que les autres types oncogènes sont regroupés [Coutlée *et al.*, 2013]. Le test Hybride Capture 2 (HC2) de Qiagen est un test générique approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2003. Il permet la détection groupée de 13 génotypes de VPH à haut risque [Terry *et al.*, 2001]. À cause de la longue période écoulée depuis qu'il a été rendu disponible, le test HC2 est quelque fois considéré comme un test de référence pour évaluer la performance des autres tests VPH [Meijer *et al.*, 2009].

Parmi les tests de génotypage ciblé, le test Cobas 4 800, approuvé par la FDA en 2014, détecte la présence des génotypes VPH-16 et 18 séparément, en plus d'un groupe de 12 autres génotypes à

haut risque [Isidean *et al.*, 2014]. Santé Canada a approuvé le test Cobas 4 800 en 2014 pour le dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme âgée de 25 ans et plus [Roche Diagnostics Canada, 2014]. La décision de Santé Canada repose sur les résultats de l'étude américaine ATHENA à laquelle ont participé plus de 42 000 femmes [Wright *et al.*, 2015].

Le test VPH peut être utile dans différents scénarios de dépistage et de suivi de traitement qui peuvent être regroupés en trois grands volets : 1) le dépistage primaire par un test unique ou combiné à un deuxième test; 2) le test de triage pour déterminer la conduite clinique à tenir dans le cas d'un résultat cytologique avec ASC-US; et 3) le test de suivi pour les femmes traitées pour une lésion de haut grade afin d'évaluer la réussite ou l'échec du traitement [Arbyn *et al.*, 2012].

2 MÉTHODES

2.1 Requête et questions d'évaluation

Devant l'implantation du programme de vaccination contre le VPH au Québec et des changements dans la pratique relative au dépistage du cancer du col utérin dans le monde davantage orientée vers l'utilisation du test VPH, la Direction générale de cancérologie a confié à l'INESSS, en collaboration avec des experts du milieu, le mandat de comparer la validité, l'efficacité et la sécurité du test VPH à celles de la cytologie (test Pap) en plus de répertorier les stratégies de dépistage récemment recommandées par les experts relevant de différentes autorités, organismes ou associations.

Cet état des connaissances vise à répondre aux questions suivantes, selon la littérature disponible :

- Comment se compare le test VPH à la cytologie en termes de validité, d'efficacité et de sécurité pour le dépistage primaire du cancer du col utérin?

Les différents paramètres discutés dans ce document sont présentés au tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Paramètres de validité, d'efficacité et de sécurité

Validité	Efficacité	Sécurité	Autre
- Sensibilité - Spécificité - Valeurs prédictives positive et négative - Fréquence des spécimens inadéquats pour analyse - Impact de la vaccination sur la performance	- Incidence du cancer du col - Mortalité par cancer du col	- Proportion de femmes orientées vers la colposcopie	- Capacité d'auto-prélèvement

- Quelles sont les lignes directrices concernant le dépistage du cancer du col recommandées par des organismes, des associations professionnelles et par d'autres pays?

2.2 Recherche documentaire

Une recherche documentaire a été effectuée dans la base de données MEDLINE (par l'interface PubMed). Les principaux mots clés ont été : *cervical cancer*, *uterine cervical neoplasm*, *uterine cervical carcinoma*, *cervical intraepithelial neoplasia*, *cervix cancer*, *cancer of the uterine cervix*, *ASC-US*, *screening*, *HPV test*, *cobas test*, *HC2 test*, *pap test*, *smear test*, *papanicolaou test* et *liquid cytology*. La recherche a ciblé les publications qui portent essentiellement sur la comparaison du test VPH à la cytologie pour le dépistage du cancer du col utérin. La période couverte est de 2010 à 2016. Des mises à jour ont été faites au cours de la réalisation de ce travail pour inclure les études publiées jusqu'en novembre 2016. L'examen des bibliographies des études importantes a été fait pour recenser des études non repérées par notre stratégie de recherche. Les publications en français et en anglais ont été retenues. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse

ont été privilégiées. De plus, les essais cliniques *randomisés*, quel que soient l'âge des participantes et l'année de publication, ont été retenus.

Par ailleurs, une recherche a été réalisée pour repérer les guides de pratique portant sur le dépistage du cancer du col dans d'autres pays et dans les provinces canadiennes ou encore les recommandations publiées par des organismes et des associations scientifiques de renommée internationale.

Le détail de la recherche documentaire est présenté à l'annexe A. L'appréciation de la qualité des revues a été réalisée avec la grille révisée R-AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*).

2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, de même que les publications provenant d'essais cliniques *randomisés* qui ont comparé les tests VPH à la cytologie ont été retenues. Les études ayant évalué le *co-testing*, c'est-à-dire l'utilisation combinée de la cytologie et du test VPH, n'ont pas été retenues, mais cette stratégie a pu être rapportée selon les informations présentes dans certains documents, tels que des guides de pratique ou lignes directrices, par exemple provenant des États-Unis. Une attention particulière a été portée aux études qui faisaient état de l'utilisation du test Cobas 4 800, test actuellement utilisé au Québec pour le triage des ASC-US. En cet égard, l'annexe D présente quelques études qui ont comparé le test Cobas 4 800 au test HC2.

Les études narratives, comparatives non *randomisées* et les résumés de conférences ont été exclus.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
POPULATION	Femmes actives sexuellement ou qui l'ont été, tous les âges ciblés dans les études	
INTERVENTION	Test VPH (tous les tests)	
COMPARATEUR	Cytologie (conventionnelle ou liquide)	
RÉSULTATS (OUTCOMES)/ PARAMÈTRES À ÉVALUER	Validité, efficacité et sécurité (voir section 2.1)	
CONTEXTE D'INTERVENTION	Dépistage primaire	
TYPES DE PUBLICATION ET DEVIS D'ÉTUDE	Revues systématiques, méta-analyses, Essais cliniques *randomisés* Rapports d'évaluation de technologies	Études non *randomisées* Essais non comparatifs
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Bonne et excellente	

2.4 Experts consultés

Deux experts du domaine (gynécologue, médecin de santé publique) ont été invités à donner leurs commentaires et suggestions sur le document en cours de production.

L'état des connaissances a aussi été présenté au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'INESSS à des fins de lecture et de commentaires.

Un processus de lecture externe a été appliqué afin de recueillir les opinions de huit experts de diverses spécialités (gynécologie, gynéco-oncologie, microbiologie, pathologie, épidémiologie).

3 COMPARAISON DU TEST VPH À LA CYTOLOGIE

3.1 Études retenues et qualité des études

La recherche documentaire a permis de retenir quatre méta-analyses qui ont comparé le test VPH et la cytologie pour le dépistage du cancer du col (annexe B) ([Mustafa *et al.*, 2016; Pileggi *et al.*, 2014; Arbyn *et al.*, 2012; Murphy *et al.*, 2012]. Un rapport d'évaluation des technologies en santé réalisé par le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé de la Belgique) a été répertorié. Il s'agit d'une mise à jour de la revue systématique d'Arbyn et ses collaborateurs [2012], mais les données qui y sont présentées pour la comparaison des tests sont celles de la revue de 2012.

La qualité des revues systématiques, évaluées par deux professionnelles avec la grille R-AMSTAR, est indiquée dans le tableau B1 (annexe B). Les revues systématiques ont procédé à l'évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques *randomisés* (ECR), ce qui n'a pas été repris mais sera discuté au besoin.

Mustafa et ses collaborateurs [2016] ont publié une revue systématique avec méta-analyse qui a comparé la performance de trois modalités de dépistage : la cytologie, le test VPH et l'inspection visuelle après application d'acide acétique, et cela dans le but d'appuyer les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). La comparaison directe du test VPH à la cytologie a été réalisée dans 11 études publiées entre 2001 et 2012. Les auteurs y ont inclus des études observationnelles prospectives ou transversales qu'ils ont rapportées comme présentant une faible source de biais. Quelques études incluses dans la comparaison du test VPH à la cytologie proviennent de pays dont les ressources sont limitées. Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont analysé les résultats de 8 publications issues d'ECR qui ont comparé le test VPH à la cytologie. Arbyn et ses collaborateurs [2012] ont publié une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer différents tests VPH en comparaison avec la cytologie pour le dépistage primaire, le triage des femmes dont le résultat de la cytologie était équivoque et pour le suivi des femmes traitées. Murphy et ses collaborateurs [2012] ont publié une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer le test VPH et la cytologie en termes de réduction du nombre des lésions précancéreuses et de l'apparition de cancers invasifs à travers le temps.

Dix essais cliniques *randomisés* ont été répertoriés et sont présentés au tableau B2 (annexe B). Une description des études et certains résultats sont présentés à l'annexe C. La revue systématique de Murphy et ses collaborateurs [2012] a signalé que la plupart des ECR avaient obtenu une source de financement du secteur public ou d'organisations non gouvernementales, mais que l'une d'elles avait reçu des fonds provenant en partie de l'industrie. Certaines études répertoriées ont aussi reçu des contributions d'entreprises ou d'industries pouvant être, par exemple, sous forme de matériel et test fourni pour l'étude[9].

[9] L'étude ATHENA, portant sur le test COBAS 4 800 de ROCHE, a été financée par ROCHE Moleculars Systems, CA [Wright *et al.*, 2015]. Les tests COBAS 4 800 de l'étude HERMES ont été fournis par ROCHE Diagnostics [Agorastos *et al.*, 2015].

Comme les revues systématiques et méta-analyses ont, pour la plupart, employé les résultats des essais *randomisés*, les données issues des méta-analyses sont présentées afin de permettre une vision globale des études réalisées. Les données primaires des ECR ont été rapportées si elles apportaient une valeur ajoutée à l'évaluation de la comparaison des tests.

3.2 Validité des tests

Sensibilité

Les quatre revues systématiques avec méta-analyses ont donné l'avantage de la sensibilité au test VPH en comparaison avec la cytologie pour la détection des lésions CIN2+ et CIN3+ (tableau 4).

La sensibilité globale estimée a été supérieure pour le test VPH selon l'analyse de Mustafa et ses collaborateurs [2016], mais les valeurs statistiques relatives à la comparaison des tests n'ont pas été rapportées (tableau 4) [Mustafa *et al.*, 2016].

Dans l'analyse de Pileggi et ses collaborateurs [2014], les valeurs de détection relatives du test VPH ont été supérieures à celles de la cytologie pour les lésions CIN2+ (sur la base de 7 études) et CIN3+ (sur la base de 5 études) tel qu'indiqué au tableau 4, mais les auteurs ont mentionné la forte hétérogénéité entre les études (CIN2+ : I^2 = 93,6 %, CIN3+ : I^2 = 87 %) [Pileggi *et al.*, 2014].

Tableau 4 : Valeurs de sensibilité calculées dans les méta-analyses

	Détection 1er cycle de dépistage		Détection 2e cycle de dépistage		Détection globale	
Méta-analyses	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
Mustafa *et al.*, 2016 (Sensibilité globale estimée[a])					VPH : 94 % [89 - 97]* Cyto : 70 % [57 - 80]	
Arbyn *et al.*, 2015; 2012 (Sensibilité relative [IC 95 %])	**1,27 [1,06 – 1,52]***	1,14 [0,93 – 1,40]*		CIN3+ 0,43 [0,33 – 0,56] Cancer 0,13 [0,04 – 0,44]		
Pileggi *et al.*, 2014 (Détection relative [IC 95 %])					1,45 [1,05 – 2,00]* **p < 0,001**	1,48 [1,02 – 2,13]* **p < 0,001**
Murphy *et al.*, 2012 (Taux de détection [IC 95 %])	1,52 [1,15 – 2,00]* **p = 0,003**	1,67 [1,27 – 2,19]* **p = 0,0002**	0,57 [0,45 – 0,71]* **p < 0,00001**	0,49 [0,37 – 0,66]* **p < 0,00001**	1,19 [0,94 – 1,50]	1,09 [0,84 – 1,42]

*Résultats en faveur du test VPH; les données en caractère gras indiquent un seuil statistique significatif. [a]Sensibilité globale estimée : Une analyse pairée avec un modèle hiérarchique a combiné la sensibilité pour comparer, à partir des études retenues, le test VPH et la cytologie.

La sensibilité des différents tests VPH pour détecter des lésions CIN3+ a varié de 87,0 % à 97,4 % [Arbyn *et al.*, 2012]. Les résultats d'un premier cycle de dépistage ont montré une meilleure sensibilité des tests VPH comparativement à la cytologie, et ce de manière significative pour les CIN2+. Les auteurs ont aussi montré qu'en deuxième cycle de dépistage, lorsqu'une analyse était réalisée pour comparer la détection des CIN3+ chez les femmes qui avaient eu un test VPH négatif ou une cytologie normale au premier dépistage, les femmes qui avaient eu un test VPH négatif ont présenté significativement moins de CIN3+ que celles dont la cytologie était normale (tableau 4). Le ratio de détection relative des cancers au deuxième dépistage était aussi en

faveur du test VPH. Ainsi, moins de cancers ont été détectés si les femmes avaient eu un test VPH dont le résultat était négatif comparativement à celle qui avaient eu une cytologie normale au premier cycle de dépistage (tableau 4) [Arbyn *et al.*, 2012].

Les résultats de 7 ECR publiés entre 2007 et 2010, jugés de bonne qualité, ont été retenus aux fins d'analyse dans la revue de Murphy et ses collaborateurs [2012]. Des risques relatifs (*HPV-based screening/cytology-based screening*) ont été calculés pour les CIN2, CIN2+ et CIN3+ pour un premier dépistage et pour des dépistages répétitifs [Murphy *et al.*, 2012]. Les résultats des taux relatifs de détection des CIN2+ et CIN3+ aux premier et deuxième cycles de dépistage sont présentés au tableau 4. Le dépistage avec le test VPH s'est avéré plus sensible que la cytologie et a permis de déceler plus de CIN2, CIN2+ et CIN3+ au premier cycle de dépistage (tableau 4). Au deuxième cycle de dépistage, moins de CIN2+ et de CIN3+ ont été détectés dans le groupe dont les participantes avaient d'abord passé le test VPH. Il n'y a pas eu de différence significative entre les taux cumulatifs de détection (premier et deuxième tests combinés) des CIN2+ et CIN3+ (tableau 4) [Murphy *et al.*, 2012].

Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont effectué des analyses supplémentaires pour déterminer si certaines variables des études avaient pu modifier la sensibilité des tests. Ils ont évalué l'impact de l'âge des femmes, de la qualité des études, des critères d'évaluation des résultats de colposcopies, de l'intervalle entre les tests de dépistage (3 ou 5 ans), de la prise en charge après un test VPH positif (colposcopie ou autre), du test VPH utilisé (HC2 ou PCR) et de la cytologie (conventionnelle ou milieu liquide). Dans des analyses univariées, aucune des variables précédemment mentionnées n'a eu de répercussion significative sur les mesures de détection relatives [Pileggi *et al.*, 2014].

Spécificité

Dans les trois revues systématiques qui l'ont analysée, la spécificité a été supérieure pour la cytologie par rapport au test VPH, mais les écarts de spécificité entre les tests ont été relativement faibles [Mustafa *et al.*, 2016; Pileggi *et al.*, 2014; Arbyn *et al.*, 2012].

La spécificité globale estimée par Mustafa et ses collaborateurs [2016] a été plus grande pour la cytologie (95 % [IC 95 % 92 - 97]) que pour le test VPH (90 % [IC 95 % 86 - 93]), mais sans valeur statistique en ce qui a trait à la comparaison des tests [Mustafa *et al.*, 2016].

Selon Pileggi et ses collaborateurs [2014], les valeurs de spécificité relative pour la détection des CIN2+ (0,987 [0,979–0,996]) et CIN3+ (0,987 [0,979–0,996]) ont été en faveur de la cytologie. L'hétérogénéité de cette analyse a été qualifiée de modérée (CIN2+ : I^2 = 45,6 %, CIN3+ : I^2 = 43,9 %). Les auteurs ont aussi mentionné que la plus faible spécificité du test VPH était attribuable à l'impossibilité de différencier les lésions qui allaient régresser ou celles qui demeureraient stables [Pileggi *et al.*, 2014].

Arbyn et ses collaborateurs [2012] ont mentionné que la spécificité du test VPH Hybrid Capture 2 a été inférieure à celle de la cytologie, ce qui, selon eux, pourrait être compensé par l'application d'un algorithme approprié impliquant un triage avec un examen cytologique ou un test VPH pour déterminer les génotypes 16 ou 18 [Arbyn *et al.*, 2012].

Dans des analyses univariées de Pileggi et ses collaborateurs [2014], l'âge des participantes a influé significativement sur la spécificité du test VPH. Deux analyses ont été réalisées, une comprenant des femmes âgées de moins de 35 ans et l'autre portant sur des femmes âgées de 30 ans et plus. L'hétérogénéité était moindre dans le groupe des femmes de 30 ans et plus. Chez les 30 ans et plus, la spécificité de la cytologie et celle du test VPH étaient similaires pour la

détection des CIN2+et CIN3+ (RR : 0,996 [IC 95 % 0,990 – 1,002]. Dans le groupe des femmes âgées de moins de 35 ans, le test VPH a montré une spécificité moindre que la cytologie pour les CIN2+ (RR : 0,95 [IC 95 % 0,93-0,96)] et pour les CIN3+ (RR : 0,94 [IC 95 % 0,92-0,96] [Pileggi *et al.*, 2014]. La spécificité du test VPH a aussi été rapportée comme étant meilleure lorsque les participantes étaient âgées de 30 ans ou plus dans l'essai *randomisé* HERMES (97,7 % comparativement à 92,1 % chez les femmes de 25 à 29 ans), donnée qui n'était pas incluse dans l'analyse de Pileggi et ses collaborateurs [2014] [Agorastos *et al.*, 2015].

Valeurs prédictives

Mustafa et ses collaborateurs [2016] ont présenté des différences absolues pour les valeurs de vrais positifs et négatifs et de faux positifs et négatifs en comparant des résultats calculés pour 1 000 femmes asymptomatiques (considérant une prévalence de CIN2/3 à 2 %) (tableau 5). En différence absolue, le nombre de femmes correctement identifiées avec un CIN2/3 était supérieur de 5 femmes sur 1 000 avec le test VPH comparativement à la cytologie. Par ailleurs, le test de 5 femmes sur 1 000 femmes a été faussement reconnu comme étant négatif alors que la femme avait un CIN2/3. Concernant la différence absolue des faux positifs, le résultat implique que, pour 49 femmes de plus par 1 000 femmes, l'investigation par colposcopie n'était pas nécessaire si le test VPH était utilisé plutôt que la cytologie pour le dépistage des lésions CIN2/3 [Mustafa *et al.*, 2016].

Tableau 5 : Analyse de performance de Mustafa et ses collaborateurs [2016]

	Test VPH	Cytologie	Qualité de la preuve (GRADE)
	Nombre par 1000 femmes testées* (IC 95 %)		
Vrais positifs	19 (18 - 19)	14 (11 - 16)	Élevé
- différence absolue	5 de plus		
Faux négatifs	1 (1 - 2)	6 (4 - 9)	
- différence absolue	5 de moins		
Vrais négatifs	882 (843 – 911)	931 (902 – 950)	Modéré
- différence absolue	49 de moins		
Faux positifs	98 (69 – 137)	49 (29 – 78)	
- différence absolue	49 de plus		

*femmes asymptomatiques avec une prévalence de CIN2/3 à 2 %

Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont calculé des valeurs prédictives positives relatives à partir des données des études *randomisées*. Sur la bases de quatre études, les valeurs de VPP calculées ont été en faveur de la cytologie, mais sans différence statistiquement significative (CIN2+ : RR = 0,93 [IC 95 0,61 – 1,43]; CIN3+ : RR = 0,86 [IC 95 0,52 – 1,41]. Lorsqu'elles étaient évaluées chez les femmes de 30 ans et plus, les spécificités de la cytologie et du test VPH ont été comparables.

Pour ce qui est des valeurs prédictives négatives, elles ont été élevées, soit près ou égale à 100 %, pour les deux tests selon les études qui les ont rapportées [Agorastos *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2015; Elfstrom *et al.*, 2014; Mayrand *et al.*, 2007].

Tests inadéquats

Un seul essai a rapporté le pourcentage de tests invalides, qui était légèrement supérieur pour la cytologie (2 %) par rapport au test VPH (0,6 %), mais sans valeur statistique à l'appui [Castle *et al.*, 2011]. Dans un autre essai, le test VPH a été invalide dans 0,1 % des cas (3 tests invalides sur 4 009) [Agorastos *et al.*, 2015].

Performance des tests dans les populations vaccinées

La vaccination a pour effet de diminuer la prévalence des infections par les VPH des types inclus dans les vaccins, qui contiennent tous, minimalement, les types 16 et 18. La diminution de la prévalence des infections a un effet sur les valeurs prédictives d'un test. La sensibilité d'un test pourrait être affectée ou non selon certaines caractéristiques du test, par exemple sa nature subjective. La cytologie est un test subjectif puisqu'elle dépend de l'interprétation faite par les cytotechniciens et qu'elle est soumise à une variation selon les observateurs. La sensibilité de la cytologie pourrait diminuer si le nombre de cytologies anormales était réduit à la suite de la vaccination, puisque les cytotechniciens verraient moins de cytologies anormales qu'avant. Le test VPH est un test objectif dont le résultat est positif ou négatif pour un type ou un groupe et parce que ses résultats sont lus par un instrument calibré et automatisé, ce qui en fait un test dont la sensibilité ne devrait pas varier.

Selon la modélisation de Franco et ses collaborateurs [2009], une prévalence de moins de 5 % affecterait la VPP de sorte que la plupart des cytologies anormales mèneraient à une prise en charge et à un suivi non nécessaire. Les auteurs ont aussi mentionné que la vaccination risque d'augmenter le nombre de faux négatifs conséquemment à une lecture moins méticuleuse des lames cytologiques. Ils anticipent que cela aura pour effet de diminuer la sensibilité, déjà faible, de la cytologie. Selon eux, la spécificité pourrait également diminuer si les cytotechniciens craignent de manquer un cas, ce qui générerait davantage de faux positifs [Franco *et al.*, 2009].

Une étude albertaine a rapporté l'effet de la vaccination, qui a débuté en 2008, sur les lésions du col utérin (n = 10 204) [Kim *et al.*, 2016]. Les auteurs ont noté une diminution significative du risque de lésions de bas grade (RC : O,72 [IC 95 % 0,63 – 0,82]) et du risque de lésions de haut grade (RC : 0,50 [IC 95 % 0,30 – 0,85] chez les femmes qui avaient reçu trois doses du vaccin quadrivalent [Kim *et al.*, 2016]. Dans une autre étude, les femmes non vaccinées ont présenté un plus grand nombre de cytologies anormales comparativement à celles qui avaient été vaccinées (RC : 1,24 [IC 95 % 1,12 – 1,37] [Beer *et al.*, 2014]. Dans l'étude de Palmer et ses collaborateurs [2016], peu de diagnostics de CIN3+ ont été rapportés dans la population vaccinée. L'étude de Benard et ses collaborateurs [2016] a noté une diminution significative du nombre de lésions de tous grades chez les jeunes femmes de 15 à 24 ans qui avaient été vaccinées [Benard *et al.*, 2016; Palmer *et al.*, 2016].

L'étude de Palmer et ses collaborateurs [2016] a évalué l'impact de la vaccination sur la cytologie en analysant de manière rétrospective les résultats de 95 876 cytologies. Après trois doses du vaccin bivalent, l'étude a rapporté une diminution significative de la VPP pour les CIN2+ et une augmentation significative de 38 % du nombre d'orientations nécessaires vers la colposcopie pour diagnostiquer une lésion CIN2+. Les auteurs n'ont pas rapporté de diminution significative de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie [Palmer *et al.*, 2016].

Selon certains auteurs, les effets de la diminution de la prévalence pourraient être contrés par la centralisation de la lecture des lames dans un seul endroit ou par le choix du test VPH suivi d'un triage réalisé par cytologie [Giorgi Rossi *et al.*, 2017; El-Zein *et al.*, 2016; Franco *et al.*, 2009]. La prévalence des cytologies anormales serait ainsi concentrée à la suite des résultats VPH positifs

et elle pourrait augmenter l'habileté des techniciens à les évaluer [Franco *et al.*, 2009]. Cela a été démontré dans l'étude ATHENA [Wright *et al.*, 2016].

Pour une protection optimale, la plupart des études et des lignes directrices recommandent actuellement un dépistage similaire peu importe la couverture vaccinale en attendant que des données probantes sur la performance des tests dans les cohortes vaccinées permettent d'ajuster les recommandations. Selon Giorgi Rossi et ses collaborateurs [2017], un protocole unique de dépistage pourrait aussi être envisagé quand l'effet populationnel maximal de la vaccination sera atteint. La modélisation de Simms et ses collaborateurs [2016] suggère un nombre de tests de dépistage qui serait tributaire de la durée de protection des vaccins[10] et du taux de vaccination des populations.

Quelques études ont analysé le taux d'adhérence aux tests de dépistage des populations vaccinées comparativement à celles non vaccinées. Le but était de voir si la vaccination allait entraîner une diminution du dépistage chez les femmes. Elles ont montré que les taux de participation au dépistage ont été supérieurs dans les groupes de femmes vaccinées par rapport aux groupes de femmes non vaccinées. Par exemple, dans l'étude de Beer et ses collaborateurs [2014] (n = 30 882), les femmes non vaccinées ont moins souvent participé au dépistage que celles vaccinées (RC : 0,51 [IC95 % 0,49 – 0,54]. Il en a été de même dans l'étude de Kliewer et ses collaborateurs [2013] qui ont conclu que les femmes vaccinées ont continué de passer des tests de dépistage.

Limites des analyses

Toutes les revues et méta-analyses ont mentionné la forte hétérogénéité et les différences importantes de méthodologies entre les études, ce qui a constitué une limite aux analyses. Parmi les données qui ont varié selon les études, les auteurs ont noté l'âge des participantes (20 à 69 ans), les différentes stratégies de dépistage employées et les différents tests utilisés, que ce soit les divers tests VPH (par exemple HC2, Cobas 4 800, génotypage, etc.) ou l'échantillonnage pour la cytologie qui pouvait être fait sur lame ou en milieu liquide.

Concernant la qualité des études, Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont noté des scores de qualité très variables.

Résumé de la performance des tests

Les conclusions tirées des revues systématiques avec méta-analyses ont montré que le test VPH est significativement associé à une meilleure sensibilité que la cytologie. Il détecte généralement davantage de lésions CIN2+ et CIN3+, surtout à un premier cycle de dépistage. Quant au deuxième cycle de dépistage, moins de CIN3+ et de cancers ont été détectés chez les femmes qui avaient obtenu un résultat VPH négatif au premier test comparativement à celles qui avaient présenté au préalable une cytologie normale, ce qui indique que le premier test a trouvé de « vraies » lésions. La spécificité du test VPH est toutefois moindre que celle de la cytologie, la spécificité du test VPH a été supérieure lors de tests de dépistage effectuées chez des femmes âgées de 30 ans et plus.

Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont conclu que le test VPH pourrait représenter un bon compromis en détectant plus de CIN2+ avec une spécificité adéquate s'il était utilisé chez les femmes de 30 ans et plus. Murphy et ses collaborateurs [2012] ont aussi conclu que le test de

[10] La durée de la protection de couverture vaccinale n'est pas encore précisément connue, comme la vaccination a débuté en 2007 et 2008 dans plusieurs juridictions, mais Il a été rapporté que la protection contre les VPH 16 et 18 pouvait durer au moins 9,4 années [Giorgi Rossi *et al.*, 2017].

VPH pourrait être envisagé comme test principal de dépistage chez les femmes de 30 ou 35 ans ou plus. Finalement, Arbyn et ses collaborateurs [2012] ont aussi suggéré que les tests VPH pourraient être considérés comme cliniquement valides à des fins de dépistage primaire.

Une analyse de la littérature réalisée par le CPAC a conclu que la sensibilité du test VPH varie de 70 % à 98 % alors que celle du test Pap varie de 50 % à 70 % pour un dépistage primaire [CPAC, 2013]. La spécificité du test VPH serait de 70 % à 90 % et celle du test Pap de 90 % à 100 % selon les études. D'après les auteurs, les résultats de sensibilité et de spécificité sont en faveur de l'usage du test VPH comme test de dépistage primaire [Tota *et al.*, 2017a; Tota *et al.*, 2017b; NLCSI, 2016].

3.3 Efficacité des tests

Mortalité par cancer du col et incidence des cancers du col

La revue systématique de Murphy et ses collaborateurs [2012] a recensé deux études *randomisées* qui ont évalué l'incidence du cancer du col et de la mortalité par cancer, mais la méta-analyse de ces paramètres n'a pas pu être réalisée compte tenu du faible nombre d'études disponibles [Murphy *et al.*, 2012].

En Inde, le test VPH a été associé à une réduction significative des cas de cancer invasif et des décès par cancer du col en comparaison avec les femmes qui n'avaient passé aucun test de dépistage (tableau 6). La cytologie n'a pas montré d'avantages comparativement au groupe de femmes sans dépistage. Le test VPH présente donc un avantage sur la cytologie selon cette étude, puisqu'il permet de réduire les risques de cancer et de décès liés au cancer du col utérin. Il est à noter que les femmes qui ont fait l'objet de l'étude n'avaient jamais passé de test de dépistage et qu'un seul test VPH a permis de diminuer l'incidence du cancer et de la mortalité. La cytologie, réalisée une seule fois chez les femmes du groupe sélectionné, a aussi permis de diminuer l'incidence, mais de manière non significative [Sankaranarayanan *et al.*, 2009].

Tableau 6 : Risque de cancer du col, de cancer du col avancé et de décès selon la méthode de dépistage [Sankaranarayanan *et al.*, 2009]

Variables	RdR [IC 95 %]*	
	Test VPH	Cytologie
Incidence des cancers du col	1,05 [0,77 – 1,43]	1,34 [0,99 – 1,82]
Incidence des cancers du col avancé (stade FIGO II-IV)	**0,47 [0,32 – 0,69]**	0,75 [0,51 – 1,10]
Taux de décès (par cancer du col)	**0,52 [0,33 – 0,83]**	0,89 [0,62 – 1,27]

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique; RdR : ratio de risque; *Les RdR ont été ajustés pour l'âge et ils ont été calculés par rapport au groupe témoin (sans dépistage) où RdR = 1,00. Les résultats en gras sont statistiquement significatifs.

Dans l'étude *New Technologies for Cervical Cancer* (NTCC) *Screening*, Ronco et ses collaborateurs [2010] ont par ailleurs conclu que le dépistage avec le test VPH offrait une meilleure protection contre le cancer invasif du col. Les auteurs ont présenté le nombre de cancers invasifs détectés à chaque cycle de dépistage, qui ont été significativement inférieurs au deuxième dépistage et au cumulatif si les femmes avaient passé le test VPH (tableau 7). Dans les cas de cancer détectés au deuxième cycle de dépistage, certaines femmes avaient eu une cytologie négative au premier dépistage, alors qu'aucune femme dont le résultat du test VPH était négatif au premier test n'a eu de cancer détecté au deuxième cycle de dépistage [Ronco *et al.*, 2010].

Tableau 7 : Nombre de cancers invasifs détectés à chaque cycle de dépistage (25-60 ans) dans l'étude *New Technologies for Cervical Cancer* (NTCC) Screening

	Test VPH	Cytologie	Valeur de p
1er cycle de dépistage	7	9	0,62
2e cycle de dépistage	0	9	0,004
Cumulatif des 2 cycles	7	18	**0,028**

La publication de Ronco et ses collaborateurs [2014], qui fait état du suivi des quatre études européennes, appuie aussi cette observation que le test VPH fournit une protection significative contre le cancer au-delà de 30 mois suivant le dépistage. Dans cette étude, la détection des cas de carcinome cervical invasif a été similaire avec les deux méthodes durant les 30 premiers mois (ratio des taux de détection dans 4 études regroupées : 0,79 [IC 95 % 0,46 – 1,36]) mais elle a été significativement inférieure pour le test VPH au-delà de cette période de 30 mois (ratio des taux de détection : 0,45 [IC 95 % 0,25 – 0,81]). Le ratio global des taux de détection obtenu a été de 0,60 [IC 95 % 0,40 – 0,89]. Il était plus bas chez les femmes dont le test VPH était négatif au début de l'étude avec un ratio global de taux de détection à 0,30 [IC 95 % 0,15 – 0,60] [Ronco *et al.*, 2014].

3.4 Innocuité : taux d'orientation vers la colposcopie et autres effets

Les essais cliniques *randomisés*, de même que les revues systématiques, n'ont pas fait état de paramètres d'innocuité, à l'exception du taux d'orientation des patientes vers la colposcopie et d'un questionnaire de santé qu'on demandait aux femmes de remplir dans l'étude ARTISTIC. Dans les revues et méta-analyses, il a été mentionné que les données ne permettaient pas d'analyses globales de ce paramètre. Par exemple, Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont observé que les préjudices potentiels du dépistage avec le test VPH n'avaient pas été abordés adéquatement.

Murphy et ses collaborateurs [2012] ont voulu évaluer les taux d'orientation des patientes vers la colposcopie, mais le peu d'études qui ont employé ce paramètre et l'hétérogénéité dans les protocoles d'orientation vers la colposcopie n'ont pas permis de procéder à une analyse. Les auteurs ont tout de même mentionné que le nombre de colposcopies était supérieur dans les groupes de femmes pour qui le dépistage avait été fait avec le test VPH comparativement à la cytologie [Murphy *et al.*, 2012].

Les proportions d'orientation vers une colposcopie ont varié selon les stratégies de dépistage. Ils ont pu atteindre 13,0 % lorsque les femmes avaient été orientées après un test VPH positif, une stratégie couramment employée dans le contexte d'études cliniques pour bien identifier les lésions des femmes dont le test est positif et confirmer les résultats du dépistage.

Dans les études qui ont rapporté les taux d'orientation des patientes vers la colposcopie, ces taux ont été similaires entre les deux groupes [Leinonen *et al.*, 2012] ou supérieurs lorsque le test VPH était utilisé pour le dépistage [Agorastos *et al.*, 2015]. Seule l'étude ATHENA a présenté un nombre statistiquement plus élevé de colposcopie avec le test VPH [Wright *et al.*, 2015]. Dans l'essai ARTISTIC, la majorité des femmes orientées vers la colposcopie, soit près de 80 %, venaient du groupe VPH [Kitchener *et al.*, 2009a]. Le taux d'orientation vers la colposcopie est toutefois tributaire de la stratégie employée dans le cas de tests VPH positifs. Dans la pratique, contrairement au contexte d'une étude clinique, une colposcopie ne serait pas réalisée

immédiatement après un résultat VPH positif, mais plutôt après un test de triage positif. L'étude québécoise de Louvanto et ses collaborateurs [2014] a, par ailleurs, évalué la faisabilité du dépistage primaire avec le test VPH suivi d'un triage par cytologie des résultats VPH positifs. La colposcopie était recommandée après un résultat ASC-US ou plus à la cytologie de triage. Cette étude a montré que le dépistage primaire du cancer du col avec le test VPH a permis de détecter 2,8 fois plus de CIN2+ que la cytologie tout en orientant vers la colposcopie seulement 33 % de plus de femmes. La probabilité qu'une femme orientée vers la colposcopie ait une lésion détectée a doublé selon les données de cette étude [Louvanto *et al.*, 2014]. Les auteurs ont conclu que cette stratégie était applicable, idéalement avec un prélèvement permettant à la fois le test VPH et la cytologie.

Dans l'essai ARTISTIC, il a été demandé aux participantes de remplir un questionnaire de manière à déterminer si des aspects de leur santé avaient été perturbés par les tests de dépistage. Les résultats indiquent seulement que les femmes qui ont obtenu un résultat positif au test VPH ont manifesté une satisfaction sexuelle significativement inférieure [Kitchener *et al.*, 2009a].

Malgré le manque de données dans la littérature concernant l'innocuité des tests, plusieurs auteurs soulèvent la possibilité de conséquences indésirables liées au dépistage du cancer du col. Par exemple, un certain nombre d'études soutiennent que la sensibilité élevée du test VPH conduit à une augmentation de l'utilisation de tests et d'investigations supplémentaires (la colposcopie et la biopsie), souvent non nécessaires [Castle *et al.*, 2015; Ronco *et al.*, 2014; Rebolj *et al.*, 2012].

Certaines études ont montré que les examens additionnels peuvent occasionner des saignements, des douleurs, des infections ainsi que des troubles psychologiques chez les patientes [Moyer, 2012]. Les procédures de biopsie peuvent causer de la douleur à court terme, des saignements et des écoulements [Sharp *et al.*, 2009]. Il y a un risque potentiel de travail avant terme ou de rupture prématurée des membranes lors de futures grossesses pour les femmes qui ont reçu un traitement par excision des lésions [Founta *et al.*, 2010]. O'Connor et ses collaborateurs [2016] ont réalisé une revue systématique pour examiner l'impact psychologique des méthodes d'investigation des lésions suspectes du col, y inclus la colposcopie. L'anxiété est le symptôme le plus fréquemment rapporté [O'Connor *et al.*, 2016]. La littérature ne permet toutefois pas de déterminer si l'utilisation du test VPH engendre davantage de conséquences indésirables pour les femmes que la cytologie.

3.5 Autoprélèvement

L'autoprélèvement pour le test VPH vise la participation de femmes habituellement non adhérentes au dépistage mis en œuvre dans une communauté. À cet effet, on envoie par la poste le matériel de prélèvement nécessaire, livré au domicile des femmes ciblées.

Afin de repérer les anomalies cervicales pertinentes, le spécimen pour le test Pap doit être collecté exactement au niveau de l'os externe où se trouve généralement la zone appelée « de transformation », où se trouvent habituellement les lésions. Idéalement, l'excès de sécrétions, de mucus et de sang doit être écarté afin que le matériel soit optimal pour la lecture cytologique. Cela explique qu'il n'est pas possible d'obtenir des spécimens adéquats de tests Pap par autoprélèvement.

Le test VPH se prête à l'autoprélèvement, puisque l'infection par VPH est habituellement une infection loco-régionale. Quelques études ont évalué la validité du test VPH par

autoprélèvement. La sensibilité du test VPH par autoprélèvement a été généralement légèrement inférieure à celle d'un test VPH prélevé par un clinicien, mais supérieure ou égale à celle d'un test Pap au niveau du col réalisé en clinique [Zhao *et al.*, 2012; Szarewski *et al.*, 2007]. Par exemple, pour la détection des CIN2+, l'étude de Zhao et ses collaborateurs [2012] a montré une sensibilité de 86,2 % pour le test VPH en autoprélèvement, de 97 % pour le test VPH fait par un professionnel et de 80,7 % pour la cytologie [Zhao *et al.*, 2012]. Une méta-analyse de 36 études regroupant 154 556 femmes a démontré une sensibilité de 88 % et une spécificité de 96 % pour le test VPH réalisé par autoprélèvement, soit des valeurs très près de celles observées dans les échantillons prélevés par le personnel médical [Arbyn *et al.*, 2014].

Comme l'autoprélèvement vise à joindre une population de femmes qui ne participent pas normalement au dépistage, des études ont voulu mesurer l'impact de l'envoi d'une trousse d'autoprélèvement pour le test VPH par rapport à l'envoi d'une lettre d'invitation pour passer un test de dépistage cytologique en clinique. À cet égard, une revue systématique avec méta-analyse a recensé 16 études et a noté une adhésion au dépistage plus forte si une trousse de prélèvement avait été envoyée aux femmes (23,6 % de réponse) comparativement à la lettre d'invitation (10,3 %) [Verdoodt *et al.*, 2015]. Les auteurs ont conclu que, malgré une importante hétérogénéité des études, les femmes qui avaient reçu une trousse d'autoprélèvement ont mieux répondu que celles qui avaient reçu une invitation pour passer un test cytologique en clinique. Selon cette revue, le taux d'échantillons non satisfaisants en autoprélèvement a été de 0,7 % (0,4 – 1,1 %) et un taux de 10,5 % de résultats positifs (écart de 9,1 à 12,0 %) a été obtenu [Verdoodt *et al.*, 2015].

Une étude réalisée avec des femmes des Premières Nations en Ontario a montré un taux de participation de 20,0 % pour l'autoprélèvement comparativement à un taux de 14,3 % pour le dépistage par cytologie en clinique [Zehbe *et al.*, 2016]. Une autre étude ontarienne a rapporté des taux de dépistage en zone rurale. Dans le groupe de femmes qui avaient reçu une trousse d'autoprélèvement, 32 % des femmes ont eu un dépistage. Par ailleurs, 15 % des femmes qui avaient reçu une lettre d'invitation ont eu un dépistage en clinique et finalement 8,5 % des femmes d'un groupe considéré pour un dépistage opportuniste ont passé un test de dépistage. Dans le groupe des femmes qui avaient reçu une trousse d'autoprélèvement, celles-ci avaient la possibilité de procéder au prélèvement pour le test VPH ou de se présenter en clinique. Les auteurs ont rapporté que 21 % des femmes ont choisi l'autoprélèvement et 11 % ont opté pour une cytologie en clinique [Racey *et al.*, 2016].

Comme une participation au dépistage ne garantit pas une adhérence au suivi en cas de résultat positif, la revue systématique de Verdoodt et ses collaborateurs [2015] a aussi rapporté les données de suivi consécutives à un résultat positif, qui ont atteint 82,2 % (écart de 65,8 à 94,4 %) [Verdoodt *et al.*, 2015]. Des données sur l'adhérence au suivi dans le cas d'un résultat positif ont aussi été rapportées dans deux études récentes, avec un taux de suivi de 94,1 % après un résultat positif pour une population de femmes d'Oslo [Enerly *et al.*, 2016] et un taux de suivi de 85 % selon une étude londonienne [Lim *et al.*, 2017].

4 RECOMMANDATIONS RELATIVES AU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

Plusieurs organismes et pays ont revu leurs recommandations quant au dépistage du cancer du col utérin avec l'un ou l'autre des tests disponibles. Le tableau 8 résume celles de l'OMS et d'associations ou d'organismes canadiens et américains.

4.1 Organismes ou associations de renommée internationale

4.1.1 Organisation mondiale de la Santé

En 2014, l'OMS a publié ses *Lignes directrices pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col* [OMS, 2014]. Ce document fournit différentes stratégies de dépistage, de suivi et de traitement, présentées en fonction des ressources des pays et des programmes déjà en place.

Il y est recommandé d'utiliser le test VPH ou la cytologie suivi de la colposcopie dans les pays qui disposent d'une stratégie de dépistage appropriée et de haute qualité (tableau 8) [OMS, 2014]. L'OMS suggère d'allonger l'intervalle de dépistage aux 3 à 5 ans lorsque les résultats de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) ou de la cytologie sont négatifs. Quant au test VPH, si le résultat est négatif, l'OMS recommande un intervalle de 5 ans entre les tests. La population à prioriser pour le dépistage est celle des femmes âgées de 30 à 49 ans. Les femmes plus jeunes ou plus âgées à plus haut risque de présenter des lésions à CIN2+ devraient aussi se soumettre à un dépistage [OMS, 2014]. L'OMS mentionne que la fréquence des dépistages peut dépendre des ressources des pays et qu'un seul dépistage dans une vie peut apporter des bénéfices.

4.1.2 American Society of Clinical Oncology

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a récemment publié ses recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction des ressources des pays. Il y est indiqué que le test VPH devrait être privilégié peu importe les ressources du pays et que ce sont l'âge et les intervalles de dépistage qui devraient être modifiés en fonction des ressources [Jeronimo *et al.*, 2017]. Ainsi, l'intervalle pourrait être augmenté de 5 à 10 ans, et même plus, selon les ressources en place. Le tableau 8 présente les recommandations formulées pour les pays qui disposent de ressources maximales [Jeronimo *et al.*, 2017]. Le test VPH est privilégié avec un triage des résultats positifs par génotypage des types 16/18 (avec ou sans le génotypage du VPH 45) et/ou par cytologie. Une colposcopie serait réalisée en fonction des résultats des tests de triage [Jeronimo *et al.*, 2017].

4.1.3 Commission européenne

La Commission européenne recommande le test VPH pour le dépistage primaire s'il est fait dans le cadre d'un programme. Elle ne le recommande pas en l'absence d'un programme qui permettrait d'assurer le suivi en fonction de l'âge et des intervalles recommandés, ce qui permettrait d'obtenir l'équilibre optimal entre les avantages du test VPH et ses inconvénients [Anttila *et al.*, 2015].

Si un programme existe et qu'il utilise le test VPH comme test primaire, le dépistage devrait commencer à 35 ans, ou pas avant 30 ans, et se terminer à 60 ou 65 ans selon les résultats des tests précédents, qui doivent être négatifs pour mettre fin au dépistage. L'intervalle idéal serait de 5 ans et il pourrait aller jusqu'à 10 ans dans certaines situations. Advenant un résultat positif à un test VPH, un triage devrait être fait par cytologie. Les procédures de triage, d'orientation vers la colposcopie et de répétition des tests après un test VPH positif devraient être définies et révisées au besoin [Anttila *et al.*, 2015].

Advenant l'utilisation de la cytologie comme test de dépistage primaire, les lignes directrices de 2008 demeurent applicables [Arbyn *et al.*, 2008].

4.2 Par pays

Cette sous-section présente des lignes directrices et recommandations de dépistage provenant de différents pays selon ce qui a été repéré à l'occasion de la recherche de littérature. Bien que l'intention était d'y présenter le plus de pays possible, cette liste n'est pas exhaustive et certains pays, particulièrement ceux dont les documents ne sont pas disponibles en anglais, pourraient ne pas y être présentés.

Le CPAC a publié, en 2016, un document dans lequel il indique les orientations de dépistage de différents pays. Parmi ceux qui ont adopté le test VPH comme test de dépistage primaire se trouvent : l'Australie, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas et le Royaume-Uni. Par ailleurs, le Danemark, la Finlande, la France, la Nouvelle-Zélande, la Norvège et la Suède ont commencé des projets pilotes de dépistage avec le test VPH. Quant aux États-Unis, ils ont adopté une stratégie de *co-testing* avec le test Pap et le test VPH [CPAC, 2016].

4.2.1 Australie

Le gouvernement australien a prévu changer la stratégie du dépistage en mai 2017, selon les recommandations de son comité des services médicaux (Medical Services Advisory Committee). Ainsi, dans le cadre du programme australien de dépistage, le test Pap aux 2 ans sera remplacé par le test VPH aux 5 ans chez les femmes âgées de 25 à 74 ans, vaccinées ou non. Le délai avant l'implantation du test VPH permettra d'assurer les conditions de succès de son établissement (formation des professionnels, mise à niveau des laboratoires, mise à jour des lignes directrices) [Department of Health, 2015].

4.2.2 Canada

En 2013, le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) a publié des lignes directrices pour le dépistage du cancer du col avec le test Pap chez les femmes asymptomatiques (tableau 8) [Dickinson *et al.*, 2013]. L'évaluation du test VPH n'avait pas été effectuée. La prochaine mise à jour de ces recommandations est prévue pour 2018.

Le réseau pancanadien de dépistage du cancer du col (Pan-Canadian Cervical Cancer Screening Network - PCCSN) a publié en 2014 un document résultant d'un consensus général qui indique qu'un changement de protocole de dépistage est nécessaire et que le dépistage primaire devrait s'appuyer sur le test VPH. Les experts recommandent que le protocole actuel reste le même, aussi bien pour les femmes vaccinées que pour les autres, en attendant que le test VPH soit privilégié pour le dépistage primaire [Tota *et al.*, 2017a; Tota *et al.*, 2017b; CPAC, 2015]. La revue systématique réalisée par Murphy et Mark [2012] recommande que le test VPH soit d'abord utilisé et qu'il soit suivi par un test Pap lorsque ses résultats sont positif, cela dans le but

d'améliorer la spécificité de l'algorithme et de réduire le recours à la colposcopie. Cette recommandation se base sur les résultats d'ECR de bonne qualité méthodologique et sur le consensus des membres du groupe de travail [Murphy et Mark, 2012].

Québec

Au Québec, les lignes directrices actuelles sont celles publiés en 2011 par l'INSPQ. Il y est recommandé un dépistage par cytologie aux 2 à 3 ans. L'usage du test VPH est indiqué pour le triage des patientes de 30 ans et plus chez qui un frottis cytologique du col utérin révèle des altérations cellulaires de signification indéterminée (ACSI)/ ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*). L'INSPQ recommandait aussi en 2011 de revoir les lignes directrices sur le dépistage dans un proche avenir en considérant le test VPH comme outil de dépistage primaire [INSPQ, 2011].

Ontario

Le Cancer Care Ontario (CCO), en collaboration avec l'Ontario Cervical Screening Guideline Working Group, recommande la transition vers l'usage du test VPH aux 5 ans comme test primaire pour le dépistage du cancer du col chez les femmes âgées de 30 à 65 ans. Le test Pap serait utilisé pour le triage des patientes dont le résultat du test VPH est positif. Le test VPH n'étant pas remboursé pour le moment, le CCO travaille activement avec le ministère de la Santé ontarien pour qu'il le devienne et qu'il soit adopté comme test de dépistage primaire. Le test VPH sert actuellement pour le triage des cas d'ASC-US [CCO, 2012].

Alberta

Les lignes directrices de l'Alberta, publiées en 2016, recommandent l'utilisation du test VPH dans une stratégie de triage, et cela dans deux situations : 1) lorsque le résultat du test Pap est équivoque (ASC-US) chez les femmes âgées de 30 ans et plus, et 2) lorsque le test Pap révèle une lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade (LSIL) chez une femme âgée de 50 ans et plus [TOP, 2016]. Le test VPH permet de déterminer si la colposcopie est nécessaire. Dans le cas où le résultat du test VPH est négatif, le retour au dépistage de routine est recommandé. Bien que le test Pap demeure l'outil privilégié de dépistage primaire, ces lignes directrices mentionnent qu'il y a un intérêt à utiliser le test VPH comme test de dépistage primaire, mais que des données à l'appui d'un tel changement sont nécessaires. À cet effet, un système de veille des nouvelles preuves a été mis en place pour mettre à jour les lignes directrices [TOP, 2016]. Un projet pilote pour évaluer le test VPH comme test de dépistage primaire est aussi en cours [CPAC, 2016].

Autres provinces

La BC Cancer Agency, CancerCare Manitoba, Cancer Care Nova Scotia (CCNS) et le New Brunswick Cancer Network (NBCN) recommandent actuellement un dépistage chez les femmes âgées de 21 à 69 ans par une cytologie aux 3 ans. Le dépistage peut commencer à 21 ans ou 3ans après le début d'une vie sexuelle active [BC Cancer Agency, 2016; CCNS, 2016; CancerCare Manitoba, 2016; NBCN, 2011]. La Saskatchewan recommande aussi un dépistage avec le test Pap pour les femmes de 21 à 69 ans, mais avec un intervalle de 2 ans entre les tests [Saskatchewan Cancer Agency, 2016]. Le test VPH est également utilisé pour le triage des résultats cytologiques au Nouveau-Brunswick, à Terre-Neuve-Labrador, au Nunavut et à l'Île-du-Prince-Édouard. Des projets pilotes avec le test VPH en dépistage primaire sont en cours en Colombie-Britannique, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse [CPAC, 2016].

4.2.3 États-Unis

En 2012, l'American Cancer Society (ACS), l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) et l'American Society for Clinical Pathology (ASCP) ont réalisé, en collaboration avec 25 organisations, une mise à jour complète des lignes directrices relatives au dépistage du cancer du col aux États-Unis [Saslow *et al.*, 2012]. Afin de réduire les divergences et la confusion, les conclusions ont été harmonisées et les recommandations publiées annuellement tiennent compte de l'usage du test VPH (tableau 8).

Aux États-Unis, le dépistage est fait sur une base opportuniste. L'âge de début du dépistage a été fixé à 21 ans. Pour les femmes âgées de 21 à 29 ans, un dépistage par cytologie devrait être réalisé aux 3 ans. Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, deux stratégies coexistent, soit la combinaison du test VPH et du test Pap (*co-testing*) aux 5 ans, et le test Pap aux 3 ans [Schiffman et Solomon, 2013]. Cette recommandation a été maintenue dans la dernière mise à jour publiée par l'American College of Obstetricians and Gynecologists en 2016 [ACOG, 2016]. Selon ces lignes directrices, la combinaison des tests, par rapport au test Pap seul, procure l'avantage de réduire les taux de faux négatifs, ce qui se traduirait par une diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité qui y est associée. Ces avantages permettent d'allonger à 5 ans la fréquence entre les tests, et cela avec suffisamment d'assurance. La recommandation se base principalement sur l'étude de Gage et ses collaborateurs [Gage *et al.*, 2014].

Les recommandations du US Preventive Services Task Force (USPSTF) publiées en 2012 n'ont pas préconisé l'utilisation du test VPH avant l'âge de 30 ans, puisque ce test ne procurerait que peu ou pas de bénéfices [Moyer, 2012][11]. Ils ont rapporté qu'il n'y a pas assez de preuve pour soutenir que le dépistage combiné avec la cytologie et le test VPH chez les femmes âgées de 30 à 65 ans à un intervalle de 5 ans procure des bénéfices similaires à ceux obtenus avec la cytologie seule aux 3 ans [Moyer, 2012].

4.2.4 Finlande

Le gouvernement finlandais préconise un programme de dépistage qui est géré par les municipalités. Les femmes de 30 à 60 ans reçoivent une invitation pour un dépistage par cytologie tous les 5 ans [Finnish Cancer Registry, 2016]. Des projets pilotes de dépistage primaire avec le test VPH ont lieu dans quelques municipalités.

4.2.5 France

En matière de lutte contre le cancer du col utérin, la France a publié son plan d'action 2014-2019, et celui-ci ne fait pas mention du test VPH. Les autorités françaises considèrent ainsi une stratégie de dépistage opportuniste avec le test Pap aux 3 ans, après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle, comme le standard de pratique [INCa, 2014]. Le projet pilote START-HPV en cours cible les femmes de 31 à 65 ans qui n'ont pas eu de cytologie au cours des 3 dernières années. Ce projet permettra d'évaluer le test VPH pour le dépistage primaire en France dans le cadre d'un programme organisé [Dalstein *et al.*, 2014].

[11] Les recommandations du US Preventive Services Task Force seraient actuellement en révision [Jeronimo *et al.*, 2017].

4.2.6 Italie

Le ministère de la Santé italien a recommandé, en 2013, que le test VPH soit utilisé comme test unique à partir de l'âge de 30 à 35 ans, et que la cytologie soit employée pour le triage des tests VPH positifs. L'intervalle recommandé entre les tests est de 5 ans [Ronco *et al.*, 2015]. Le dépistage est fait sur la base de programmes locaux ou régionaux.

4.2.7 Pays-Bas

L'Institut de santé publique des Pays-Bas recommande un dépistage par cytologie aux 5 ans pour les femmes âgées de 30 à 60 ans. Des lettres d'invitation sont envoyées aux femmes ciblées par le programme [RIVM, 2015]. En 2016, le test VPH a remplacé la cytologie pour le dépistage primaire. Le dépistage sera fait aux 5 ans pour les femmes âgées de 30 à 40 et aux 5 ou 10 ans pour les femmes de 40 à 60 ans [RIVM, 2016].

4.2.8 Royaume-Uni

Le National Health Service (NHS) préconisait jusqu'à récemment la cytologie comme test principal, suivie du test VPH en cas d'anormalité, avec un intervalle de 3 ans pour les femmes âgées de 25 ans à 49 ans et de 5 ans chez les femmes âgées de 50 ans et plus [NHS, 2015]. Les femmes admissibles reçoivent une invitation par la poste. Le plan stratégique 2015-2020 a toutefois reconnu l'utilité du test VPH et il recommande l'introduction graduelle du test à partir de 2016 pour une implantation nationale complète en 2020. Un dépistage primaire avec le test VPH sera recommandé aux 5 ans [Independent Cancer Taskforce, 2015].

Tableau 8 : Recommandations de dépistage de l'OMS et d'associations nord-américaines

Âge	Organisation mondiale de la Santé [OMS, 2014]	ASCO [Jeronimo *et al.*, 2017] (pays à ressource maximale)	Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs [GECSSP, 2013]	ACS, ASCCP, ASCP [Saslow *et al.*, 2012]	National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2012]
0 – 20	≠ dépistage	≠ dépistage	≠ dépistage	≠ dépistage	≠ dépistage
21 – 25	≠ dépistage	≠ dépistage	≠ dépistage	Cytologie au 3 ans	Cytologie au 3 ans
25 – 30	≠ dépistage	Test VPH aux 5 ans	Cytologie aux 3 ans	Cytologie au 3 ans	Cytologie au 3 ans
31 – 39	Cytologie, test VPH HR ou IVA aux 3 à 5 ans (test VPH préféré[a])	Test VPH aux 5 ans	Cytologie aux 3 ans	Cytologie au 3 ans ou Cytologie avec test VPH HR au 5 ans	Cytologie au 3 ans ou Cytologie et test VPH aux 5 ans (préféré)
40 – 49	Cytologie, test VPH HR ou IVA aux 3 à 5 ans (test VPH préféré[a])	Test VPH aux 5 ans	Cytologie aux 3 ans	Cytologie au 3 ans ou Cytologie avec test VPH HR au 5 ans	Cytologie au 3 ans ou Cytologie et test VPH aux 5 ans (préféré)
50 – 64	Cytologie, test VPH HR ou IVA aux 3 à 5 ans (test VPH préféré[a])	Test VPH aux 5 ans	Cytologie aux 3 ans (jusqu'à 69 ans)	Cytologie au 3 ans ou Cytologie avec test VPH haut risque au 5 ans	Cytologie au 3 ans ou Cytologie et test VPH aux 5 ans (préféré)
≥ 65	Non couvert	Arrêt du dépistage à 65 ans si tests négatifs au cours des 15 dernières années	> 70 ans : cytologie aux 3 ans si résultat précédent inadéquat et arrêt lors de l'obtention de 3 résultats négatifs	Arrêt du dépistage[b]	Arrêt du dépistage[b]

ASCO : American Society of Clinical Oncology; ACS : American Cancer Society; ASCCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP : American Society for Clinical Pathology; HR : haut risque; IVA : inspection visuelle à l'acide acétique.

[a] Selon les ressources du pays; [b] pour les femmes qui ont eu des tests de dépistage.

DISCUSSION

La littérature présente un nombre élevé d'essais cliniques de bonne qualité qui ont comparé le test de dépistage de l'infection à virus du papillome humain (test VPH) à la cytologie gynécologique (test Pap) comme moyen de dépistage primaire, mais peu de paramètres différents y ont été évalués. Les résultats de ces essais *randomisés* ont, pour la plupart, été inclus dans des méta-analyses. Les études demeurent difficilement comparables entre elles, puisque les protocoles de recherche diffèrent considérablement de l'une à l'autre, que ce soit dans les tests choisis et les combinaisons de tests effectués, dans la façon de regrouper les femmes qui se sont prêtées au dépistage (p. ex. selon les groupes d'âge), dans la façon de rapporter les résultats de même que dans la façon de traiter les femmes pour qui le résultat du dépistage est équivoque ou positif. Cela occasionne une hétérogénéité importante interétude et rend complexe la comparaison de certains résultats.

Comparaison des tests

Les méta-analyses publiées ont montré que le test VPH est plus sensible que la cytologie, mais moins spécifique que celle-ci [Mustafa *et al.*, 2016; Pileggi *et al.*, 2014; Arbyn *et al.*, 2012; Murphy *et al.*, 2012].

Le test VPH a permis de détecter davantage de lésions CIN2+ et CIN3+ à l'occasion d'un premier cycle de dépistage [Arbyn *et al.*, 2012; Murphy *et al.*, 2012]. Certains auteurs ont rapporté que cela s'est traduit par la détection d'un nombre inférieur de CIN3+ et de cancers avec les tests subséquents suggérant que le premier cycle de dépistage avait déjà permis de déceler un bon nombre de « vraies » lésions [Murphy *et al.*, 2012; Ronco *et al.*, 2010]. D'autres auteurs ont toutefois mentionné que la cytologie ou le test VPH ont donné, après quelques cycles de dépistage, des résultats équivalents pour la détection des lésions précancéreuses [Murphy *et al.*, 2012; Rijkaart *et al.*, 2012; Kitchener *et al.*, 2009b].

La spécificité a été significativement supérieure pour la cytologie en comparaison avec le test VPH d'après plusieurs études [Agorastos *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2015; Mayrand *et al.*, 2007] et tel que repris dans les méta-analyses [Mustafa *et al.*, 2016; Pileggi *et al.*, 2014; Arbyn *et al.*, 2012]. Plusieurs sous-analyses par groupe d'âge ont montré que la spécificité serait supérieure pour le test VPH lorsqu'il est utilisé pour le dépistage chez des femmes âgées de 30 ans et plus. Il a été suggéré qu'une stratégie de dépistage visant les femmes de 30 ans et plus pourrait pallier cette spécificité inférieure [Arbyn *et al.*, 2012]. Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont discuté du fait que la spécificité est tributaire de l'âge des participantes, ce qui pourrait s'expliquer par : 1) la diminution de la prévalence des infections avec l'âge; 2) l'augmentation de la fréquence des infections persistantes chez les femmes plus âgées; 3) l'augmentation du risque de progression des infections vers des lésions CIN3+ avec l'âge; et 4) la présence d'infections sans lésions chez les jeunes femmes [Pileggi *et al.*, 2014]. L'effet populationnel de la vaccination devrait réduire les conséquences de l'âge sur la spécificité du test VPH.

Dans une revue systématique portant sur l'efficacité du dépistage avec la cytologie et le test VPH en fonction de l'âge, Peirson et ses collaborateurs [2013] rapportent que les données disponibles ne permettent pas de définir avec précision l'âge de début et de fin du dépistage. Les auteurs ont aussi indiqué que, malgré la participation élevée des jeunes femmes, les avantages du dépistage avant 30 ans ne semblent pas significatifs [Peirson *et al.*, 2013]. La cible de 30 ans, voire 35 ans,

pour le début du dépistage est aussi justifiée par le fait que les infections sont fréquentes chez les jeunes femmes, mais que ces infections sont transitoires pour la plupart. À cela s'ajoute le caractère lent du développement des lésions cancéreuses, qui peut s'échelonner sur une période de 10 à 20 ans. Le dépistage au-delà de 30 ans permettrait de repérer les femmes présentant une infection persistante, qui sont plus à risque de développer des lésions précancéreuses. Toutefois, une étude américaine portant sur l'incidence des cancers du col a révélé que, chez les femmes de moins de 40 ans, 21 % des cancers du col utérin sont survenus entre 20 et 29 ans, ce qui démontre que ce type de cancer peut aussi survenir chez des femmes plus jeunes [Benard *et al.*, 2012]. Certaines instances, dont l'Australie et l'ASCO, recommandent un dépistage avec le test VPH dès 25 ans.

Les valeurs prédictives négatives (VPN) ont été rapportées dans quelques études. Les valeurs de VPN rapportées du test VPH permettraient, selon certaines études, des intervalles de dépistage de 5 ans pour le test VPH en comparaison avec un intervalle de 3 ans pour la cytologie. L'étude de Ronco et ses collaborateurs [2014], qui a porté sur les données de suivi des 4 essais cliniques *randomisés* européens, a conclu que le dépistage aux 5 ans par le test VPH est aussi sécuritaire que celui réalisé par cytologie aux 3 ans [Ronco *et al.*, 2014]. L'étude CCCaST, qui s'est échelonnée sur une période de 10 ans, a conclu qu'un test VPH aux 3 ans était aussi, voire plus, sécuritaire que les stratégies de dépistage actuellement employées [Isidean *et al.*, 2016].

Il faut toutefois mentionner que les VPN étaient aussi élevées pour la cytologie, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les populations étudiées comprenaient des femmes chez qui le dépistage avait déjà été fait ou qui avaient peu de lésions. Certains auteurs ont mentionné que, pour participer à leur étude, les femmes ne devaient pas avoir eu de tests anormaux ou de CIN au cours des 2 à 5 dernières années ou encore avoir eu un cancer du col utérin ou passé un test Pap dans l'année précédant l'étude [Agorastos *et al.*, 2015; Bulkmans *et al.*, 2007; Mayrand *et al.*, 2007]. Bien que certaines études aient suggéré des intervalles de dépistage en fonction de la VPN, la sensibilité pourrait être un meilleur indicateur de performance pour déterminer les intervalles de dépistage.

La vaccination contre le VPH, débutée dans plusieurs pays à partir de 2007, a pour objectif de réduire l'incidence des infections aux VPH et, conséquemment, de réduire l'incidence des lésions cervicales et les risques de développer un cancer du col utérin. Une revue systématique avec méta-analyse a répertorié 20 études qui ont évalué l'efficacité des programmes de vaccination [Drolet *et al.*, 2015]. Les auteurs ont rapporté que les infections avec les VPH 16 et 18 ont connu une baisse significative de 68 % chez les 13 à 19 ans dans les pays qui ont enregistré un taux de vaccination de plus de 50 % (RR : 0,32 [IC 95 % 0,19-0,52], sur la base de 5 études). L'incidence des verrues génitales a aussi diminué de 61 % chez les jeunes femmes de ce même groupe d'âge dans la période post-vaccination. Cette revue n'a répertorié que deux études qui ont mesuré l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade, et aucune différence significative n'a été observée pour les femmes âgées de plus de 20 ans à cet égard. D'après l'une des études, une diminution significative du nombre des lésions a été notée chez les 15 à 19 ans (RR : 0,69 [IC 95 % 0,66 – 0,73]) [Brotherton *et al.*, 2011].

Au Québec, une étude réalisée en 2013-2014 chez des jeunes femmes âgées de 17 à 29 ans montre que les infections génitales causées par les génotypes couverts par le vaccin quadrivalent (VPH 6/11/16/18) sont devenues rares chez les femmes vaccinées de moins de 23 ans et quasi inexistantes chez celles qui ont été vaccinées avant d'être actives sexuellement [Goggin *et al.*, 2015]. La vaccination avec le vaccin nonavalent devrait avoir un impact encore plus important

sur la réduction de la prévalence des infections aux VPH et des lésions associées, avec possiblement une immunité collective chez les personnes non vaccinées.

Kitchener et ses collaborateurs [2009a] ont mentionné que la vaccination contre les VPH 16 et 18 allait permettre une réduction des anomalies cellulaires sévères de l'ordre de 65 %, mais qu'une diminution de seulement 10 à 20 % des lésions de bas grade allait être observée. Il est important de mentionner que l'évaluation a été faite 2 à 3 ans après la vaccination et qu'il est difficile d'évaluer l'impact à ce moment.

Les valeurs prédictives étant tributaires de la prévalence des infections au sein d'une population, les experts croient que l'arrivée des populations vaccinées dans les cohortes de dépistage aura des retombées non négligeables sur ces mesures. En ce sens, Lees et ses collaborateurs [2016] ont estimé que la VPP de la cytologie allait passer de 50 - 70 % à 10 - 20 % dans les populations de femmes vaccinées.

Des travaux de modélisation réalisés par le Partenariat canadien contre le cancer ont estimé qu'en 2049, l'incidence du cancer du col serait de 4,6 femmes par 1 000 femmes vaccinées comparativement à 7,1 femmes par 1 000 femmes non vaccinées, lorsque la modélisation considère un taux de participation au dépistage de 70 % chez les femmes de 21 à 69 ans (par test Pap au 3 ans) et un taux de vaccination de 70 %. Dans ce contexte, la mortalité attribuable au cancer du col utérin passerait de 3,1 sur 1 000 à 1,9 sur 1 000 chez les femmes vaccinées. Ce document n'a pas évalué les retombées qu'aurait un dépistage avec le test VPH, mentionnant que ces travaux sont à venir [CPAC, 2014]. Des travaux de modélisation demandés par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à une équipe d'épidémiologistes devraient pouvoir répondre à certaines des questions soulevées par la vaccination et l'utilisation du test VPH.

Au Québec, les taux de vaccination rapportés pour l'année scolaire 2013-2014 ont été de 81,0 % pour la première dose et de 77,0 % pour la deuxième dose [CPAC, 2015]. Les lignes directrices de dépistage à venir devraient considérer la population vaccinée, de même que celle non vaccinée qui est aussi susceptible de bénéficier indirectement de cette vaccination.

Les données de performance des tests chez les populations vaccinées sont récentes dans le cas de la cytologie et elles demeurent incomplètes pour le test VPH à ce jour, ce qui ne permet pas de statuer précisément sur les effets de la vaccination par rapport à la sensibilité et à la spécificité des examens de dépistage. Toutefois, des données de modélisation suggèrent que le test VPH serait de 30 à 40 % plus sensible que la cytologie et de 5 à 10 % moins spécifique que la cytologie dans les populations vaccinées [Franco *et al.*, 2009].

La sensibilité accrue du test VPH pourrait conduire à un nombre plus élevé de patientes orientées vers la colposcopie [Castle *et al.*, 2015; Ronco *et al.*, 2014; Saslow *et al.*, 2012]. Plusieurs auteurs suggèrent qu'un nombre accru de colposcopies et par le fait même de biopsies, pourrait être à l'origine d'effets indésirables chez les femmes, tels que des douleurs et des saignements [Moyer, 2012]. Il faut mentionner que, dans un contexte d'études cliniques, les patientes sont envoyées automatiquement en colposcopie à des fins d'évaluation des tests. Pileggi et ses collaborateurs [2014] ont mentionné que, chez les femmes de 30 ans et plus, les tests présentaient une valeur prédictive positive similaire, ce qui peut suggérer un nombre comparable de résultats faux positifs et de colposcopies non nécessaires pour les deux modalités de dépistage [Pileggi *et al.*, 2014]. De plus, malgré la possibilité d'un nombre d'investigations plus élevés occasionnées par le dépistage avec le test VPH, l'impact à long terme sur le système de santé devrait être minimisé par des cycles de dépistage plus espacés.

Dans un contexte de dépistage populationnel, la mise en place d'une stratégie de triage devrait permettre de réduire le taux d'orientation vers la colposcopie et d'offrir un suivi adéquat aux patientes. Par ailleurs, le respect de l'âge et de l'intervalle prescrit entre les dépistages, de même que l'arrivée des populations vaccinées pourraient réduire les risques associés à un nombre accru de colposcopies. Les données des études ne permettent pas de conclure à une augmentation du nombre de colposcopies à la suite du test VPH dans un contexte de dépistage populationnel. Les auteurs d'une revue avec méta-analyse soulignent le risque d'une prise en charge inadéquate des patientes avec un résultat positif au test VPH et le rôle essentiel que joueront les professionnels de la santé dans l'orientation des patientes [Pileggi *et al.*, 2014]. Il faut également préciser que les effets secondaires dépendent des stratégies de dépistage, du diagnostic et des traitements préconisés ainsi que de l'âge des patientes. Bien que la colposcopie et la biopsie soient associées à des douleurs et des saignements, les problèmes rencontrés en fertilité et en cas de grossesse (p. ex. naissance prématurée) seraient davantage attribuables au traitement des lésions par excision [Bruinsma et Quinn, 2011; Kyrgiou *et al.*, 2006].

Il est recommandé, selon plusieurs études et organismes, de procéder au triage des tests VPH positifs en employant le génotypage des souches virales ou en faisant une cytologie avant de procéder à une colposcopie selon les résultats obtenus. Le génotypage des VPH 16 et 18 a été suggéré par plusieurs études, puisque la présence de ces types viraux serait davantage prédictive de lésions et de progression [Khan *et al.*, 2005]. L'étude HERMES a évalué des stratégies de triage à la suite d'un test VPH positif et elle a conclu que la meilleure séquence quant à l''efficacité et à l'innocuité était de réaliser le génotypage des résultats VPH positifs puis de procéder à une colposcopie ou une cytologie selon les génotypes identifiés. Les femmes chez qui la présence des génotypes 16 ou 18 était confirmée devaient être orientées vers la colposcopie, alors que celles présentant les autres génotypes oncogènes pouvaient d'abord passer une cytologie et n'être orientées vers la colposcopie que si la cytologie de reprise était positive (ASC-US+) [Chatzistamatiou *et al.*, 2016; Huh *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2015]. Cette stratégie repose sur le différentiel dans le risque de progression aux stades précancereux et cancéreux des VPH 16 et 18, qui occasionnent généralement une progression élevée et relativement rapide, et celui des autres types de VPH desquels découle généralement une progression faible et lente [Kjaer *et al.*, 2010]. Le test VPH avec génotypage des VPH 16 et 18 et la cytologie réflexe pour les 12 autres types de VPH seraient acceptables du point de vue de la sensibilité et du nombre de colposcopies effectuées [Isidean *et al.*, 2017; Wright *et al.*, 2015].

De nouvelles stratégies d'investigation, telles que l'immunocoloration avec les biomarqueurs p16/Ki-67 ou encore la détection de la protéine E6 ou la méthylation de l'ADN (viral ou hôte) seraient des techniques prometteuses pour le triage des tests VPH positifs, mais elles demeurent encore au stade expérimental [Jeronimo *et al.*, 2017].

Différentes stratégies de dépistage

Bien que l'efficacité du test VPH par rapport à la cytologie soit reconnue, les guides de pratique et les lignes directrices consultés recommandent des approches de dépistage différentes en fonction des contraintes structurelles, fonctionnelles et économiques en place dans les différents milieux [Jeronimo *et al.*, 2017; Wentzensen *et al.*, 2016; OMS, 2014]. Plusieurs recommandations, comme celles de la US Preventive Services Task Force, sont actuellement en cours de révision.

Plusieurs auteurs ont mentionné que le succès d'un dépistage ne dépendait pas seulement de la performance d'un test, mais plutôt de la réalisation ou non d'un test de dépistage [Coleman et Poznansky, 2006]. Par exemple, la méta-analyse de Spence et ses collaborateurs [2007] a indiqué

que la fréquence insuffisante du dépistage par cytologie a été le facteur le plus souvent associé au développement du cancer du col utérin. Les auteurs y ont rapporté que 53,8 % des femmes atteintes d'un cancer du col n'avaient pas eu un dépistage adéquat et que 41,5 % n'avaient jamais été soumises à un dépistage [Spence *et al.*, 2007].

À cet égard, l'OMS et l'ASCO recommandent un dépistage avec l'un ou l'autre des tests disponibles, quelles que soient les ressources du pays. L'OMS ajoute même que, globalement, un seul test dans la vie d'une femme serait suffisant pour obtenir un bénéfice [OMS, 2014]. L'OMS et l'ASCO recommandent l'utilisation du test VPH préférablement aux autres tests de dépistage dans la mesure où les ressources du pays sont suffisantes. De plus, la possibilité que le test VPH puisse être fait par autoprélèvement (*self-sampling*), avec une sensibilité adéquate, permettrait de joindre des femmes pour qui l'examen gynécologique ou le manque de ressources représentent une barrière [Arbyn *et al.*, 2014].

Le test VPH est recommandé comme test unique pour le dépistage primaire dans plusieurs pays [Tota *et al.*, 2017a; Tota *et al.*, 2017b; Huh *et al.*, 2015]. Par exemple, l'Australie et le Royaume-Uni ont recommandé une stratégie de dépistage avec le test VPH seul [Department of Health, 2015; Independent Cancer Taskforce, 2015].

Les États-Unis ont adopté la stratégie à deux tests pour les patientes de 30 ans et plus [Schiffman et Solomon, 2013]. Il a toutefois été mentionné par certains experts que la combinaison des deux tests (*co-testing*) n'apporterait pas d'avantage supplémentaire en termes d'efficacité, en plus d'être plus coûteux [Anttila *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2015].

Un comité canadien d'experts a déterminé, par consensus, qu'un changement de protocole de dépistage était nécessaire et que le dépistage primaire devrait s'appuyer sur le test VPH [CPAC, 2015]. Actuellement, la Colombie-Britannique et l'Alberta considèrent que le test VPH est prometteur, et ces provinces attendent davantage de preuves scientifiques pour le mettre en application à l'échelle provinciale [CPAC, 2016].

L'ensemble des stratégies proposées ne tient pas en compte, pour le moment, des programmes de vaccination; elles visent le dépistage des femmes en général, vaccinées ou non. La prévalence des infections avec des VPH oncogènes devrait, dans un proche futur, devenir assez comparable chez les moins de 30 ans et chez les 30 ans et plus, de même que chez les femmes vaccinées et non vaccinées, grâce à l'effet populationnel de la vaccination. La combinaison de la vaccination et du dépistage demeure la meilleure stratégie de prévention du cancer du col utérin.

CONCLUSION

Les données présentées sont issues d'une littérature abondante et variable. En effet, la grande variété des recommandations publiées quant au choix du test, de l'âge et des intervalles de dépistage suggère que différentes stratégies de dépistage avec l'un ou l'autre des tests peuvent être des options valables apportant des bénéfices pour les populations concernées. La littérature a toutefois permis d'établir certains constats.

Constats sur la comparaison des tests

- Le test VPH est plus sensible que la cytologie en termes de dépistage des lésions à haut risque de cancer du col de l'utérus, mais sa spécificité est généralement plus faible que celle de la cytologie.
- La spécificité du test VPH est supérieure lorsqu'il est utilisé pour le dépistage chez des femmes âgées de 30 ans et plus.
- L'âge pour commencer le dépistage primaire avec un test VPH varie selon les organismes et les études. Plusieurs études portant sur le dépistage primaire ont été réalisées avec des participantes de 30 ans et plus. L'essai clinique qui appuie l'utilisation du seul test à avoir reçu l'approbation de Santé Canada pour le dépistage primaire par test VPH (Cobas 4 800) a été réalisé sur une population de participantes âgées de 25 à 65 ans (ATHENA). L'ASCO suggère aussi de commencer le dépistage avec le test VPH à 25 ans.
- Le dépistage avec le test VPH pourrait occasionner un nombre accru de colposcopies, ce qui devrait être atténué par un triage adéquat des femmes dont le résultat du test VPH est positif. Le génotypage des virus 16 et 18 ou la cytologie sont des stratégies de triage démontrées comme efficaces. La diminution de la prévalence des infections conséquente à la vaccination devrait se traduire par la réduction du nombre de lésions et, conséquemment, celle du taux d'orientation vers la colposcopie.
- Le dépistage des populations vaccinées chez lesquelles la prévalence des infections avec des VPH à haut risque est diminuée devrait influer sur les valeurs prédictives des tests, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer précisément cet impact. Des travaux de modélisation pourraient aider à estimer les conséquences de la vaccination.
- Les données de la littérature suggèrent des intervalles entre les tests de 3 ans pour la cytologie seule et de 5 ans pour le test VPH. Certains pays recommandent toutefois la cytologie aux 5 ans, et des études ont mentionné que l'intervalle de dépistage pour le test VPH pourrait atteindre 10 ans.
- L'autoprélèvement pour le test VPH est possible et faisable. Il permettrait d'influer favorablement sur le taux de participation au dépistage. Le taux de participation au dépistage demeure l'élément principal qui limite l'amélioration des taux d'incidence du cancer du col.
- L'avènement des populations vaccinées en âge de dépistage aura assurément une influence sur la performance de la cytologie. Les retombées sur la performance du test VPH devraient être moindres compte tenu de l'objectivité des résultats associée à ce

test. Une stratégie de triage appropriée des femmes dont le résultat du test VPH est positif devrait permettre de réduire les effets indésirables potentiels comme l'orientation vers la colposcopie qui engendre du stress et des effets secondaires possibles pour les patientes ainsi que des coûts additionnels pour le système.

Constats sur les lignes directrices

- L'OMS recommande des stratégies variables selon les ressources des pays. Pour le dépistage du cancer du col utérin, plusieurs options sont valables : l'inspection visuelle à l'acide acétique, la cytologie gynécologique ou le test VPH. Cependant, le test VPH serait à privilégier lorsque les ressources nécessaires sont disponibles.
- La Commission européenne recommande le test VPH s'il est réalisé dans le cadre d'un programme, mais elle ne le recommande pas dans un contexte non structuré pour assurer le suivi de l'âge et des intervalles recommandés afin que l'équilibre soit optimal entre les avantages du test VPH et ses inconvénients.
- Bien que le test VPH soit recommandé par plusieurs associations, de nombreux pays et provinces canadiennes utilisent actuellement la cytologie pour le dépistage primaire et le triage de certains résultats cytologiques équivoques avec le test VPH. La transition de la cytologie vers un dépistage primaire avec le test VPH a été annoncée dans plusieurs pays.
- Il semble que les données disponibles sur le *co-testing* n'indiquent pas un avantage associé à cette stratégie de dépistage par rapport à l'un ou l'autre des tests effectué seul.
- Une même stratégie de dépistage devrait cibler à la fois les femmes non vaccinées et les femmes vaccinées. Une révision régulière des stratégies devrait être réalisée à mesure que l'effet populationnel de la vaccination serait atteint puisque cet effet affecterait possiblement la performance des tests.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 21 août 2015
Limites : 2010 -; anglais et français

PubMed (NLM)

#1 papanicolaou test[majr]

#2 (papanicolaou[tiab] AND test*[tiab]) OR (pap[tiab] AND test*[tiab]) OR cytology[tiab]

#3 human papillomavirus DNA tests[mh]

#4 (HPV[tiab] AND test*[tiab]) OR (human[tiab] AND papillomavirus[tiab]) OR Cobas[tiab] OR PreservCyt[tiab] OR SurePath[tiab]

#5 guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR guidance[tiab] OR best practice*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR (review[pt] AND medline[tiab] AND (cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR cinahl[tiab] OR psycinfo[tiab]))

#6 reproducibility[tiab] OR reproductivity[tiab] OR validity[tiab] OR predictive value[tiab] OR prediction[tiab] OR precision[tiab] OR receiver operating characteristic[tiab] OR receiver operating characteristics[tiab] OR ROC[tiab] OR HSROC[tiab] OR SROC[tiab] OR sensit*[tiab] OR specific*[tiab] OR likelihood[tiab] OR linear model*[tiab] OR logistic model*[tiab] OR econometric model*[tiab] OR economic model*[tiab] OR statistical model*[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR specimen handling[tiab] OR diagnostic*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR telediagnosis[tiab] OR diagnose[tiab] OR accuracy[tiab] OR gold standard[tiab] OR hook effect[tiab] OR true negative[tiab] OR true positive[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse reaction[tiab] OR side effect*[tiab] OR injurious effect*[tiab] OR undesirable effect*[tiab] OR ethic*[tiab] OR bioassay*[tiab] OR assay*[tiab] OR endpoint determination[tiab] OR biological marker*[tiab] OR biological indicator*[tiab] OR biochemical marker*[tiab] OR biologic marker*[tiab] OR biomarker*[tiab] OR bioindicator*[tiab] OR clinical marker*[tiab] OR immune marker*[tiab] OR immunologic marker*[tiab] OR laboratory marker*[tiab] OR serum marker*[tiab] OR viral marker**[tiab] OR surrogate end point*[tiab] OR surrogate endpoint*[tiab] OR surrogate marker*[tiab] OR biological marker*[tiab] OR biological indicator*[tiab] OR biochemical marker*[tiab] OR biologic marker*[tiab] OR biomarker*[tiab] OR bioindicator*[tiab] OR clinical marker*[tiab] OR immune marker*[tiab] OR immunologic marker*[tiab] OR laboratory marker*[tiab] OR serum marker*[tiab] OR viral marker*[tiab] OR surrogate end point*[tiab] OR surrogate endpoint*[tiab] OR surrogate marker*[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] OR incidence[tiab] OR mortality[tiab] OR death rate[tiab] OR clinical relevan*[tiab] OR clinical util*[tiab] OR clinical valid*[tiab] OR

course*[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR survival*[tiab] OR relapse[tiab] OR recurrence*[tiab] OR clinical testing[tiab] OR clinical chemistry[tiab] OR clinicochemical analysis[tiab] OR laboratory[tiab] OR assembled[tiab] OR home brew[tiab] OR in house[tiab] OR LDT[tiab] OR LDTs[tiab] OR (laborator*[tiab] AND (standard*[tiab] OR practice[tiab])) OR external quality assessment[tiab] OR EQA[tiab] OR proficiency[tiab] OR interpret*[tiab] OR interobserver[tiab] OR inter-observer[tiab] OR intraobserver[tiab] OR intra-observer[tiab] OR kappa[tiab] OR bias[tiab] OR observer variation[tiab] OR observer variability[tiab] OR reader*[tiab] OR reliab*[tiab] OR repeatab*[tiab] OR replicat*[tiab] OR interlaboratory[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR benefit[tiab] OR benefits[tiab] OR economic*[tiab] OR screening[tiab] OR screen[tiab]

#7 uterine cervical neoplasms[mh] OR cervic*[tiab]

#8 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5 AND #6 AND #7

ANNEXE B

Tableaux des publications retenues

Tableau B 1 : Méta-analyses qui ont comparé le test VPH à la cytologie

	Nombre d'études	n	Publications incluses	Critères de sélection des études	Qualité méthodologique (R-AMSTAR)
Méta-analyses					
Mustafa *et al.*, 2016	11	39 050	Mahmud *et al.*, 2012; Depuydt *et al.*, 2011; Monsonego *et al.*, 2011; Hovland *et al.*, 2010; Cardenas-Turanzas *et al.*, 2008; Qiao *et al.*, 2008; Agorastos *et al.*, 2005; Bigras et de Marval, 2005; De Cremoux *et al.*, 2003; Petry *et al.*, 2003; Belinson *et al.*, 2001	Études avec plus de 100 participantes non enceintes de plus de 18 ans, sans diagnostique de CIN. Les études prospectives et transversales qui comparaient au moins 2 tests ont été sélectionnées et elles devaient être à faible risque de biais.	31/44
Pileggi *et al.*, 2014	8	377 735	Leinonen *et al.*, 2012; Rijkaart *et al.*, 2012; Ronco *et al.*, 2010; Kitchener *et al.*, 2009a; Sankaranarayanan *et al.*, 2009; Ronco *et al.*, 2008; Mayrand *et al.*, 2007; Ronco *et al.*, 2006	Essais cliniques randomisés publiés jusqu'en décembre 2012 ayant comparé le test VPH et la cytologie liquide.	31/44
Arbyn *et al.*, 2012	39[a]	Variable selon les analyses effectuées	Rijkaart *et al.*, 2012; Ronco *et al.*, 2010; Kitchener *et al.*, 2009a; Leinonen *et al.*, 2009; Ronco *et al.*, 2008; Mayrand *et al.*, 2007; Naucler *et al.*, 2007; Ronco *et al.*, 2006[b]	Études transversales ayant comparé la cytologie et le test VPH ou essais cliniques randomisés ayant assigné les femmes à la cytologie, au test VPH ou à un dépistage combiné.	23/44
Murphy *et al.*, 2012	7	n.d.	Anttila *et al.*, 2010; Ronco *et al.*, 2010; Kitchener *et al.*, 2009b; Sankaranarayanan *et al.*, 2009; Bulkmans *et al.*, 2007; Mayrand *et al.*, 2007; Naucler *et al.*, 2007	Essais cliniques randomisés (2005-2010) ayant comparé la cytologie et le test VPH.	30/44
Rapport d'évaluation					
Arbyn *et al.*, 2015	Pour comparaison des tests, les auteurs ont indiqué avoir fait une mise à jour d'Arbyn 2012, mais il rapporte ensuite les résultats d'analyse de cette revue n'ayant pas trouvé d'études additionnelles.				

[a]8 pour les paramètres d'intérêts; [b] Liste des études visées par les résultats présentés au tableau 8; n : nombre de participantes; n.d. : non disponible.

Tableau B 2 : Essais cliniques *randomisés* qui ont comparé le test VPH à la cytologie

Étude	Publications	Pays	Test VPH	n		Âge (ans)
				Exp.	Témoin	
ARTISTIC	Kitchener *et al.*, 2014; 2009a; 2006	Royaume-Uni	HC2 et PCR (ROCHE)	24 510		20 - 64
ATHENA	Wright *et al.*, 2015; Castle *et al.*, 2011; Wright *et al.*, 2011	États-Unis	Cobas 4 800 AMPLICOR, LA	47 208		≥ 21
CCCaST	Isidean *et al.*, 2016; Mayrand *et al.*, 2007	Canada	HC2	5 095	5 059	30 - 69
Finlandaise	Leinonen *et al.*, 2012	Finlande	HC2	66 410	65 784	25 - 65
FOCAL	Ogilvie *et al.*, 2017; 2012; 2010	Canada	HC2	12 494	6 154	25 - 65
HERMES	Agorastos *et al.*, 2015	Grèce	Cobas 4 800	3 993		25 - 55
Indienne	Sankaranarayanan *et al.*, 2009	Inde	HC2	27 192	25 549	30 - 59
NTCC-Phase 1	Ronco *et al.*, 2006	Italie	HC2	16 706	16 658	35 - 60
NTCC-Phase 2	Ronco *et al.*, 2008	Italie	HC2	24 535	24 661	25 - 60
NTCC-Phase 1 et 2	Ronco *et al.*, 2010	Italie	HC2	17 724	17 747	25 - 60
POBASCAM	Rijkaart *et al.*, 2012	Pays-Bas	PCR GP5+/6+	19 999	20 106	29-56
Swedescreen	Elfstrom *et al.*, 2014	Suède	PCR GP5+/6+	6 257	6 270	32 - 38
NTCC, POBASCAM, ARTISTIC, Swedescreen	Ronco *et al.*, 2014	Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède	PCR GP5+/6+ et HC2	176 464		20 - 64

Exp.; expérimental; HC2 : *Hybrid Capture* 2; LA : Linear Array; PCR : *polymerase chain reaction*; vs : versus.
n : nombre de participantes; n.d. : non disponible; Adapté de Pileggi *et al.*, 2014.

ANNEXE C

Description et résultats des essais cliniques *randomisés*

A Randomised Trial in Screening to Improve Cytology (ARTISTIC)

L'étude ARTISTIC a été réalisée au Royaume-Uni dans le cadre du dépistage organisé du National Health Service (NHS) où le test VPH a été ajouté à la cytologie liquide. Au total, 24 510 femmes âgées de 20 à 64 ans ont pris part à cette étude [Kitchener *et al.*, 2006]. Les femmes ont reçu un dépistage avec la cytologie et avec le test VPH, mais les résultats du test VPH étaient révélés ou non, de manière aléatoire, dans un ratio de 3 tests révélés (n = 18 386) pour 1 test non-révélé (n = 6 124).

Les auteurs ont publié les taux de prévalence des CIN2, CIN2+ et CIN3+ pour chacun des deux cycles de dépistage et pour les deux cycles combinés. Les résultats combinés des CIN2+ et 3+ sont présentés au tableau C1 et aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes. La seule différence significative observée a été pour la prévalence de CIN2 lors du premier cycle de dépistage qui a été significativement supérieure dans le groupe VPH (1,20 % [IC 95 % 1,04 – 1,36]) comparativement au groupe cytologie seule (0,87 % [IC 95 % 0,65 – 1,13]; p = 0,03) [Kitchener *et al.*, 2009a]. Un troisième cycle de dépistage auquel ont pris part 8 8736 femmes a permis de mesurer des risques cumulatifs à 6 ans de CIN2+ (RC : 1,1 [IC 95 % 0,9 – 1,3]) et CIN3+ (RC : 0,9 [IC 95 % 0,7 – 1,2]), qui ne présentent pas de différence significative entre les 2 groupes de dépistage [Kitchener *et al.*, 2014].

Le nombre de femmes ayant eu une colposcopie a été répertorié et indique que 79,6 % des colposcopies réalisées lors du premier cycle de dépistage ont eu lieu pour les femmes ayant eu un résultat de test VPH. Un résultat similaire a été observé lors du deuxième cycle [Kitchener *et al.*, 2009a].

L'étude ARTISTIC a aussi procédé à des analyses de coûts qui ne sont pas présentées dans ce document, de même que des analyses de conséquences psychosociales et sexuelles. Des questionnaires ont été demandés aux participantes et les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les 2 groupes pour le questionnaire de santé générale (*General Health Questionnaire – GHQ*), à l'exception de l'échelle de satisfaction sexuelle où il a été noté que de recevoir un résultat positif au test VPH a diminué significativement ce paramètre (différence moyenne ajustée : -7,28 [IC 95 % -12,60 à -1,96] [Kitchener *et al.*, 2009a].

Au terme de deux cycles de dépistage, les auteurs ont conclu que l'ajout du test VPH à la cytologie n'augmentait pas la sensibilité de manière significative, mais que la valeur prédictive négative du test VPH en dépistage primaire pourrait permettre d'augmenter l'intervalle de dépistage [Kitchener *et al.*, 2009a].

Addressing THE Need for Advanced HPV diagnostics (ATHENA)

L'étude américaine ATHENA a comparé la performance du test VPH à la cytologie liquide pour le dépistage primaire du cancer du col chez des femmes américaines de 21 ans et plus (n = 47 208). Les participantes ont eu un dépistage avec les 2 tests. Advenant un résultat de cytologie anormal ou un test VPH positif, les femmes ont été invitées à passer une colposcopie. De plus, des femmes âgées de 25 ans et plus ayant obtenu un résultat de cytologie normal et un test VPH négatif ont été sélectionnées aléatoirement pour passer une colposcopie [Wright *et al.*, 2011].

Castle et ses collaborateurs [2011] ont publié les résultats d'un sous-groupe de femmes de l'étude ATHENA comparant la performance du test Cobas 4 800 à celle de la cytologie liquide chez les participantes âgée de 25 ans et plus considérées comme éligibles selon les résultats des tests disponibles (n = 40 901). La sensibilité du test Cobas 4 800 a été significativement plus élevée pour détecter les lésions CIN3+ que la cytologie (tableau C1). La sensibilité de détection des lésions CIN3+ s'est élevée à 96,7 % [IC 95 % 93,9-98,3] lorsque la cytologie et le test VPH étaient faits en combinaison. Les auteurs ont conclu à la supériorité de détection du test VPH des lésions de haut grade par rapport à la cytologie [Castle *et al.*, 2011].

Wright et ses collaborateurs [2015] ont publié les résultats de fin d'étude et de suivi à 3 ans des participantes âgées de 25 ans et plus. Ils ont présenté leurs résultats pour 3 sous-groupes, soit un groupe de femmes ayant eu la cytologie seule, un groupe ayant eu le test VPH seul ou un groupe ayant eu une stratégie hybride[12]. Les résultats de sensibilité, de spécificité, de VPP et de VPN de la cytologie seule et du test VPH sont présentés au tableau C1. La sensibilité du test VPH a été supérieure à celle de la cytologie pour la détection des lésions CIN2+ et CIN3+, et la spécificité du test VPH a été moindre que celle de la cytologie pour les CIN2+ et CIN3+. Les auteurs n'ont pas fourni de valeur statistique pour comparer les résultats obtenus avec les 2 tests.

Les auteurs ajoutent que le dépistage primaire au VPH a permis une plus grande détection des CIN3+ chez les femmes de 25 ans et plus que la cytologie seule, ou même que la stratégie hybride, ce qui a conduit à un nombre supérieur de colposcopies enregistrées avec le test VPH comparativement au nombre obtenus avec la cytologie (3 767 vs 1 934). Ainsi, 7,1 colposcopies ont été nécessaires pour détecter un cas CIN2+ comparativement à 8,0 colposcopies dans le cas du test VPH ($p < 0,05$). Pour la détection d'un CIN3+, les valeurs s'élèvent à 10,8 colposcopies pour la cytologie et 12,8 pour le test VPH ($p < 0,05$). Les auteurs ont finalement conclu que leurs résultats supportent l'utilisation du test VPH pour le dépistage primaire du cancer du col utérin dès 25 ans, idéalement avec un triage par génotypage des virus 16 et 18 et par cytologie réflexe chez les patientes dont le test VPH a été positif pour les 12 autres types de VPH [Wright *et al.*, 2015].

Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST)

L'essai canadien de dépistage des cancers du col CCCaST a recruté 10 154 femmes âgées de 30 à 69 ans dans 30 cliniques de Montréal et de ses environs au Québec et de St. John à Terre-Neuve-Labrador, entre 2002 et 2005. Les femmes ont reçu un dépistage avec un test VPH et avec la cytologie successivement et un processus de randomisation a décidé lequel des tests était fait en premier lieu. La sensibilité du test VPH à détecter les CIN2 et 3 a été significativement supérieure à celle de la cytologie, alors que la cytologie était significativement plus spécifique que le test VPH (tableau C1) [Mayrand *et al.*, 2007]. Les auteurs ont mentionné les pourcentages de différence qui ont été de 39,2 % pour la sensibilité et de 2,7 % pour la spécificité [Mayrand *et al.*, 2007].

Isidean et ses collaborateurs [2016] ont récemment publié les données de suivi de l'étude pour le groupe de St. John (n = 5 754). Les auteurs y ont présenté les risques de détection des lésions après 3 ans, qui ont été de 0,87 % [IC 95 % 0,37 – 2,05] pour les femmes VPH-/cytologie- et de 35,77 % [IC 95 % 25,88 – 48,04] pour les femmes dont les 2 tests étaient positifs. Le risque de CIN2+ à 3 ans a été moindre pour les femmes ayant eu un test VPH négatif

[12] La stratégie hybride comporte deux volets selon l'âge : 1) cytologie seule pour les patientes âgées entre 25–29 ans et 2) cytologie et test VPH chez les femmes de plus de 30 ans.

(0,90 % [IC 95 % 0,40 – 2,01] comparativement à celles ayant eu une cytologie négative (1,40 % [IC 95 % 0,84 – 2,31]. Les auteurs ont conclu que le test VPH permettait de détecter plus de lésions CIN2+ que la cytologie pendant la période de l'étude, de même que pendant la période de suivi [Isidean *et al.*, 2016].

Étude finlandaise

Leinonen et ses collaborateurs [2012] ont procédé au dépistage du cancer du col, de manière aléatoire, de femmes du sud de la Finlande âgées de 25 à 65 à l'aide du test VPH (n = 66 410) ou à l'aide de la cytologie (n = 65 785). Les auteurs ont montré que le test VPH a permis une meilleure détection des CIN3 que la cytologie chez les femmes âgées de 25 à 34 ans, de même que chez les femmes de 35 ans et plus et ce, de manière significative (tableau C1). Il en était de même pour la détection des CIN1 et CIN2. Les taux d'orientation vers la colposcopie étaient toutefois similaires suite au dépistage avec le test VPH (1,2 %) et avec la cytologie (1,1 %). Les auteurs ont conclu que l'utilisation du test VPH, en ciblant l'âge des femmes et l'intervalle de dépistage, ne permettaient que d'augmenter légèrement les taux de détection des lésions précancéreuses [Leinonen *et al.*, 2012].

FOCAL

L'essai canadien FOCAL a comparé l'efficacité du test VPH à celle de la cytologie comme test de dépistage primaire du cancer du col [Ogilvie *et al.*, 2017; 2012; 2010]. Au total, 18 648 participantes recrutées dans le cadre du programme provincial en Colombie-Britannique âgées de 25 à 65 ans ont été *randomisées* en deux groupes principaux, le groupe d'intervention ou VPH (n = 12 494) et le groupe témoin ou cytologie (n = 6 154). Les participantes ont reçu subséquemment un dépistage avec les 2 tests, mais un processus de randomisation a décidé du 1er test qu'elles allaient recevoir.

Les taux de détection globaux pour le premier cycle de dépistage (incluant 2 dépistages) sont présentés au tableau C1 et ont montré que le test VPH a permis une meilleure détection des CIN2+ et CIN3+. Dans le groupe témoin, les taux de détection initiaux ont été de 11,0/1 000 pour les CIN2+ et de 5,0/1 000 pour les CIN3+. Ces taux sont restés inchangés après un dépistage subséquent des femmes ASC-US négatif/VPH positif. Par contre, dans le groupe d'intervention, les taux de détection initiaux des lésions CIN2+ et CIN3+ étaient de 9,2/1 000 et 4,8/1 000 respectivement. Ces taux ont connu une augmentation à la suite du dépistage des femmes avec un test VPH positif et une cytologie négative atteignant 16,1/1 000 pour les lésions CIN2+ et 8,0/1 000 pour les CIN3+.

Les VPP globales sont présentées au tableau C1. La VPP initiale pour le groupe d'intervention était de 31,6 % [IC 95 : 26,6-36,6] pour les lésions CIN2+ et 16,7 % [IC 95 % 12,7 - 20,7] pour les CIN3+. Elle a connu une légère diminution après le test subséquent : 28,1 % [IC 95 % 23,6 - 32,6] pour les CIN2+ et 13,9% [IC 95 % 10,5-17,3] pour les CIN3+. Les VPP pour le groupe témoin ont été de 34,3 % [IC 95 % 27,3 – 41,2] et 15,5 % [IC 95 % 10,2 – 20,8] respectivement pour les CIN2+ et CIN3+ et sont demeurées inchangées après le cycle de dépistage subséquent [Ogilvie *et al.*, 2012]. Globalement, les taux de détection initiaux de dépistage avec l'un ou l'autre des tests ont été similaires.

Des données complètes récemment publiées de cette étude ont confirmé les résultats précédents comme quoi le test VPH permettait de détecter davantage de CIN2+ que la cytologie, pour tous les groupes d'âge dans un contexte structuré [Ogilvie *et al.*, 2017]. Les auteurs ont également précisé que le test VPH entraînait significativement plus de colposcopies

(58,9/1 000 [IC 95 % 55,4 – 62,7]) comparativement au groupe témoin (30,9/1 000 [IC 95 % 27,6 – 34,6]) [Ogilvie *et al.*, 2017].

HEllenic Real Life Multicentric cErvical Screening (HERMES)

L'étude HERMES a comparé la sensibilité et la spécificité du test VPH Cobas 4 800 comparativement à la cytologie dans le cadre du dépistage primaire en Grèce qui se faisait avec les 2 tests simultanément [Agorastos *et al.*, 2015]. Les données recueillies dans 9 cliniques externes de gynécologie (n = 3 993 participantes âgées de 25 à 55 ans) ont montré une sensibilité significativement plus grande du test VPH pour la détection des CIN2+ en comparaison avec la cytologie (tableau C1). Bien que la sensibilité fût plus grande pour le test VPH dans la détection des lésions CIN3+, la différence de sensibilité n'était pas statistiquement significative. La spécificité de la cytologie a été significativement supérieure à celle du test VPH pour la détection des CIN2+ et CIN3+ (tableau C1) [Agorastos *et al.*, 2015].

Les auteurs ont regroupé les femmes en 2 groupes soit celles âgées de 25 à 29 ans et celles âgées de 30 ans et plus. La sensibilité est demeurée à 100 % pour le test VPH dans les 2 groupes, alors que la spécificité du test VPH a été moindre chez les 25-29 ans (79,1 % [IC 95% 75,7 – 82,2]) comparativement aux femmes de 30 ans et plus (92,5 % [IC 95 % 91,6 - 93,4]). La sensibilité de la cytologie était de 60,0 % [IC 95 % 32.3 – 83,7] chez les 25-29 ans contre 50,0 % [IC 95 % 29,9 – 70,1] chez les 30 ans et plus. La spécificité était de 92,1 % [IC 95 % 89,6 – 94,2] pour le groupe 25-29 ans et a augmenté à 97,7 % [IC 95 % 97,1 – 98,1] chez les 30 ans et plus. Les valeurs de spécificité par groupe d'âge demeuraient toutefois significativement plus élevées pour la cytologie que pour le test VPH. Les auteurs ont mentionné que lors du dépistage primaire, le test Cobas 4 800 a permis de réduire les faux négatifs et qu'aucun cas n'a été manqué avec le test VPH [Agorastos *et al.*, 2015].

Le taux d'orientation vers la colposcopie a augmenté à 188 % avec l'ajout du test VPH comparativement à la cytologie seule et 86 % plus de cas de CIN2+ ont été détectés grâce au test VPH. Le nombre de colposcopies pour la détection d'un cas CIN2+ est de 10 après un test VPH positif contre 6,4 pour un résultat ASC-US+ en cytologie. Les auteurs ont discuté du fait qu'une augmentation du taux d'orientation vers la colposcopie est la conséquence d'une augmentation de la sensibilité du test [Agorastos *et al.*, 2015].

Agorastos et ses collaborateurs [2015] ont aussi procédé à des analyses de détection des génotypes viraux, indiquant que le génotypage individuel des VPH 16 et 18 augmente la spécificité à détecter la présence des lésions de haut grade CIN2+ (sensibilité de 58,5 % et spécificité de 97,5 %). Les auteurs ont d'ailleurs publié un article dans lequel ils ont évalué différents algorithme de dépistage [Chatzistamatiou *et al.*, 2016]. Le recours au génotypage des VPH 16 et 18 et à la cytologie réflexe a permis d'obtenir la meilleure combinaison de sensibilité (82,9 %) et de spécificité (0,99 par rapport à la cytologie seule) avec un taux de faux positif de 1,26 (par rapport à la cytologie seule) [Chatzistamatiou *et al.*, 2016].

Étude indienne

L'étude de Sankaranarayanan et ses collaborateurs [2009] a comparé 3 modalités de dépistage en Inde rurale, soit le test VPH (n = 27 192), la cytologie (n = 25 549) et l'inspection visuelle à l'acide acétique[13] (IVA) (n = 26 765), en plus d'avoir un groupe témoin (n = 31 488) pour lequel

[13] L'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) est une technique pratiquée lors d'un examen gynécologique. L'acide acétique appliqué sur le col permet de détecter des cellules anormales qui blanchissent à son contact. Les résultats de l'IVA ne sont pas rapportés dans ce document, cette technique n'étant pas évaluée.

des soins standards, sans dépistage, ont été octroyés. Les taux de détection des CIN2 et 3 ou des cancers invasifs ont été similaires dans les 3 groupes de dépistage (tableau C1). Les VPP ont été de 11,3 % pour le test VPH et de 19,3 % pour la cytologie (tableau C1). Les auteurs ont évalué les taux d'incidence des cancers du col, des cancers du col avancés (stade de 2 ou plus), de même que les décès, en comparaison au groupe témoin. Les ratios des risques (RdR), présentés au tableau 6, ont permis aux auteurs de conclure que le dépistage avec le test VPH était associé significativement à une diminution des cancers avancés et des décès par cancer du col utérin, par rapport à la cytologie [Sankaranarayanan *et al.*, 2009].

New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC)

L'étude italienne NTCC a été divisée en 2 phases. La phase 1 a recruté des femmes de 35 à 60 ans aléatoirement dans l'un des 2 groupes, soit le groupe témoin (cytologie conventionnelle ; n = 16 658) ou le groupe expérimental (test VPH et cytologie liquide ; n = 16 706) [Ronco *et al.*, 2006]. La sensibilité du test VPH (seul) a été significativement supérieure à celle de la cytologie conventionnelle pour la détection des CIN2+ (tableau C1). Les auteurs ont mentionné que l'ajout de la cytologie liquide au test VPH n'a augmenté que marginalement la sensibilité, mais a diminué la valeur prédictive positive [Ronco *et al.*, 2006].

Lors de la phase 2 de l'étude, des femmes de 25 à 60 ans ont été recrutées et séparées aléatoirement pour recevoir un dépistage par cytologie conventionnelle (n = 24 661) ou un dépistage par test VPH (n = 24 535). Ronco et ses collaborateurs [2008] ont publié les valeurs de sensibilité relative pour le test VPH en comparaison à la cytologie, que le test ait été considéré avec une valeur de 1 pg/mL ou de 2 pg/mL, et ce dans le groupe des femmes de 35 à 60 ans (tableau C2). Les auteurs ont conclu que le test VPH (avec valeur positive à 2 pg/mL) augmente considérablement la sensibilité comparativement à la cytologie, mais en cause une légère perte de la VPP. Dans les cas où le test VPH serait utilisé pour le dépistage primaire du cancer du col chez les femmes de 25 à 34 ans, les auteurs recommandent un test de triage ou de répéter les tests considérant une régression fréquente du VPH [Ronco *et al.*, 2008].

La publication de Ronco et ses collaborateurs [2010] regroupe les données des phases 1 et 2 de même que les données d'un deuxième cycle de dépistage réalisé par cytologie pour des femmes des 2 phases. Ainsi, 33 851 femmes du groupe cytologie et 32 998 femmes du groupe VPH ont participé à cette deuxième ronde de dépistage. Les résultats de détection relative des CIN2+, groupés des 2 phases et des deux cycles de dépistage, sont présentés au tableau C1 pour les 2 groupes d'âge visés (25 - 34 ans et 35 - 60 ans).

Population-BAsed Screening study Amsterdam trial (POBASCAM)

L'étude POBASCAM, réalisée au Pays-Bas, a recruté des femmes de 29 à 56 ans pour un dépistage du cancer du col, lesquelles ont été aléatoirement dépistées par test VPH et cytologie (groupe d'intervention) ou par cytologie seule (groupe témoin). Deux dépistages ont été réalisés avec un intervalle de 5 ans, le deuxième cycle de dépistage étant, pour toutes les femmes, une combinaison du test VPH et de la cytologie [Bulkmans *et al.*, 2004]. Les risques relatifs de détection de CIN2+ ou 3+, lors du 1er dépistage, sont présentés au tableau C1, montrant que le dépistage du groupe d'intervention permettait de détecter significativement plus de CIN2+ que la cytologie seule, mais sans différence significative pour la détection de CIN3+. Lors du deuxième cycle de dépistage, la détection de CIN3+ et de cancers invasifs étaient moindre dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (RR pour CIN3+ : 0,73 [IC 95 % 0,55 – 0,96] p = 0,023; RR pour cancers invasifs : 0,29 [IC 95 % 0,10 – 0,87] p = 0,031) [Rijkaart *et al.*,

2012]. Les taux de détection cumulées (des deux cycles de dépistage) pour la détection de CIN2+ et CIN3+ n'ont pas été différents selon les 2 groupes suggérant que le test VPH permettrait une détection plus précoce des lésions CIN2+ [Rijkaart *et al.*, 2012].

Swedescreen

L'étude suédoise a procédé au dépistage de femmes âgées de 32 à 38 ans assignées de manière aléatoire au groupe témoin (cytologie seule) ou au groupe intervention (test VPH puis cytologie) [Elfstrom *et al.*, 2014]. Des échantillons ont été congelés pour un dépistage éventuel avec le test VPH dans le groupe témoin. Les auteurs ont suivi les femmes sur une durée de 13 ans, permettant de calculer l'incidence cumulée des CIN2+ et CIN3+ dans le temps. Les valeurs de sensibilité, de spécificité, les VPN et VPP des 2 tests à 3 ans sont présentées au tableau C1. La sensibilité a été significativement supérieure pour le test VPH à 3 ans comparativement à la cytologie (tableau C1). L'étude a conclu que l'incidence cumulée des CIN2+ et CIN3+ devient similaires pour les 2 tests après quelques années suggérant ainsi que la sensibilité accrue du test VPH dans la détection de CIN2+ au départ s'explique par une détection précoce des lésions plutôt qu'à des surdiagnostics [Elfstrom *et al.*, 2014].

Suivi des 4 études européennes (Swedescreen, POBASCAM, ARTISTIC, NTCC)

Ronco et ses collaborateurs [2014] ont publié une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du test VPH à détecter le cancer cervical invasif par rapport à la cytologie, et ce, à partir des données de suivis des quatre essais randomisés européens (Swedescreen, NTCC, ARTISTIC, POBASCAM) pour une population totale de 167 464 participantes âgées de 20 à 64 ans. Le suivi médian a été de 6,5 ans (1 214 415 personnes-années) et des ratios cumulatifs de détection des cancers invasifs ont été calculés, correspondant au rapport entre le taux de détection des deux groupes, expérimental et témoin. La détection de carcinome cervical invasif a été similaire entre les deux méthodes durant les premiers 30 mois (ratio des taux de détection des 4 études regroupées: 0,79 [IC 95 % 0,46 – 1,36]) mais a été significativement inférieur pour le test VPH au-delà de cette période de 30 mois de suivi (ratio des taux de détection : 0,45 [IC 95 % 0,25 – 0,81]). Le ratio de détection global obtenu a été de 0,60 [IC 95 % 0,40 - 0,89]. L'efficacité du test VPH n'a pas été significativement différente lors d'analyse par groupe d'âge (25-34 ans et 35 ans et plus ; p = 0,13), mais le groupe des femmes âgées de 30 à 34 ans a présenté le plus bas ratio des taux de détection (0,36 [IC 95 % 0,14 – 0,94]. Le ratio des taux de détection a été similaire peu importe le stade du cancer, mais a été plus bas pour les adénocarcinomes (0,31 [IC 95 % 0,14 – 0,69]) que pour les carcinomes épidermoïdes (0,78 [IC 95 % 0,49 – 1,25]). Ils ont conclu que le dépistage avec le test VPH offre une protection de 60 à 70 % plus élevée contre le cancer invasif par rapport au dépistage avec la cytologie [Ronco *et al.*, 2014].

1

Tableau C 1 : Principaux résultats de performance et d'efficacité du test VPH en comparaison avec la cytologie dans les essais cliniques *randomisés*

Étude	Test VPH vs test Pap			
	Sensibilité [IC 95 %] ou autre valeur de détection	**Spécificité [IC 95 %]**	**VPP (%)**	**VPN (%)**
ARTISTIC [Kitchener *et al.*, 2014; Kitchener *et al.*, 2009b]	Prévalence CIN2+ VPH : 2,91 % [2,66 – 3,17] Cyto : 2,82 % [2,41 – 3,30] p = n.s Prévalence CIN3+ VPH : 1,45 % [1,28 – 1,64] Cyto : 1,65 % [1,33 – 2,02] p = n.s.	n.d.	n.d.	n.d.
ATHENA [Wright *et al.*, 2015; Castle *et al.*, 2011]	CIN3+, initialement VPH : 92,0 % [88,1 - 94,6] Cyto : 53,3 % [47,4 - 59,1] **p < 0,0001** CIN3+, suivi 3 ans VPH : 76,1 % [70,3 – 81,8 %] Cyto : 47,8 % [41,6 – 54,1 %]	CIN3+, initialement VPH : 56,9 % [55,8 – 58,1] Cyto : 73,0 % [72,0 – 74,0] **p < 0,0001** CIN3+, suivi 3 ans VPH : 93,5 % [93,3 – 93,8 %] Cyto : 97,1 % [96,9 – 97,2 %]	CIN3+, initialement VPH : 7,2 [6,9 – 7,5] Cyto : 6,7 [6,0 – 7,4]; p = 0,20 CIN3+, suivi 3 ans VPH : 12,9 [11,5 – 14,8] Cyto : 17,0 [14,7 – 19,2]	CIN3+, initialement VPH : 99,5 [99,2 – 99,7] Cyto : 97,7 [97,4 – 98,0] **p < 0,0001** CIN3+, suivi 3 ans VPH : 99,7 [99,6 – 99,8] Cyto : 99,3 [99,2 – 99,5]
CCCaST [Isidean *et al.*, 2016; Mayrand *et al.*, 2007]	CIN2 et CIN3 VPH : 94,6 % [84,2 – 100,0] Cyto : 55,4 % [33,6 – 77,2] **p = 0,01**	CIN2 et CIN3 VPH : 94,1 % [93,4 – 94,8] Cyto : 96,8 % [96,3 – 97,3] **p < 0,001**	VPH : 7,1 [4,8 – 10,3] Cyto : 6,4 [5,0 – 8,0]	VPH : 100 [98,6 – 100,0] Cyto : 99,8 [99,7 – 99,9]
Finlandaise [Leinonen *et al.*, 2012]	CIN3+, VPH 25-34 ans : **RdR : 1,92 [1,25 – 2,94]** ≥ 35 ans : **RdR : 1,50 [1,12 – 2,00]**	n.d.	n.d.	n.d.
FOCAL [Ogilvie *et al.*, 2012]	Taux de détection globaux (par 1 000 participantes) CIN2+ VPH : 16,1 [13,2 – 18,9] Cyto : 11,0 [8,3 – 13,7] CIN3+ VPH : 8,0 [5,9 – 10,0] Cyto : 5,0 [3,1 – 6,8]	n.d.	VPP globales CIN2+ VPH : 28,1 [23,6 – 32,6] Cyto : 33,1 [26,3 – 39,9] CIN3+ VPH : 13,9 [10,5 – 17,3] Cyto : 15,0 [9,8 – 20,1]	n.d.

HERMES [Agorastos *et al.*, 2015]	CIN2+ VPH : 100 % [91,4 – 100] Cyto : 53,7 % [37,4 – 69,3] **p < 0,05** CIN3+ VPH : 100 % [76,8 – 100] Cyto : 64,3 % [35,1 – 87,2] p = n.s.	CIN2+ VPH : 90,3 % [89,3 – 91,2] Cyto : 96,8 % [96,2 – 97,4] **p < 0,05** CIN3+ VPH : 89,7 % [88,7 – 90,6] Cyto : 96,5 [95,9 –97,1] **p < 0,05**	CIN2+ VPH : 10 [7,3 – 13,3] Cyto : 15,5 [10,0 – 22,5] CIN3+ VPH : 3,4 [1,9 – 5,7] Cyto : 6,4 [3,0 – 11,8]	CIN2+ VPH : 100,0 [99,9 – 100,0] Cyto : 99,5 [99,2 – 99,7] CIN3+ VPH : 100,0 [99,9 – 100,0] Cyto : 99,9 [99,7 – 100,0]
Indienne [Sankaranarayanan *et al.*, 2009]	Différence non significative des taux de détection des CIN2 et 3 (CIN2 : p = 0,06; CIN3 : p = 0,16)	n.d.	CIN2 et CIN3 : VPH : 11,3 Cytol : 19,3	n.d.
NTCC Phase 1 [Ronco *et al.*, 2006]	Sensibilité relative (valeur pour VPH seul vs cytologie conventionnelle) CIN2+ VPH 1pg/ml : 1,43 [1,00 – 2,04]; **p = 0,0496** CIN3+ VPH 2pg/ml : 1,19 [0,74 – 1,92]; p = n.s.	n.d.	VPP relative CIN2+VPH 1pg/ml : 0,58 [0,33 – 0,98]; p = n.s. CIN3+ VPH 2pg/ml : 0,63 [0,40 – 1,00]; p = 0,0503	n.d.
NTCC Phase 2 [Ronco *et al.*, 2008]	35 – 60 ans sensibilité relative, CIN2+ : VPH 1 pg/mL : 1,92 [1,28 – 2,87] VPH 2 pg/mL : 1,81 [1,20 – 2,72]	n.d.	35 – 60 ans VPH 1 pg/mL : 0,80 [0,55 – 1,18] VPH 2 pg/mL : 0,99 [0,67 – 1,46]	n.d.
NTCC Phase 1 et 2 [Ronco *et al.*, 2010]	Détection relative CIN2 35 – 60 ans 1,68 [1,25 – 2,26] 25 – 34 ans 3,11 [2,20 – 4,39]	n.d.	n.d.	n.d.
POBASCAM [Rijkaart *et al.*, 2012]	CIN2+ initialement RR : 1,25 [1,05 – 1,50]; **p = 0,015** CIN3+ initialement RR : 1,15 [0,92 – 1,43]; p = 0,239	n.d.	n.d.	n.d.
Swedescreen [Elfstrom *et al.*, 2014]	Valeur à 3 ans CIN2+ VPH : 92,23 [84,58 – 96,25] Cyto : 85,94 [76,85 – 91,84] **p = 0,0481** CIN3+ VPH : 96,08 [85,62 – 99,02]	Valeur à 3 ans CIN2+ VPH : 94,05 [93,42 – 94,63] Cyto : 98,45 [98,10 – 98,73] CIN3+ VPH : 93,50 [92,85 – 94,10] Cyto : 98,00 [97,61 – 98,33]	Valeur à 3 ans CIN2+ VPH : 19,51 Cyto : 44,07 CIN3+ VPH : 11,52 Cyto : 27,90	Valeur à 3 ans CIN2+ VPH : 99,87 Cyto : 99,79 CIN3+ VPH : 99,96 Cyto : 99,93

	Cyto : 92,02 [80,59 – 96,97]			
Suivi [Ronco *et al.*, 2014]	Taux de détection de cancers invasifs 0,45 [0,25 – 0,81]	n.d.	n.d.	n.d.

CIN : Cervical intraepithelial neoplasia; cyto : cytologie; IC : intervalle de confiance; mL : millilitre; n.d.: non disponible; pg : picogramme; RdR : ratio de risque; VPN : valeur prédictive négative; VPH : test de détection des virus du papillome humain; VPP : valeur prédictive positive; vs : versus.
Les résultats en gras sont statistiquement significatifs.

ANNEXE D

Concordance entre le test Cobas 4 800 et le test HC2

Le test COBAS est celui utilisé au Québec pour le triage des résultats de cytologie équivoque (ASC-US) et approuvé par Santé-Canada comme test de dépistage primaire du cancer du col utérin. Quelques études ont évalué la fiabilité du test Cobas 4 800 en comparaison à d'autres tests, notamment le test HC2 (tableau D1). Globalement, la concordance du test Cobas 4 800 et du test HC2 a varié de 96,1 % à 97,3 % (tableau D1).

Tableau D 1 : Taux de concordance entre le test Cobas 4 800 et le test HC2

Études	n	Taux de concordance (%) [IC 95 %]	Coefficient Kappa [IC 95 %]
Heideman *et al.*, 2011 - cas (CIN2+) - témoin (<CIN2)	 60 800	 98,3 [89,1 – 99,8] 97,3 [95,9 – 98,2]	 0,90 0,74
Lapierre *et al.*, 2012 - ASC-US	 396	 87,9 [84,3 – 90,8]	 0,74 [0,64 – 0,83]
Park *et al.*, 2012	356	89,9 [86,2 – 92,6]	0,78 [0,71 – 0,85]
Cook *et al.*, 2015	6 172	96,1 [95,6 – 96.6]	0,75 [0,72 – 0,79]
Yu *et al.*, 2015	861	96,9	0,66 [0,51 – 0,77]
Phillips *et al.*, 2015	407	n.d.	0,70 [0,63 – 0,77]
Lee *et al.*, 2016	400	95,5	0,91 [0,87 – 0,95]

HC2 : *Hybrid Capture* 2; IC : intervalle de confiance; n : nombre d'échantillons; n.d. : non disponible.

L'étude d'Heideman et ses collaborateurs [2011], ayant procédé à la comparaison des tests Cobas 4 800 et HC2 sur 860 spécimens, a conclu que le test VPH rencontrait les critères internationaux de validation des tests VPH nécessaires pour faire du test COBAS 4 800 un test valide pour le dépistage du cancer du col utérin [Heideman *et al.*, 2011].

RÉFÉRENCES

Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, Constantinidis TC. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. PLoS One 2015;10(3):e0119755.

Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de Sanjose S, Kornegay JR, Bonti H, et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. Gynecol Oncol 2005;96(3):714-20.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 157 summary: Cervical cancer screening and prevention. Obstet Gynecol 2016;127(1):185-7.

Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition, Supplements. Luxembourg : European Commission, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015. Disponible à : http://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf.

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: Randomised study within organised screening programme. BMJ 2010;340:c1804.

Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, et al. Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. KCE reports 238. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2015. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE__238_HPV_DNA_Testing_Report2_.pdf.

Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. Lancet Oncol 2014;15(2):172-83.

Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30(Suppl 5):F88-99.

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Luxembourg : International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. Disponible à : http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf.

BC Cancer Agency. Screening BC - Cervix [site Web]. Vancouver, BC : BC Cancer Agency; 2016. Disponible à : http://www.bccancer.bc.ca/screening/cervix.

Beer H, Hibbitts S, Brophy S, Rahman MA, Waller J, Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? Vaccine 2014;32(16):1828-33.

Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: A cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. Gynecol Oncol 2001;83(2):439-44.

Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J, et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. JAMA Oncol 2016 [Epub ahead of print].

Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. Obstet Gynecol 2012;120(5):1117-23.

Bigras G et de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: Results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. Br J Cancer 2005;93(5):575-81.

Bosch FX et de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):3-13.

Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part B: Biological agents. Lancet Oncol 2009;10(4):321-2.

Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. Cancer Res 1996;56(20):4620-4.

Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: An ecological study. Lancet 2011;377(9783):2085-92.

Bruinsma FJ et Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis. BJOG 2011;118(9):1031-41.

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet 2007;370(9601):1764-72.

Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women. Int J Cancer 2004;110(1):94-101.

Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). National guidance document on HPV testing for primary screening of cervical cancer. Toronto, ON : CPAC; 2016.

Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). The 2015 Cancer system performance report. Toronto, ON : CPAC; 2015. Disponible à :

http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/the_2015_cancer_system_performance_report_en.pdf.

Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Cervical cancer screening scenarios for pan-Canadian Cervical Screening Initiative. Toronto, ON : CPAC; 2014. Disponible à : https://content.cancerview.ca/download/cv/quality_and_planning/crmm_microsite/documents/cervicalcancernetworkpresjune17pdf?attachment=0.

Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Cervical cancer screening in Canada: Monitoring program performance 2009–2011. Toronto, ON : CPAC; 2013. Disponible à : http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/cervical_cancer_report.pdf.

Cancer Care Nova Scotia (CCNS). Cervical Cancer Prevention Program [site Web]. Halifax, NS : CCNS; 2016. Disponible à : www.cancercare.ns.ca/en/home/preventionscreening/cervicalcancerprevention/default.aspx.

Cancer Care Ontario (CCO). Ontario Cancer Plan IV: 2015-2019. Toronto, ON : CCO; 2012. Disponible à : https://cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=333871.

CancerCare Manitoba. Who should get checked? [site Web]. GetChecked Manitoba. Winnipeg, MB : CancerCare Manitoba; 2016. Disponible à : http://www.getcheckedmanitoba.ca/cervix-who.html.

Cardenas-Turanzas M, Nogueras-Gonzalez GM, Scheurer ME, Adler-Storthz K, Benedet JL, Beck JR, et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(10):2865-71.

Castle PE, Eaton B, Reid J, Getman D, Dockter J. Comparison of human papillomavirus detection by Aptima HPV and cobas HPV tests in a population of women referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology. J Clin Microbiol 2015;53(4):1277-81.

Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol 2011;12(9):880-90.

Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Moschaki V, Panteleris N, Agorastos T. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening. Gynecol Oncol 2016;142(1):120-7.

Coleman DV et Poznansky JJ. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: Cytological findings and medicolegal implications. Cytopathology 2006;17(3):127-36.

Cook DA, Mei W, Smith LW, van Niekerk DJ, Ceballos K, Franco EL, et al. Comparison of the Roche cobas® 4800 and Digene Hybrid Capture® 2 HPV tests for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. BMC Cancer 2015;15(1):968.

Coutlée F, Lebel P, Labbé AC, Fortin C, Gourdeau M, Bestman-Smith J, Trudelle A. Détection du virus du papillome humain à haut risque. Guide de pratique pour les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS. Québec, Qc : Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec (AMMIQ) et Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2013. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/detection_des_virus_du_vph_a_haut_risque.pdf.

Cuzick J, Ho L, Terry G, Kleeman M, Giddings M, Austin J, et al. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. J Clin Virol 2014;60(1):44-9.

Dalstein V, Charlier B, Botokeky J, Mereb E, Fabre D, Graesslin O, et al. START-HPV : programme pilote de dépistage organisé des lésions précancéreuses du col utérin dans les Ardennes. RFL 2014;2014(465 Part 2):9.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis 2012;16(3):205-42.

De Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbé S, et al. Efficiency of the Hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. Am J Clin Pathol 2003;120(4):492-9.

Department of Health. National Cervical Screening Program [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health; 2015. Disponible à : http://www.health.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1.

Depuydt CE, Makar AP, Ruymbeke MJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20(4):628-37.

Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. CMAJ 2013;185(1):35-45.

Dickinson JA, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: National data from 1932 to 2006. BMC Public Health 2012;12:992.

Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2015;15(5):565-80.

El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. J Clin Virol 2016;76(Suppl 1):S62-8.

Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlstrom L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: Follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. BMJ 2014;348:g130.

Enerly E, Bonde J, Schee K, Pedersen H, Lonnberg S, Nygard M. Self-sampling for human papillomavirus testing among non-attenders increases attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. PLoS One 2016;11(4):e0151978.

Finnish Cancer Registry. Cervical cancer screening [site Web]. Helsinki, Finlande : Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research; 2016. Disponible à : http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/cervical_cancer_screening/cervical_cancer_screening_brochu/.

Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG 2010;117(12):1468-74.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164(7):1017-25.

Franco EL, Mahmud SM, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F. The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: The need for a paradigm change. Arch Med Res 2009;40(6):478-85.

Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. J Natl Cancer Inst 2014;106(8):dju153.

Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. Prev Med 2017;98:21-30.

Goggin P, Coutlée F, Defay F, Lambert G, Mathieu-Chartier S, Gilca V, Sauvageau C. Prévalence des infections au virus du papillome humain (VPH) : résultats de l'étude PIXEL-Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec, 2013-2014. Québec, Qc : Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2084_prevalence_infection_virus_papillome_humain.pdf.

Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. BMJ 2015;350:h2372.

Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP). Dépistage du cancer du col de l'utérus : Recommandations 2013. Calgary, AB : GECSSP; 2013. Disponible à : http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/12/CTFPHC_Cervical-Cancer_Slide-Deck_160826_FR_Final.pdf.

Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, et al. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. J Clin Microbiol 2011;49(11):3983-5.

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.

Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. Gynecol Oncol 2015;136(2):178-82.

Independent Cancer Taskforce. Achieving world-class cancer outcomes: A strategy for England 2015-2020. Londres, Angleterre : NHS England; 2015. Disponible à : http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/achieving_world-class_cancer_outcomes_-_a_strategy_for_england_2015-2020.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : http://htaglossary.net/Accueil.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec. [Rapport rédigé et co-présidé par Patricia Goggin et Marie-Hélène Mayrand]. Québec, Qc : INSPQ; 2011. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1279_LignesDirectDepistCancerColUterin.pdf.

Institut national du cancer (INCa). Plan cancer 2014-1019. Guérir et prévenir les cancers : donner les mêmes chances à tous, partout en France. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2014. Disponible à : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-20192.

Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Rodrigues I, Ferenczy A, Ratnam S, et al. Comparison of triage strategies for HPV positive women: Canadian Cervical Cancer Screening Trial results. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017 [Epub ahead of print].

Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Gilbert L, Reid SL, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. Int J Cancer 2016;139(11):2456-66.

Isidean SD, Coutlée F, Franco EL. cobas® 4800 HPV Test, a real-time polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus in cervical specimens. Expert Rev Mol Diagn 2014;14(1):5-16.

Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. Journal of Global Oncology 2017:[Epub ahead of print].

Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol 2011;12(7):663-72.

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and

the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97(14):1072-9.

Kim J, Bell C, Sun M, Kliewer G, Xu L, McInerney M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. CMAJ 2016;188(12):E281-8.

Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. Obstet Gynecol 1998;91(6):973-6.

Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: Extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. Health Technol Assess 2014;18(23):1-196.

Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, et al. ARTISTIC: A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. Health Technol Assess 2009a;13(51):1-150, iii-iv.

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): A randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009b;10(7):672-82.

Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: Cross sectional data from the ARTISTIC trial. Br J Cancer 2006;95(1):56-61.

Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: Role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010;102(19):1478-88.

Kliewer EV, Mahmud SM, Demers AA, Lambert P. Human papillomavirus vaccination and Pap testing profile in Manitoba, Canada. Vaccine 2013;32(1):33-8.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367(9509):489-98.

Lapierre SG, Sauthier P, Mayrand MH, Dufresne S, Petignat P, Provencher D, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 tests for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. J Clin Microbiol 2012;50(4):1240-4.

Lee DH, Hwang NR, Lim MC, Yoo CW, Joo J, Kim JY, et al. Comparison of the performance of Anyplex II HPV HR, the Cobas 4800 human papillomavirus test and Hybrid Capture 2. Ann Clin Biochem 2016;53(Pt 5):561-7.

Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: Evidence behind the guidelines. Am J Obstet Gynecol 2016;214(4):438-43.

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. J Natl Cancer Inst 2009;101(23):1612-23.

Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: Prospective randomised trial in Finland. BMJ 2012;345:e7789.

Lim AW, Hollingworth A, Kalwij S, Curran G, Sasieni P. Offering self-sampling to cervical screening non-attenders in primary care. J Med Screen 2017;24(1):43-9.

Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. Am J Obstet Gynecol 2014;210(5):474.e1-7.

Mahmud SM, Sangwa-Lugoma G, Nasr SH, Kayembe PK, Tozin RR, Drouin P, et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. Gynecol Oncol 2012;124(2):286-91.

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007;357(16):1579-88.

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.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Vaccin contre les infections par les virus du papillome humain (VPH) [site Web]. Portail santé mieux-être. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : http://sante.gouv.qc.ca/conseils-et-prevention/vaccin-contre-les-infections-par-les-virus-du-papillome-humain-vph/.

Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen 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.

Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;156(12):880-91, W312.

Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006;24(Suppl 3):S1-S10.

Murphy J et Mark H. Cervical cancer screening in the era of human papillomavirus testing and vaccination. J Midwifery Womens Health 2012;57(6):569-76.

Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2012;34(5):443-52.

Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Int J Gynaecol Obstet 2016;132(3):259-65.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. Ann Intern Med 2000;132(10):810-9.

National Cancer Institute (NCI). NCI Dictionary of cancer terms [site Web]. Bethesda, MD : NCI; 2017. Disponible à : https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer screening. Version 2.2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2012. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.

National Health Service (NHS). Cervical screening [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2015. Disponible à : http://www.nhs.uk/Conditions/Cervical-screening-test/Pages/Introduction.aspx.

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Cervical cancer screening programme [site Web]. Bilthoven, Pays-Bas : RIVM; 2016. Disponible à : http://www.rivm.nl/en/Topics/C/Cervical_cancer_screening_programme.

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Screening for cervical cancer. Bilthoven, Pays-Bas : RIVM; 2015. Disponible à : https://web.archive.org/web/20151009013302/http://www.rivm.nl/dsresource?type=pdf&disposition=inline&objectid=rivmp:271685&versionid=&subobjectname=.

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007;357(16):1589-97.

New Brunswick Cancer Network (NBCN). New Brunswick cervical cancer prevention and screening: Clinical practice guidelines. Fredericton, NB : New Brunswick Department of Health; 2011. Disponible à : http://www.gnb.ca/0051/cancer/pdf/2011/sep/7904%20NBCN%20CervicalCancerScreening%20Clinical%20Practice%20GuidelinesFinal%201-9-2011%20Eng.pdf.

Newfoundland and Labrador Cervical Screening Initiatives (NLCSI). Cervical screening in Newfoundland and Labrador: A discussion paper. Gander, NL : NLCSI; 2016.

O'Connor M, Gallagher P, Waller J, Martin CM, O'Leary JJ, Sharp L, Irish Cervical Screening Research Consortium. Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: A systematic review. BJOG 2016;123(1):24-38.

Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. Int J Cancer 2017;140(2):440-8.

Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: Results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL Study. Br J Cancer 2012;107(12):1917-24.

Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: Trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). BMC Cancer 2010;10:111.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Genève, Suisse : OMS; 2014. Disponible à : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112555/1/9789242548693_fre.pdf?ua=1.

Ouhoummane N, Goggin P, Louchini R. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2013. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1709_InfecVPHPortrCancersAssoInfecQc.pdf.

Palmer TJ, McFadden M, Pollock KG, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and cervical screening—Confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: A retrospective population-based cohort study. Br J Cancer 2016;114(5):582-9.

Park Y, Lee E, Choi J, Jeong S, Kim HS. Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. J Clin Microbiol 2012;50(7):2359-65.

Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2013;2:35.

Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: Results for 8466 patients. Br J Cancer 2003;88(10):1570-7.

Phillips S, Garland SM, Tan JH, Quinn MA, Tabrizi SN. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia. J Clin Virol 2015;62:63-5.

Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2014;135(1):166-77.

Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis 2007;195(11):1582-9.

Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. Lancet Oncol 2008;9(10):929-36.

Racey CS, Gesink DC, Burchell AN, Trivers S, Wong T, Rebbapragada A. Randomized intervention of self-collected sampling for human papillomavirus testing in under-screened rural women: Uptake of screening and acceptability. J Womens Health (Larchmt) 2016;25(5):489-97.

Rebolj M, Njor SH, Lynge E. Restriction of human papillomavirus DNA testing in primary cervical screening to women above age 30: Systematic review. Eur J Cancer Prev 2012;21(1):73-81.

Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: Final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13(1):78-88.

Roche Diagnostics Canada. Santé Canada approuve le test HPV de Roche pour le dépistage primaire de première ligne du cancer du col utérin et Roche lance un nouveau test cytologique offrant ainsi le portfolio le plus complet pour le dépistage du cancer du col de l'utérus [site Web]. Media Releases. Laval, Qc : Roche Diagnostics Canada; 2014. Disponible à : http://www.rochecanada.com/fr/content/news1/health_canada_approves_roches_hpv_test.html.

Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J Natl Cancer Inst 2008;100(7):513-7.

Ronco G, Giorgi Rossi P, Giubilato P, Del Mistro A, Zappa M, Carozzi F. A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. Epidemiol Prev 2015;39(3 Suppl 1):77-83.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014;383(9916):524-32.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: A randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11(3):249-57.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst 2008;100(7):492-501.

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: Results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006;98(11):765-74.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med 2009;360(14):1385-94.

Saskatchewan Cancer Agency. Screening Program for Cervical Cancer [site Web]. Regina, SK : Saskatchewan Cancer Agency; 2016. Disponible à : http://www.saskcancer.ca/Default.aspx?DN=0bb4d99c-ccf3-4021-976f-ddc9c11473aa.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137(4):516-42.

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002;52(6):342-62.

Schiffman M et Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. N Engl J Med 2013;369(24):2324-31.

Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2003;95(17):1336-43.

Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, Neal K, Cruickshank M. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: Results from the TOMBOLA trial. BJOG 2009;116(11):1506-14.

Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. Int J Cancer 2016;139(12):2771-80.

Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, Zhang W, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. Cancer Detect Prev 2003;27(6):472-80.

Société canadienne du cancer (SCC). Lexique du cancer [site Web]. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : http://info.cancer.ca/glossary/default.aspx?Lang=F.

Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto, ON : SCC; 2016. Disponible à : http://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2016-FR.pdf?la=fr-CA.

Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. Acta Cytol 1991;35(1):8-14.

Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. Prev Med 2007;45(2-3):93-106.

Stoler MH. Standardization of terminology and reporting in gynecologic pathology: At last. Int J Gynecol Pathol 2013;32(1):1-2.

Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: Assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. J Med Screen 2007;14(1):34-42.

Terry G, Ho L, Londesborough P, Cuzick J, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A. Detection of high-risk HPV types by the Hybrid Capture 2 test. J Med Virol 2001;65(1):155-62.

Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. Oncogene 1999;18(53):7690-700.

Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. Prev Med 2017a;98:5-14.

Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. Prev Med 2017b;98:15-20.

Toward Optimized Practice (TOP). Cervical cancer screening. Edmonton, AB : TOP; 2016. Disponible à : http://www.topalbertadoctors.org/download/587/cervical+cancer+guideline.pdf.

Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 2015;51(16):2375-85.

Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: A population based case-control study. Gynecol Oncol 2014;133(2):167-71.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-9.

Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol 2012;120(6):1465-71.

Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. J Clin Virol 2016;76(Suppl 1):S49-55.

Wright TC Jr, Stoler MH, Aslam S, Behrens CM. Knowledge of patients' human papillomavirus status at the time of cytologic review significantly affects the performance of cervical cytology in the ATHENA study. Am J Clin Pathol 2016;146(3):391-8.

Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. Am J Clin Pathol 2011;136(4):578-86.

Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol 2015;136(2):189-97.

Yu S, Kwon MJ, Lee EH, Park H, Woo HY. Comparison of clinical performances among Roche Cobas HPV, RFMP HPV PapilloTyper and Hybrid Capture 2 assays for detection of high-risk types of human papillomavirus. J Med Virol 2015;87(9):1587-93.

Zehbe I, Jackson R, Wood B, Weaver B, Escott N, Severini A, et al. Community-randomised controlled trial embedded in the Anishinaabek Cervical Cancer Screening Study: Human papillomavirus self-sampling versus Papanicolaou cytology. BMJ Open 2016;6(10):e011754.

Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu SY, Zhang X, et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. J Natl Cancer Inst 2012;104(3):178-88.