



Dossier de presse Collectif HPV Maintenant !

Jeudi 18 avril 2019

**Intégrer le test HPV au dépistage national organisé
du cancer du col de l'utérus, le Collectif "HPV maintenant"
dénonce l'attentisme des autorités.**

Contact presse : Agence PRPA

Danielle Maloubier - 01 77 35 60 93 / 06 24 26 57 90

Raphaëlle Genin - 01 77 35 60 99 / 06 63 09 33 85

Collectif HPV maintenant

SOMMAIRE

- I- **Communiqué de presse**
- II- **Pédagogie : dépistage du cancer du col de l'utérus**
- III- **5 ans : Pourquoi ?**
- IV- **Position de la communauté scientifique**
- V- **Position de l'INCA : favorable au test HPV d'un point de vue économique et médical**
- VI- **Scandale Irlandais : l'Affaire Vicky Phelan et la mise en place du test HPV**
- VII- **Témoignage de Mr. Rodolphe Cochet**
- VIII- **Les alertes courriers du Syndicat des biologistes**
- IX- **Synthèse argumentaire en faveur du test HPV**
- X- **Biographies des membres fondateurs**

Le Collectif “HPV maintenant” dénonce le retard pris en France dans la mise en place du test viral HPV pour dépister le cancer du col de l’utérus.

Paris - le 18 avril 2019 - Le dépistage organisé du cancer du col de l’utérus (DOCCU) vient d’être lancé en France, or il reste basé sur le frottis cervico-utérin (FCU). Pourquoi ne pas avoir positionné en première intention, le test HPV moléculaire, comme l’ont déjà intégré de nombreux pays ? Le récent Collectif “HPV maintenant” se mobilise pour dénoncer ce choix des autorités, contraire à l’intérêt de santé publique. Parce que la supériorité du test viral HPV sur le frottis a été prouvée scientifiquement, parce que les autorités en ont été informées et parce que 1 100 femmes décèdent encore chaque année de ce cancer alors qu’elles pourraient être sauvées, il est désormais urgent d’inverser la démarche actuelle et faire du test HPV, le pivot du dépistage organisé.

Si le cancer du col de l’utérus fait toujours parler de lui, c’est que chaque année en France, **1 100 femmes** en meurent encore et **3 200 nouveaux cas** sont diagnostiqués¹. Un cancer qui peut être éradiqué grâce à la prévention et au dépistage comme l’a souligné l’OMS à plusieurs reprises. En prévention, grâce à l’augmentation du taux de couverture vaccinale. En dépistage, en positionnant le test viral HPV, en première intention à la place de l’actuel frottis cervico-utérin. Ainsi, plusieurs centaines de décès dus à ce cancer pourrait être évités. De nombreux pays l’ont déjà bien compris, et ont modifié leur stratégie de dépistage en conséquence.

Ce cancer, dans 100% des cas, est lié à la présence du virus HPV, papillomavirus humain à haut facteur oncogène HPV-HR. Le test viral HPV utilise des techniques de biologie moléculaire qui peuvent diagnostiquer une infection à papillomavirus à haut risque. Selon l’étude Ogilvie HPV Focal², sur 10.000 femmes, le test HPV, en première intention a permis de dépister un risque oncogène chez 32 femmes de plus que le frottis.

Les institutions publiques reconnaissent la supériorité du test viral HPV sur le frottis, néanmoins en dépit des démonstrations d’efficacité et suite aux recommandations de l’INCA, la Ministre de la Santé a pris l’arrêté du 4 mai 2018 organisant le dépistage national du cancer du col de l’utérus³ en gardant en dépistage primaire :

Des techniques différentes et complémentaires :

- Le test HPV est une analyse moléculaire qui détecte la présence de virus HPV à haut risque, réalisé à partir d’un prélèvement vaginal.
- Le frottis étudie au microscope les cellules prélevées au niveau du col de l’utérus et détecte des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses.

le frottis cervico utérin (FCU). Ces deux tests sont très complémentaires, le test HPV en dépistage primaire pour sa sensibilité, le frottis moins sensible mais plus spécifique pour confirmer ou non le risque de cancer.

Une perte de chance caractérisée pour plus de 100.000 Françaises appelées à se faire dépister. Le test HPV pourrait être mis à disposition d'ici 5 ans une fois définie la bonne organisation. Bien tard, pour les 60 % des Françaises dépistées par frottis. Avec le test HPV, 30 femmes de plus chaque jour pourraient être dépistées ce qui reviendrait à exposer 109 000 françaises à une perte de chance en 6 ans du fait du choix du FCU.

En France, un taux de participation au dépistage par frottis insatisfaisant

Les recommandations en France proposent un dépistage de première intention par frottis cervico-utérin (dit FCU) tous les 3 ans entre 25 et 65 ans. Or, seules 57 % d'entre elles se font dépister chaque année. Ce sont les femmes âgées de plus de 50 ans qui manquent à l'appel : 48 % des 50-65 ans ne réalisent pas de frottis alors que ce sont celles qui sont le plus à risque (âge moyen diagnostique : 51 ans, âge de décès moyen : 64 ans). Chez les plus jeunes, elles sont 33 à 35 % à ne pas se faire dépister. Comment augmenter le taux de participation ?

Le test HPV, l'espoir d'une meilleure couverture ?

Il est prescrit chez les femmes de 35 à 65 ans tous les 5 ans. Un examen simple qui peut aussi bien être réalisé par un professionnel de santé ou par la femme elle-même par auto-prélèvement vaginal. Ainsi, pour les 47 % des femmes qui ne répondent pas à l'appel du dépistage, un kit d'auto-prélèvement pourrait leur être envoyé.

Saisissons dès à présent, toutes les chances d'être dépister à temps.

Qu'attend la France ?

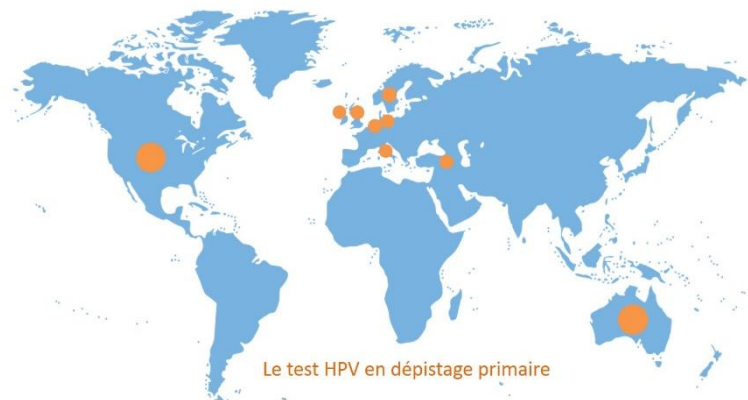
L'Australie affirme qu'elle pourrait atteindre l'objectif d'une incidence inférieure à 4/100 000 dès 2028. Or, il s'agit du premier pays à avoir positionné le test HPV en test primaire dans le dépistage du cancer du col de l'utérus.

D'autres pays ont fait ce choix : l'Italie, la Belgique, l'Angleterre, la Suède, les Pays-Bas, la Turquie ont décidé d'adopter le test HPV en dépistage primaire et le frottis en complément si le test est positif. Ainsi la combinaison des 2 techniques permet d'obtenir une fiabilité de 98%.

Quant aux E.U. et l'Allemagne, ils ont fait le choix de faire du co-testing HPV + FCU.

Le collectif défend le premier modèle de dépistage validé par l'étude Ogilvie HPV Focal (test HPV en dépistage primaire puis FCU en triage des résultats positifs).

Face au scandale sanitaire qui secoue actuellement l'Irlande, les autorités ont fait le choix de passer le test HPV en dépistage primaire dès 2019. L'affaire Vicky Phelan à l'origine du scandale, met en cause une erreur



du plan de dépistage national "cervical check" concernant au moins 221 femmes dont les résultats des frottis étaient des faux négatifs. Non dépistées à temps, plus de 17 d'entre elles sont déjà décédées.

En France, les décisions relatives aux choix du test d'un dépistage national reviennent à la Haute Autorité de Santé qui a le devoir de se référer aux plus récentes recommandations de la Commission européenne en la matière (2015). Le Collectif "HPV maintenant" interpelle les autorités sur un extrait du cahier des charges, rédigé en 2015 par cette commission : « *les preuves ci-avant démontrent que le test HPV en dépistage primaire peut produire de meilleurs résultats qu'un dépistage cytologique à condition que des protocoles et procédures efficaces l'accompagnent afin d'en optimiser l'impact et pour limiter les actes médicaux inutiles* ». Le collectif cite également le Ministère de la santé dans sa réponse à la sénatrice Ferat publiée au JO du 20 février 2019 : « *le test HPV a des performances supérieures au FCU dans un programme organisé à condition que le test soit réalisé à partir de l'âge de 35 ans, à intervalles de cinq ans* ».

Après des alertes répétées, un Collectif se mobilise

Depuis 2015, le Syndicat des biologistes alerte les autorités de santé publiques. Ses tentatives sont restées vaines. Face à cela, des biologistes, des gynécologues et des patients ont créé un Collectif nommé "HPV maintenant" qui dénonce une très mauvaise appréciation du bénéfice/risque du maintien pendant plusieurs années encore d'un dépistage par le FCU qui a démontré ses limites.

Le Collectif en appelle à la responsabilité des décideurs ainsi qu'à la responsabilité des gynécologues et des professionnels de santé qui ont un devoir d'information du patient.

« Avec le collectif "HPV maintenant", nous portons aujourd'hui une revendication clairement énoncée aux autorités de santé publique : la bascule du test HPV en dépistage primaire dans le cadre de l'actuel DOCCU en cours puis le frottis en triage des résultats positifs. Nous ne pouvons pas accepter la situation d'aujourd'hui alors qu'un simple calcul épidémiologique démontre que l'adoption du test HPV permettrait de diminuer par deux les cancers et pré cancers par rapport au FCU », déclare Richard Fabre, porte-parole du Collectif HPV maintenant.

Actuellement, les autorités publiques justifient le report à 5 ans de l'intégration de ce test HPV pour des raisons de délais administratifs nécessaires à leur organisation. Le Collectif explique qu'un an suffirait pour organiser cette bascule et remettre la France en accord avec son devoir de protection de la santé publique de la population.

Le Collectif " HPV maintenant" !

Ce Collectif composé de médecins, biologistes et de patientes, se mobilise pour convaincre la Ministre de la Santé d'inscrire dès maintenant le test HPV en dépistage primaire dans le cadre de l'actuel dépistage national du cancer du col de l'utérus. Composé de 6 membres fondateurs : le Dr Richard Fabre, le Dr Carole Poupon et le Dr Geneviève Ferret, tous trois biologistes médicaux, le Dr Geneviève Daviaud, gynécologue, Mr Rodolphe Cochet, consultant en management de la santé et témoin, Mme Sylvie Dejoue, commerçante et témoin, ce Collectif s'est fixé 3 missions : informer le grand public sur la supériorité évidente du test HPV et lui donner les moyens de se mobiliser à ses côtés, sensibiliser les gynécologues, les médecins généralistes, les sages-femmes, les biologistes en charge de mettre en œuvre le DOCCU, et promouvoir toutes les actions qui vont dans le sens d'une éradication à terme des cancers gynécologiques et ORL, liés à la présence du virus HPV.

Pour plus d'informations et/ou pour vous engager aux côtés du Collectif HPV maintenant :
<https://hvp-maintenant.fr/>

Le Cancer du Col de l'utérus dans le monde et en France :

Il s'agit de la 4ème cause de cancer et de mortalité chez les femmes dans le monde. L'infection au virus papillomavirus est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) qui concerne la population générale et la première des IST virales. Très fréquent et bénin chez les jeunes femmes, le virus HPV est naturellement éliminé par 90 % d'entre elles en 3 ou 4 ans. En cas d'infection de plus de 5 ans, des lésions précancéreuses peuvent apparaître. 10 à 25 ans plus tard, sans prise en charge, un cancer invasif peut se développer.

«Une femme meurt d'un cancer du col de l'utérus toutes les deux minutes, alors que nous avons les moyens d'éliminer ce cancer », déclarait le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS lors d'un discours⁴ en 2018.

En France, environ 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès par an sont répertoriés pour ce cancer qui se diagnostique en moyenne à 51 ans. Depuis les années 2 000, un net ralentissement de la diminution de l'incidence et de la mortalité est observé comme si les efforts déployés en France étaient arrivés au maximum de ce que l'on peut en attendre avec les stratégies mises en place.

Contact presse : Agence PRPA

Danielle Maloubier - 01 77 35 60 93 / 06 24 26 57 90

Raphaëlle Genin - 01 77 35 60 99 / 06 63 09 33 85

Références :

¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>

² <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2686793>

³ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036877136&dateTexte=20180524>

⁴ https://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf

PEDAGOGIE : DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

HPV est l'abréviation pour Human Papilloma Virus. C'est tout simplement le nom d'une famille de Virus qui atteignent la peau (verruës) et les muqueuses (notamment la muqueuse génitale: condylomes). Plus d'une centaine de virus HPV sont identifiés à ce jour comme responsables d'une infection génitale. Mais, tous ne sont pas associés au cancer du col de l'utérus. Seuls les HPV dits à risque le sont : on en dénombre aujourd'hui plus d'une dizaine (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, ...). Le virus HPV est un virus constitué d'ADN. Plus de 120 génotypes (sous types) différents sont actuellement connus, grâce aux progrès de la biologie moléculaire.

Certains génotypes sont dits « oncogènes » ou « à haut risque ». Ceux-là sont susceptibles d'être impliqués dans l'apparition d'états précancéreux et dans leur évolution vers le cancer du col utérin.

D'autres génotypes sont dits « non oncogènes » ou « à bas risque ». Ceux-là sont plutôt impliqués dans la formation de verrues génitales, non cancéreuses.

Les tests de dépistage du cancer du col de l'utérus

Le test du HPV (génotypage) et le frottis cervico-utérin (cytologie) sont les deux tests disponibles et bien documentés pour contrôler le développement d'un cancer du col de l'utérus ou des modifications précancéreuses des cellules du col. Ces lésions peuvent évoluer en cancer du col de l'utérus en 10 à 20 ans. Ces deux tests sont donc utiles et complémentaires, le test HPV en dépistage primaire pour sa sensibilité, le frottis moins sensible mais plus spécifique pour confirmer ou non le risque de cancer.

Le test du HPV objective un risque de cancer. Prédicatif, il vérifie si une femme a une infection par le HPV qui peut conduire à un cancer du col de l'utérus. Si le résultat du test du HPV est positif, il peut signifier la présence de modifications précancéreuses du col de l'utérus. Sa valeur prédictive négative est très élevée soit 95 %.

Le dépistage du papillomavirus humain analyse les cellules trouvées dans les sécrétions vaginales et cervicales.

L'examen se réalise chez un professionnel de santé, dans un laboratoire de biologie médicale ou par la patiente elle-même.

A l'aide d'une petite brosse, la femme peut prélever les sécrétions vaginales à examiner et remettre le tube au **laboratoire de biologie médicale qui réalisera l'examen ou l'adressera à une centrale équipée disposant des techniques spécifiques de biologie moléculaire.**

Les résultats sont transmis habituellement au médecin prescripteur dans un délai de deux semaines. Les résultats peuvent montrer :

- Typage viral négatif.
- Typage viral positif, avec HPV à bas risque : HPV 6, 11.
- Typage viral positif avec HPV à haut risque : HPV 16, 18, 31, 45.

Parmi les nombreux HPV oncogènes, seuls quelques types viraux sont à l'origine de plus de 90 % des CIN3 +. « Le risque de lésions CIN3 + à terme a pu être stratifié selon le type viral présent, dans notre étude française menée en 2012 », indique le Dr Monsonogo. Le principal HPV en cause dans les lésions de haut grade était le HPV 16, suivi dans un ordre décroissant des HPV 33, 31, 58, 45 et 18. Pour le risque de cancer, ce sont les HPV 16 et 18 qui sont les plus impliqués. « *Ainsi, un portage d'HPV16, quel que soit le profil cytologique, est un indicateur de risque de CIN3 +, estimé de 15 à 40% à court ou à long terme* », poursuit le Dr Monsonogo avant de préciser que c'est ce constat qui a poussé les autorités américaines à référer systématiquement à la colposcopie toutes les femmes ayant un HPV 16.

La sécurité du test HPV à long terme est démontrée : après 6, 10, voire 15 ans de suivi, les taux de lésions CIN3+ sont très faibles (moins de 0,2 % en moyenne à 5 ans) chez les femmes qui avaient un test HPV négatif, alors qu'ils sont quatre fois plus élevés chez celles dont le frottis était négatif. Cela autorise l'espacement de l'intervalle de dépistage en toute confiance (5, voire 8 ans), ce que le seul frottis négatif ne garantit pas. Lorsqu'il est positif, ce qui est le cas chez 10 à 12 % des femmes de plus de 30 ans, le test HPV est de 33 % plus sensible que le frottis pour détecter les lésions CIN3 +. Toutes les femmes ayant un test HPV positif ne sont toutefois pas à risque de lésions CIN3 + et il faut donc avoir recours à un test dit de triage pour identifier celles qui doivent être explorées et libérer les autres.

Le frottis cervico-utérin (FCU) objective un cancer ou un pré cancer. Il examine les cellules du col de l'utérus pour voir si elles sont anormales. Des cellules cervicales anormales qui sont testées comme étant de faible à haut grade peuvent signifier qu'il y a des modifications précancéreuses dans le col de l'utérus qui pourraient conduire à un cancer du col de l'utérus. Un type de frottis cervico-utérin est appelé « frottis conventionnel » et un autre est appelé « frottis en milieu liquide ». Selon le test, s'il est positif, une femme peut avoir besoin d'un examen du col de l'utérus ou d'une chirurgie pour faire retirer la lésion précancéreuse. Si sa valeur prédictive est très élevée, on note 30 % de faux négatifs.

Le prélèvement peut être réalisé par plusieurs professionnels de santé, notamment, le médecin traitant, un médecin généraliste ou le gynécologue lors d'une consultation, une sage-femme dans le cadre d'un suivi de grossesse ou d'une visite liée à la contraception, et un médecin biologiste dans un laboratoire d'analyses sur prescription médicale. Les cellules sont prélevées avec une petite spatule de bois et/ou un petit écouvillon de coton humidifié, puis étendues sur une lame de verre par « frottis » sur cette lame.

Le médecin prélève délicatement les cellules de deux zones du col utérin : à la surface du col utérin (exocol) et à l'intérieur (endocol).

Les frottis sont acheminés, après avoir été prélevés, dans un **laboratoire d'anatomo-cytopathologie**. Il faut compter en moyenne 4 à 10 jours pour obtenir les résultats selon les laboratoires.

Les autorités de santé prévoient un dépistage tous les 3 ans entre 25 et 65 ans, après deux premiers tests négatifs à un an d'intervalle. Les femmes n'ayant pas effectué de frottis dans les 3 années précédentes recevront un courrier pour se rendre chez le médecin.

POURQUOI UNE TRANSITION RAPIDE VERS LE TEST HPV EN DEPISTAGE PRIMAIRE DU DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EST-ELLE LA SOLUTION RESPONSABLE QUE LA FRANCE DOIT METTRE EN ŒUVRE DES MAINTENANT ?

Pour s'harmoniser avec les recommandations européennes

La Commission Européenne, en partenariat avec l'agence internationale pour la recherche oncologique de l'OMS, et le programme de partenariat européen *l'Europe contre le cancer* notamment, a émis depuis 2008 ses guides de bonnes pratiques.

En 2015, le guide des bonnes pratiques souligne l'intérêt de compléter l'approche d'analyse cytologique (frottis) par le dépistage primaire du virus HPV et la vaccination contre les types de HPV à l'origine des principaux cancers du col de l'utérus. Sur la base de 90 publications citées en référence du guide de bonnes pratiques, le comité scientifique précise que, le test HPV en dépistage primaire utilisé dans un programme de dépistage organisé de qualité peut obtenir de meilleurs résultats que ceux basés sur des programmes sur le dépistage primaire cytologique. L'analyse des publications scientifiques démontre une baisse d'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus après un dépistage primaire HPV par rapport à un dépistage primaire cytologique, preuve évidente de l'efficacité de cette nouvelle approche¹.

Dans le guide européen des bonnes pratiques de 2015, il est recommandé aux décideurs publics des Etats membres ou des régions utilisant la cytologie en dépistage primaire de réviser leurs stratégies en cours et d'effectuer les évaluations médico-économiques nécessaires en vue d'une transition².

Bénéfices démontrés du dépistage primaire par HPV :

- plus grande sensibilité pour détecter les lésions précancéreuses,
- meilleure protection contre les cancers du col et impact réduit des CIN2 et CIN3,
- précocité de la détection des lésions pré-cancéreuses persistantes,
- protection contre les cancers invasifs avancés et la mortalité des cancers du col par rapport à une population sans dépistage organisé.

Les risques potentiels (augmentation significative des résultats positifs, renvois en colposcopie et biopsie, sur-diagnostic des lésions non invasives) peuvent être largement réduits, voire évités grâce à des stratégies dédiées.

« Les preuves ci-dessus démontrent que le dépistage primaire par HPV est plus efficace que le dépistage primaire cytologique à la condition que les procédures et protocoles soient mis en

¹ European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second, edition, suppléments, mars 2015, A. Anttila, M. Arbyn, H. de Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa, Résumé de l'étude, Supplement One Cervical screening with primary testing for HPV, Introduction, p.9.

² European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second, edition, suppléments, mars 2015, A. Anttila, M. Arbyn, H. de Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa, Résumé de l'étude.

place afin de maximiser les bénéfices et de minimiser les risques potentiels du HPV en dépistage primaire »³.

Pour tenir compte des résultats de l'analyse médico-économique réalisée par l'INCA

Le comité technique et de prospective (CTP) de l'INCA (Institut National du Cancer) a réalisé une évaluation médico-économique, publiée en 2016, sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Cette évaluation a mis en avant les bénéfices du test HPV en dépistage primaire.

« Dans le cadre d'un dépistage organisé fondé sur le test HPV, l'espacement des intervalles de dépistage permet de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans) voir supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de dépistage organisé fondées sur le frottis. A terme, une stratégie de dépistage organisé fondée sur un test HPV tous les 5 ans et fondée sur les âges de dépistage (35, 40, 45, 50, 55, 60 et 65 ans) pourrait faciliter la diversification des préleveurs et améliorer la participation des femmes. »⁴

Pour éviter une perte de chances pour les femmes

En octobre 2018, la Direction Générale de la Santé (DGS) réaffirmait que le passage au test HPV en dépistage primaire était un objectif s'inscrivant, conformément aux préconisations de l'INCA, dès que les conditions seraient réunies, dans une échéance qualifiée de « moyen terme ». Un délai de plusieurs années afin de :

- diffuser les recommandations de bonnes pratiques cliniques, à produire par l'INCA, auprès des professionnels, médecins et sages-femmes afin de minimiser les risques potentiels évoqués
- actualiser les recommandations sur la conduite à tenir après un dépistage positif
- choix du test à retenir
- négociation tarifaire

Or, si la transition recommandée par la Commission européenne n'est pas effectuée avant cinq à six ans comme cela est annoncé, ce sont quelques 100.000 femmes ayant effectué leur cytologie selon les recommandations françaises qui sont menacées par un cancer du col de l'utérus.

Selon la publication d'Ogilvie *et al.* de juillet 2018, si la transition ne se fait pas en moins de 6 ans, 109.000 Françaises sont exposées à une perte de chance. Ce sont plus de 54.000 femmes pour une transition en 3 ans...⁵.

Chiffrer le moyen terme en années réelles donne une estimation du risque pris par les autorités françaises à ne pas entendre de toute urgence ce qui leur est recommandé depuis 4 ans déjà.

³ European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second, edition, suppléments, mars 2015, A. Anttila, M. Arbyn, H. de Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa, Résumé de l'étude, p.26

⁴ GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS/Étude médico-économique /Phase 2, p.92-93

⁵ Ogilvie et al., publiée en juillet 2018 dans le *Journal of American Medical Association*.

JAMA | Original Investigation

Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months

The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial

Gina Suzanne Ogilvie, MD, FCFP, DrPH; Dirk van Niekerk, MB, ChB, Mmed, FFPPath, LMCC, FRCPC; Mel Krajden, MD, FRCPC; Laurie W. Smith, RN, BN, MPH; Darrel Cook, MSc; Lovedeep Gondara, MS; Kathy Ceballos, MD; David Quinlan, MD, FRCSC; Marette Lee, MD, FRCSC, MPH; Ruth Elwood Martin, MD, FCFP, MPH; Laura Gentile, MHA; Stuart Peacock, DPhil; Gavin C. E. Stuart, MD, FRCSC; Eduardo L. Franco, DrPH, FRSC, FCAHS, OC; Andrew J. Coldman, PhD

IMPORTANCE There is limited information about the relative effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus (HPV) testing alone compared with cytology in North American populations.

OBJECTIVE To evaluate histologically confirmed cumulative incident cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 3 or worse (CIN3+) detected up to and including 48 months by primary HPV testing alone (intervention) or liquid-based cytology (control).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Randomized clinical trial conducted in an organized Cervical Cancer Screening Program in Canada. Participants were recruited through 224 collaborating clinicians from January 2008 to May 2012, with follow-up through December 2016. Women aged 25 to 65 years with no history of CIN2+ in the past 5 years, no history of invasive cervical cancer, or no history of hysterectomy; who have not received a Papanicolaou test within the past 12 months; and who were not receiving immunosuppressive therapy were eligible.

INTERVENTIONS A total of 19 009 women were randomized to the intervention (n = 9552) and control (n = 9457) groups. Women in the intervention group received HPV testing; those whose results were negative returned at 48 months. Women in the control group received liquid-based cytology (LBC) testing; those whose results were negative returned at 24 months for LBC. Women in the control group who were negative at 24 months returned at 48 months. At 48-month exit, both groups received HPV and LBC co-testing.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was the cumulative incidence of CIN3+ 48 months following randomization. The cumulative incidence of CIN2+ was a secondary outcome.

RESULTS Among 19 009 women who were randomized (mean age, 45 years [10th-90th percentile, 30-59]), 16 374 (8296 [86.9%] in the intervention group and 8078 [85.4%] in the control group) completed the study. At 48 months, significantly fewer CIN3+ and CIN2+ were detected in the intervention vs control group.

	All Participants			Baseline Negative Screen	
	Incidence Rate/1000 (95% CI) at 48 mo		Risk Ratio (95% CI)	Incidence Rate/1000 (95% CI) at 48 mo	Risk Ratio (95% CI)
	Intervention Group	Control Group			
CIN3+	2.3 (1.5-3.5)	5.5 (4.2-7.2)	0.42 (0.25-0.69)	1.4 (0.8-2.4)	0.25 (0.13-0.48)
CIN2+	5.0 (3.8-6.7)	10.6 (8.7-12.9)	0.47 (0.34-0.67)		

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among women undergoing cervical cancer screening, the use of primary HPV testing compared with cytology testing resulted in a significantly lower likelihood of CIN3+ at 48 months. Further research is needed to understand long-term clinical outcomes as well as cost-effectiveness.

TRIAL REGISTRATION isrctn.org Identifier: [ISRCTN79347302](https://www.isrctn.com/ISRCTN79347302)

JAMA. 2018;320(1):43-52. doi:10.1001/jama.2018.7464

[+ Visual Abstract](#)

[← Editorial page 35](#)

[+ Supplemental content](#)

[+ CME Quiz at \[jamanetwork.com/learning\]\(http://jamanetwork.com/learning\) and \[CME Questions page 88\]\(#\)](#)

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Gina Suzanne Ogilvie, MD, FCFP, DrPH, BC Women's Hospital and Health Centre, 4500 Oak St, Room H203G (Box 42), Vancouver, BC V6H 3N1, Canada (gina.ogilvie@cw.bc.ca).

Cervical cancer screening with cytology is one of the most widely used cancer control interventions in high-income settings, and programs have decreased cervical cancer morbidity and mortality where appropriately deployed.¹ Despite this widespread use, it was estimated that 12 820 women in the United States would develop and approximately 4210 would die of cervical cancer in 2017, confirming a continued need to improve cervical cancer prevention.²

Approximately 99.7% of all cervical cancers are associated with a persistent cervical infection with an oncogenic human papillomavirus (HPV) genotype preceding the invasive tumor.³ Although HPV vaccination holds potential as an effective cancer control strategy, given current vaccine uptake rates and costs, secondary prevention through screening will need to continue in the coming decades^{4,5} and advances in improving screening remain a key priority for women's health.

For 20 years, cervical cancer screening using HPV testing has been evaluated in a variety of settings.^{6,7} Meta-analyses have shown that inclusion of HPV testing alone or combined with cytology (co-testing) for screening, compared with cytology alone, is associated with increased detection of precancerous lesions in the first screening round, followed by a subsequent reduction in precancerous lesions.^{6,7} Although these findings have led to recommendations in favor of primary HPV-based cervical cancer screening, agencies such as the American Society of Clinical Oncology, US Preventive Services Task Force, and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology have called for clinical trials with primary HPV testing alone with more than 1 round of screening to further inform the implementation of primary HPV screening.^{5,8-10}

This article reports the 48-month exit round results of the Human Papillomavirus For Cervical Cancer screening trial (HPV FOCAL), a publicly funded Canadian trial designed to compare the effect of primary HPV testing alone with liquid-based cytology (LBC) screening for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 3 or worse (CIN3+) in the context of an organized screening program.

Methods

The primary objective of this study was to evaluate primary HPV testing for cervical cancer screening in an organized program setting. Ethics approval was obtained from the University of British Columbia Clinical Research Ethics Board (H06-04032) and written consent was obtained from all participants. The full trial protocol and statistical analysis plan are available in [Supplement 1](#).

Participants

Inclusion criteria were women in British Columbia, Canada, with a personal health number, aged 25 to 65 years who had not had a Papanicolaou test in the previous 12 months, were not pregnant, were not HIV positive or receiving immunosuppressive therapy, and had no history of CIN2+ in the

Key Points

Question Does cervical cancer screening using primary cervical human papillomavirus (HPV) testing compared with cytology result in a lower likelihood of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse (CIN3+) at 48 months?

Findings In this randomized clinical trial that included 19 009 women, screening with primary HPV testing resulted in significantly lower likelihood of CIN3+ at 48 months compared with cytology (2.3/1000 vs 5.5/1000).

Meaning HPV-based screening resulted in lower likelihood of CIN3+ than cytology after 48 months, but further research is needed to understand long-term clinical outcomes as well as cost-effectiveness.

past 5 years; did not have invasive cervical cancer; or did not have total hysterectomy. Women who met inclusion criteria and were patients of 224 collaborating clinicians in Metro Vancouver and Greater Victoria were invited to participate.

Randomization

Women were randomly assigned 1:1:1 to 1 of 3 (intervention, control, or safety) groups between January 2008 and December 31, 2010. Starting January 1, 2011, women were assigned 1:1 to the intervention or control when the safety group was closed.¹¹⁻¹⁴ Women and clinicians were blinded to group assignment until 24 months or if the baseline screen results were positive and required follow-up. The primary analysis for this study focuses on the intervention and control groups.

Interventions

Participants randomized to HPV testing alone (intervention group) with negative test results were recalled at 48 months for exit with HPV and LBC testing. Participants randomized to LBC testing (control group) with negative test results were asked to return at 24 months for repeat testing with LBC in accordance with the cervical cancer screening guidelines in British Columbia. If LBC results were negative at this 24-month screen, participants were asked to return at 48 months for exit with HPV and LBC testing.

Intervention Group

Primary HPV testing was followed by reflex LBC in women with positive HPV test results. At baseline, if HPV positive and LBC negative, women were recalled in 12 months for HPV and LBC testing. At 12 months, if women were either HPV or LBC positive (\geq atypical squamous cells of undetermined significance [ASCUS]), they were referred for colposcopy. If both HPV and LBC negative at 12 months, they were recommended for exit screen at 48 months. If the baseline reflex LBC result was greater than or equal to ASCUS, they were referred for immediate colposcopy and management.

Control Group

Primary LBC testing was followed by reflex HPV testing for women with ASCUS. If ASCUS and HPV positive at baseline, women were referred for immediate colposcopy. Women

with ASCUS and HPV-negative baseline results were recalled for LBC again at 12 months and were referred for colposcopy if their LBC result was greater than or equal to ASCUS. Women with baseline LBC low-grade squamous intraepithelial lesions or greater results were referred for colposcopy and management.

Safety Group

Primary HPV testing was followed by reflex LBC in women with positive HPV test results, and they received the same management as the intervention group. However, in the safety group, HPV-negative women were recalled for exit screening with LBC at 24 months. The safety group was closed December 31, 2010, when the planned sample size for this group was achieved.¹¹

Intervention and Control Group Exit Screening

Exit screening for both the intervention and control groups occurred 48 months after baseline screening and consisted of HPV testing and LBC (exit co-testing).

Procedures

All participants were invited to complete a demographic and behavioral questionnaire. From trial start through January 2010, the survey included sociodemographic, HPV vaccination status, reproductive, gynecological, and sexual health questions. After 2010, women completed an abbreviated survey that included questions regarding marital status, race/ethnicity, smoking, and lifetime sexual history. Race/ethnicity was captured based on fixed categories, self-reported, and collected as part of the sociodemographics to ensure randomization was true.

Participants underwent a pelvic examination, and cervical specimens were placed in a ThinPrep vial (Hologic Inc). Trial randomization was conducted at the laboratory on receipt of the enrollment specimen. HPV testing was performed with the Hybrid Capture 2 High Risk HPV DNA test (Qiagen), which detects high-risk HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. To confirm specimen adequacy, 461 sequential ThinPrep specimens with valid HC2 results (34 HC2 positive and 427 negative) were tested with an in-house beta-globin polymerase chain reaction test and all were positive. As part of the trial protocol, samples with no visible cell pellet after conversion were rejected as inadequate. LBC slides were prepared using the ThinPrep 2000 (Hologic) processor and smears were screened manually by program cytotechnologists. Abnormal cytology test results were referred to a cytopathologist for final interpretation and reporting.

In British Columbia, all women are covered under the publicly funded health insurance program and cervical cancer screening is managed provincially by the BC Cervical Cancer Screening Program. All cytology screening specimens for the province, including those for this trial, were processed and tested at 1 centralized cytology laboratory in Vancouver, Canada. The Cervical Cancer Screening Program has 1 centralized registry that includes the cytology, histopathology, and treatment history for every woman ever screened in

British Columbia. There is also 1 provincial cancer registry that captures all cancer diagnoses in British Columbia, permitting linkage between screening history and cervical cancer incidence for all women who participated.

The main trial objective was to compare the rates of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 3 or greater (CIN3+) 48 months after baseline screening with primary HPV vs LBC. Detailed trial methods and results have been previously described.¹¹⁻¹⁴ As outlined in **Figure 1**, round 1 refers to the baseline screen and any 12-month follow-up results in both the intervention and control groups. The 24-month screen round refers only to women in the control group because the intervention group did not receive 24-month screening, and this 24-month screen round included 24-month screen results and 36-month follow-up results. The 48-month exit round refers to 48-month exit screening results (plus 24-month results for the control group) and associated outcomes for both the intervention and control groups (eFigure in **Supplement 2**).

Trial Outcomes

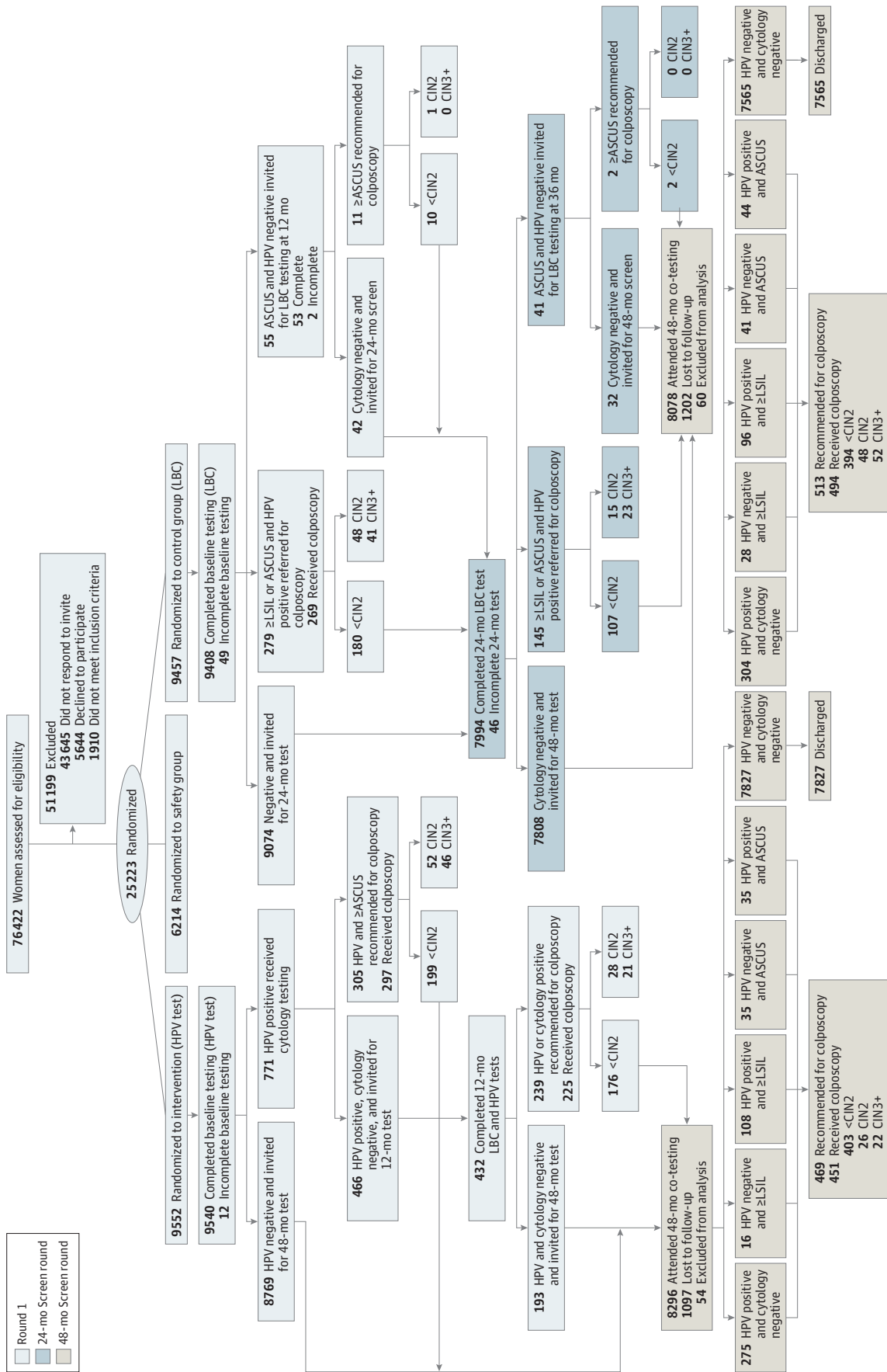
Rates of CIN3+ at 48 months in the intervention and control groups were the primary end points. Secondary trial end points included in this analysis are rates of CIN2+ at 48 months, the threshold for colposcopy referral and further evaluation, and evaluation of the impact of primary HPV testing on colposcopy services through evaluation of colposcopy referral rates in each group. Other secondary end points not included in this analysis are histologically confirmed CIN2+ detected at 2 years in both the control and safety groups; clearance of HPV infection in women who were baseline HPV positive measured at 24 and 48 months; detection of histologically confirmed CIN3+ in HPV-positive women who received 12-month retesting measured at 24 months in the safety group; and total estimated cost per woman screened and total estimated cost per quality-adjusted life-year gained for each technology measured at 48 months.

All intervention and control group women who did not have a CIN2+ lesion detected during the trial or otherwise became ineligible (eg, hysterectomy, moved out of province) were invited for the 48-month exit screening. Women who were negative on both LBC and HPV co-testing at 48 months were deemed negative for CIN2+. Women who were either LBC of greater than or equal to ASCUS or HPV positive at 48 months were referred for colposcopy and biopsied to determine their status as CIN3+, CIN2+, less than or equal to CIN1, or normal.

Statistical Methods

The sample size was based on a comparison of the rate of CIN3+ detected in the combined HPV and cytology screen in the intervention and control groups at 48 months. The HART trial¹⁵ found that the rate of CIN3+ detection in women screened by combined HPV and cytology who had previously been screened by cytology was 8.1 per 1000. It was assumed that this rate would be applicable to the control group and the alternate hypothesis assumed that the rate in the intervention group would be 0.5 times this rate

Figure 1. Flow Diagram of HPV FOCAL Trial of HPV vs Cytology Screening to Detect Cervical Intraepithelial Neoplasia



ASCUS indicates atypical squamous cells of undetermined significance; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

(ie, 4.0 per 1000). It was assumed that at least 80% of those randomized would be eligible and return for screening at 48 months. Specifying a 2-sided $\alpha = .05$ and power = 0.90, then 9400 participants were required per arm in the control and intervention groups.

This article focuses on the primary study analysis, which is a comparison of the cumulative incidence rate in the intervention and control groups at 48 months. This analysis includes all participants from the intervention and control groups randomized and who had valid baseline and 48-month screening results. Disease detection and colposcopy referral rates at 48 months included all referrals and disease detected after round 1 screening in both groups and are reported throughout as rate per 1000. The denominator for the rate per 1000 is all women randomized into the intervention or control groups who also had valid baseline results. Confidence intervals were calculated using the Wilson method.¹⁵ Comparisons were made using uncorrected χ^2 test. Risk ratios were calculated using unconditional maximum likelihood with confidence intervals using normal approximation. Confidence intervals around absolute differences were constructed using the score intervals.

Cumulative disease incidence was plotted using 1 minus Kaplan-Meier estimates of disease-free probability. If a participant had an event (histopathology-confirmed CIN2+), the time to incidence was calculated as the difference between the date of disease detection and the randomization date. Those who did not have an event but became trial ineligible were censored. Time to censoring was the difference between the date the participant became ineligible and the randomization date. Participants who did not have an event or did not become ineligible were censored at the date of data extraction. Plots were truncated at 24 months after their 48-month screening and based on all women randomized regardless of attendance at all trial recommended screening.

Randomization occurred at the central laboratory. Two primary laboratories were responsible for screening of histopathology samples, 1 each in Vancouver and Victoria, British Columbia. We compared the pathology outcomes between both laboratories and found no significant difference ($\chi^2 P = .36$). Multiple imputation was used to account for missing outcomes at the exit screen. For imputation, enrollment screen results were dichotomized to be either negative (HPV or cytology negative) or positive (HPV or cytology positive [\geq ASCUS]). Multiple imputation was based on logistic regression with the total number of imputations set to 25. For loss to follow-up, demographics of women who were lost to follow-up were compared between the study groups and no significant differences were found. All statistical tests were 2-sided with $P < .05$ considered statistically significant. All analyses were conducted using SAS version 9.3 (SAS Institute) or R 3.3.2 (R Foundation).¹⁶

Results

Recruitment occurred from January 2008 through May 2012. Through the BC Cervical Cancer Screening Program, 76 422

Table 1. Sociodemographic and Lifestyle Characteristics of the Intervention and Control Participants

Characteristic	No. (%)	
	Intervention (HPV Testing)	Control (LBC)
Age at baseline, y	n = 9552	n = 9457
25-29	829 (8.7)	834 (8.8)
30-34	1037 (10.9)	1046 (11.1)
35-39	1388 (14.5)	1303 (13.8)
40-44	1522 (15.9)	1496 (15.8)
45-49	1553 (16.3)	1530 (16.2)
50-54	1365 (14.3)	1385 (14.7)
55-59	1083 (11.3)	1079 (11.4)
60-65	775 (8.1)	784 (8.3)
Education level	n = 8443	n = 8336
High school or less	1455 (17.2)	1406 (16.9)
Trade school or college	2423 (28.7)	2419 (29.0)
Some university	4565 (54.1)	4511 (54.1)
Ethnicity ^a	n = 8510	n = 8378
Aboriginal	257 (3.0)	260 (3.1)
Chinese	1190 (14.0)	1173 (14.0)
European origin	6510 (76.5)	6361 (75.9)
Other Asian	710 (8.3)	732 (8.7)
Other	365 (4.3)	384 (4.6)
Lifetime sexual partners	n = 8343	n = 8255
0-5	4679 (56.1)	4711 (57.1)
6-10	1928 (23.1)	1817 (22.0)
>10	1736 (20.8)	1727 (20.9)
Smoke ever	n = 8391	n = 8292
No	5399 (64.3)	5282 (63.7)

Abbreviations: HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology.

^a Percentage adds up to more than 100% because participants were allowed to choose multiple ethnicities.

women were identified as trial eligible; 51 199 were excluded (43 645 did not respond to the invite, 5644 formally declined, and 1910 did not meet inclusion criteria). Between January 1, 2008, and December 31, 2010, 6104, 6214, and 6204 women were recruited to the control, safety, and intervention groups, respectively.¹⁴ After January 1, 2011, a further 3353 and 3348 women were recruited to the control and intervention groups, respectively. In total, 25 223 women were enrolled (9457 to the control, 6214 to the safety, and 9552 to the intervention groups). At 48 months, 8296 women (86.9%) completed the intervention and 8078 women (85.4%) completed the control exit screenings (Figure 1). Trial exit samples were received and processed through December 2016.

Overall, 89% of women in the intervention and control groups completed the baseline survey (Table 1). There were no significant differences between the 2 groups with respect to the distributions of sociodemographic and lifestyle characteristics. Only 0.6% of women self-reported receipt of any doses of an HPV vaccine. Using the reverse Kaplan-Meier method, median follow-up time in the intervention group was 77.1 months (95% CI, 76.4-77.5) and in the control group, 76.8 months (95% CI, 76.1-77.5).

Primary End Points

As previously reported¹⁴ in the first round of screening, significantly more CIN3+ cases were detected in the intervention (HPV tested) compared with the control group.¹³ The round 1 risk ratio for CIN3+ was 1.61 (95% CI, 1.09 to 2.37) in the intervention vs control group and the absolute difference in the incidence rate was 2.67/1000 (95% CI, 0.53-4.88) (eTable 1 in Supplement 2).

By 48 months, significantly fewer CIN3+ cases were detected overall and across all age groups in the intervention compared with the control group. The CIN3+ rate was 2.3/1000 (95% CI, 1.5-3.5) in the intervention group (Table 2 and eTable 1 in Supplement 2). The risk ratio for CIN3+ at the exit round in the intervention compared with control group was 0.42 (95% CI, 0.25-0.69) and the absolute difference in the incidence rate for CIN3+ was -3.22/1000 (95% CI, -5.12 to -1.48).

Cumulative CIN3+ incidence curves show no significantly different disease detection across trial groups (Figure 2A). In the intervention group, the cumulative incidence was higher earlier in the trial at 18 months and 42 months compared with the control group. In this trial, all women in the intervention and control groups had the same intervention at the 48-month exit (HPV and cytology co-testing). By the end of trial follow-up (72 months), incidence was similar across both groups.

Among baseline HPV or LBC-negative women, rates of CIN3+ at 48 months were significantly higher across all age groups in the control compared with the intervention group (Table 2). The CIN3+ risk ratio for the intervention group compared with the control group was 0.25 (95% CI, 0.13-0.48). The absolute difference in the incidence rate was -4.03/1000 (95% CI, -5.88 to -2.41) for CIN3+. Cumulative incidence curves show that women who were HPV negative at baseline had a significantly lower risk of CIN3+ at 48 months compared with cytology-negative women (Figure 3A).

Secondary End Points

As previously reported,¹⁴ in the first round of screening, significantly more CIN2+ cases were detected in the intervention group (HPV tested) compared with the control group. The round 1 risk ratio for CIN2+ in the intervention vs control group was 1.61 (95% CI, 1.24-2.09) and the absolute difference in the incidence rates was 5.84/1000 (95% CI, 2.70-9.07) for CIN2+ (eTable 1 in Supplement 2). By 48 months, significantly fewer CIN2+ cases were detected overall and across all age groups in the intervention group compared with the control group. The CIN2+ rate was 5.0/1000 (95% CI, 3.8-6.7) (Table 2 and eTable 1 in Supplement 2). The risk ratio for CIN2+ at the exit round in the intervention group compared with control group was 0.47 (95% CI, 0.34-0.67). The absolute difference in the incidence rate for CIN2+ was -5.60/1000 (95% CI, -8.21 to -3.13).

Cumulative CIN2+ incidence curves show no significantly different disease detection across trial groups (Figure 2B). In the intervention group, cumulative incidence was higher earlier in the trial at 18 and 42 months compared with the control group. In this trial, all women in the intervention and control groups had the same intervention at the

48-month exit (HPV and cytology co-testing). By the end of trial follow-up (72 months), incidence was similar across both groups.

Among baseline HPV or LBC-negative women, rates of CIN2+ at 48 months were significantly higher across all age groups in the control group compared with the intervention group (Table 2). The CIN2+ risk ratio for the intervention compared with the control group was 0.36 (95% CI, 0.24-0.54). The absolute difference in the incidence rate was -6.38/1000 (95% CI, -8.91 to -4.02) for CIN2+. Cumulative incidence curves show that women who were HPV negative at baseline had a significantly lower risk of CIN2+ at 48 months compared with cytology-negative women (Figure 3B).

Colposcopy referral rates in the intervention group were significantly higher in round 1 (intervention: 57.0 [95% CI, 52.5-61.9] vs control: 30.8 [95% CI, 27.5-34.5]; absolute difference between intervention and control: 26.2 [95% CI, 20.4-32.1]). However, by 48 months, rates were lower in the intervention group compared with the control group for all ages (intervention: 49.2 [95% CI, 45.0-53.7]; control: 70.5 [95% CI, 65.5-75.8]; absolute difference between intervention and control: -21.3 [95% CI, -28.3 to -14.8]). Cumulative colposcopy referral rates were similar between both groups (intervention: 106.2 [95% CI, 100.2-112.5]; control: 101.5 [95% CI, 95.6-107.8]; absolute difference between intervention and control: 4.7 [95% CI, -4.0 to 13.4]).

In our investigation of the effect of missing outcome data for participants not attending the exit screen through multiple imputation, we did not find any significant differences in comparison of control and intervention groups for trial primary and secondary end points (eTable 2 in Supplement 2).

Discussion

In this trial, by 48 months, among women screened for cervical cancer with HPV testing without cytology, there were significantly fewer CIN3+ and CIN2+ cases compared with women who were screened with cytology alone at baseline. Women who were HPV negative at baseline were significantly less likely to have CIN3+ and CIN2+ at 48 months compared with women who were cytology negative at baseline. These results have demonstrated that primary HPV testing detects cervical neoplasia earlier and more accurately than cytology.

Although cervical screening guidelines from a number of organizations^{8,17} have recommended primary HPV testing based on the natural history of cervical cancer,³ cross-sectional studies,¹⁸ studies where HPV-based screening was part of a screening group,^{7,19} or where studies ultimately evolved into primary HPV evaluations,^{19,20} none of these studies were designed specifically to examine HPV testing as the primary screening modality. This trial, which compares primary HPV testing vs LBC with standardized triage and colposcopy follow-up, found primary HPV testing detected significantly more CIN3+ and CIN2+ cases in the first round and significantly reduced CIN3+ and CIN2+ rates 48 months later. This trial also confirmed that women who were HPV negative at baseline have lower rates of CIN2+ at 48 months than

Table 2. High-grade CIN Rates per 1000 Patients Detected at 48-Month Exit and Cumulatively^a

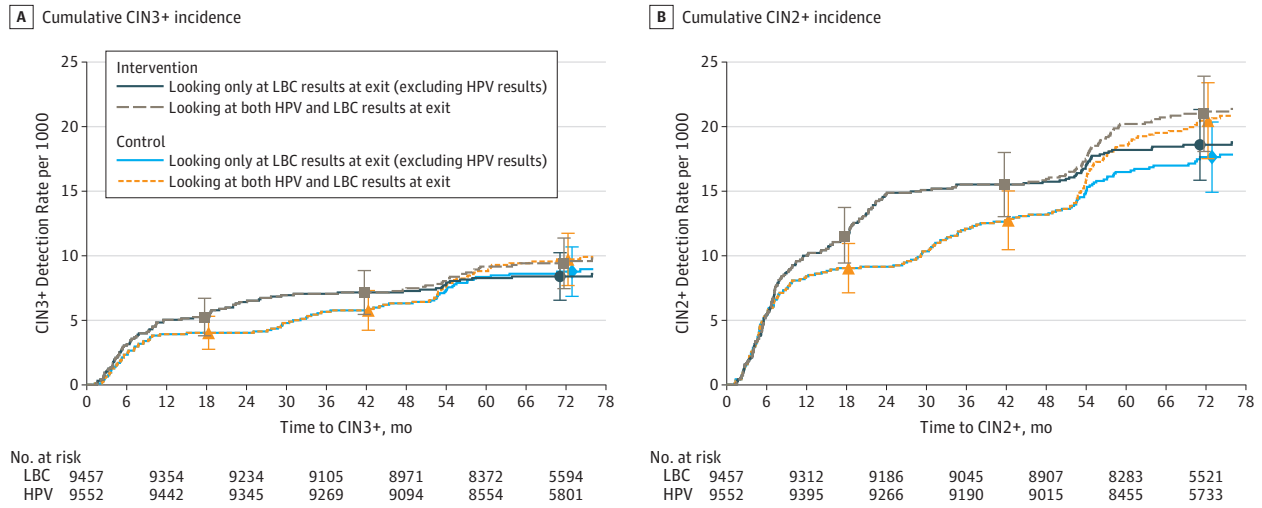
Age at Baseline, y	48-mo Exit Round				Round 1 and 48-mo Exit Round Combined				Risk Ratio (95% CI) (HPV vs LBC)	P Value	Risk Ratio (95% CI) (HPV vs LBC)	P Value		
	Intervention (HPV Testing)		Control (LBC) ^b		Intervention (HPV Testing)		Control (LBC)							
	No./Total No.	Incidence/Rate/1000 (95% CI)	No./Total No.	Incidence/Rate/1000 (95% CI)	No./Total No.	Incidence/Rate/1000 (95% CI)	No./Total No.	Incidence/Rate/1000 (95% CI)					Absolute Difference (95% CI) (HPV-LBC)	
All Participants Attending 48-mo Screening														
CIN3+ primary outcome														
25-29	6/826	7.3 (3.3 to 15.8)	15/828	18.1 (11.0 to 29.7)	-10.85 (-23.22 to -0.06)	0.40 (0.16 to 1.02)	0.05	26/826	31.5 (21.6 to 45.7)	29/828	35.0 (24.5 to 49.8)	-3.55 (-21.43 to 14.16)	0.90 (0.53 to 1.51)	.69
≥30	16/8714	1.8 (1.1 to 3.0)	37/8580	4.3 (3.1 to 5.9)	-2.48 (-4.27 to -0.86)	0.43 (0.24 to 0.76)	.003	63/8714	7.2 (5.7 to 9.2)	64/8580	7.5 (5.8 to 9.5)	-0.22 (-2.82 to 2.35)	0.97 (0.69 to 1.37)	.86
All	22/9540	2.3 (1.5 to 3.5)	52/9408	5.5 (4.2 to 7.2)	-3.22 (-5.12 to -1.48)	0.42 (0.25 to 0.69)	<.001	89/9540	9.3 (7.6 to 11.5)	93/9408	9.8 (8.1 to 12.1)	-0.55 (-3.37 to 2.24)	0.94 (0.71 to 1.26)	.69
CIN2+ secondary outcome														
25-29	14/826	16.9 (10.1 to 28.2)	27/828	32.6 (22.5 to 47.0)	-15.66 (-31.78 to -0.70)	0.52 (0.27 to 0.98)	.04	59/826	71.4 (55.8 to 91.0)	53/828	64.0 (49.3 to 82.8)	7.42 (-17.02 to 32.03)	1.11 (0.78 to 1.60)	.54
≥30	34/8714	3.9 (2.8 to 5.4)	73/8580	8.5 (6.8 to 10.7)	-4.61 (-7.07 to -2.31)	0.46 (0.31 to 0.69)	<.001	136/8714	15.6 (13.2 to 18.4)	137/8580	16.0 (13.5 to 18.8)	-0.36 (-4.11 to 3.37)	0.98 (0.77 to 1.24)	.85
All	48/9540	5.0 (3.8 to 6.7)	100/9408	10.6 (8.7 to 12.9)	-5.60 (-8.21 to -3.13)	0.47 (0.34 to 0.67)	<.001	195/9540	20.4 (17.8 to 23.5)	190/9408	20.2 (17.5 to 23.2)	0.24 (-3.79 to 4.28)	1.01 (0.83 to 1.23)	.90
Baseline Screening Result Negative (Cytology or HPV Negative)														
CIN3+ primary outcome														
25-29	4/635	6.3 (2.5 to 16.1)	15/758	19.8 (12.0 to 32.4)	-13.49 (-26.89 to -1.46)	0.32 (0.11 to 0.95)	.03							
≥30	8/8134	1.0 (0.5 to 1.9)	34/8316	4.1 (2.9 to 5.7)	-3.10 (-4.82 to -1.65)	0.24 (0.11 to 0.52)	<.001							
All	12/8769	1.4 (0.8 to 2.4)	49/9074	5.4 (4.1 to 7.1)	-4.03 (-5.88 to -2.41)	0.25 (0.13 to 0.48)	<.001							
CIN2+ Secondary Outcome														
25-29	10/635	15.7 (8.6 to 28.7)	25/758	33.0 (22.4 to 48.2)	-17.23 (-34.33 to -0.79)	0.48 (0.23 to 0.99)	.04							
≥30	22/8134	2.7 (1.8 to 4.1)	66/8316	7.9 (6.2 to 10.1)	-5.23 (-7.59 to -3.07)	0.34 (0.21 to 0.55)	<.001							
All	32/8769	3.6 (2.6 to 5.1)	91/9074	10.0 (8.2 to 12.3)	-6.38 (-8.91 to -4.02)	0.36 (0.24 to 0.54)	<.001							

Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology.

^a Multiple imputations were conducted and confirmed the observed difference of CIN2+ rates between the HPV and LBC-tested groups persist with similar scale as calculated from initial unimputed data presented in this table (e Table 2 in Supplement 2).

^b Exit results at 48 months for the control group include disease detected at the 24-month screening.

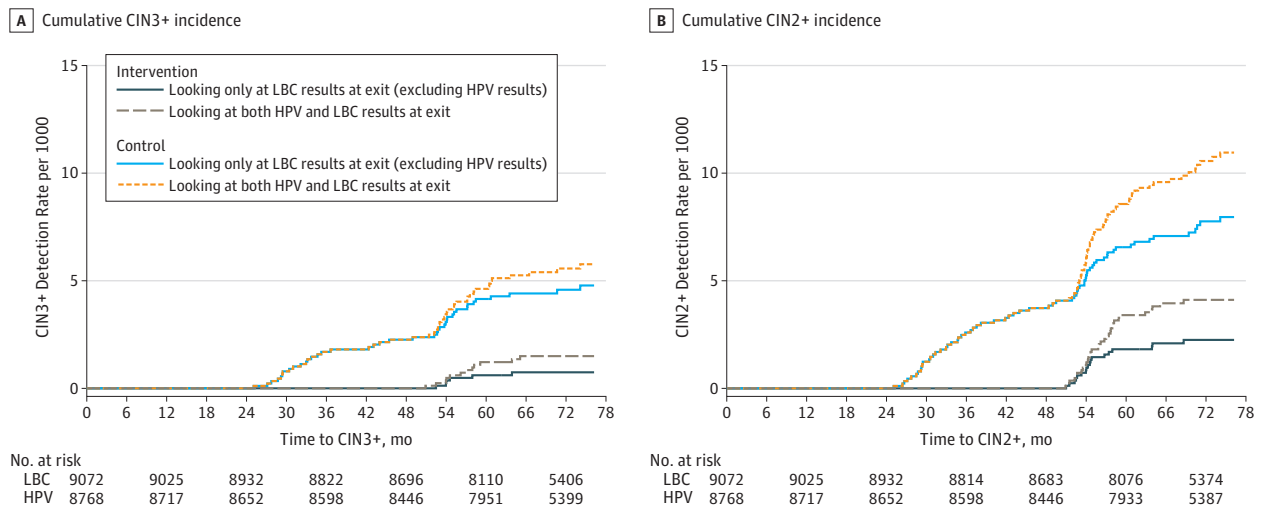
Figure 2. Cumulative Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Greater (CIN3+) and Grade 2 or Greater (CIN2+) Incidence for All Intervention and Control Group Participants Attending 48-Month Exit



Incidence at 18, 42, and 72 months is marked by a point and the confidence intervals around it are shown as the point range. Points are jittered with respect to the x-axis to avoid overlays. Groups are artificially divided at 48 months to show the incidence in same participants if they were to be tested using liquid-based cytology alone. Hence, the number at risk is the same across partitions within primary groups. A, Cumulative CIN3+ incidence for

intervention and control groups for all participants attending 48-month exit screen. B, Cumulative CIN2+ incidence for intervention and control groups for all participants attending 48-month exit screen. If cases were CIN3+ (in panel A) or CIN2+ (in panel B) at the initial screen but did not attend the exit screen, they contribute as an event at that time point.

Figure 3. Cumulative Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Greater (CIN3+) and Grade 2 or Greater (CIN2+) Incidence for Baseline Human Papillomavirus (HPV) and Cytology-Negative Participants Attending 48-Month Exit Screen



Incidence of CIN3+ (A) and CIN2+ (B) for baseline HPV and cytology-negative participants attending 48-month exit screen. Groups are artificially divided at

48 months to show the incidence in the same participants if they were to be tested using liquid-based cytology alone.

cytology-negative women at baseline. Previous studies found the benefit of HPV and cytology co-testing was based primarily on the contribution of HPV,²¹ which this trial now prospectively validates. Further analyses modeling the cost-effectiveness of HPV primary screening using parameters from this study will be carried out to assess the potential economic effect of moving to HPV-based screening.

One of the concerns for adopting HPV-based screening is the lower CIN2+ specificity of HPV testing compared with cytology, leading to higher screen positive rates and the resulting need for more colposcopies and biopsies. Unnecessary colposcopies potentially cause unintended harm for women and increased costs to health care systems.²²⁻²⁴ In this trial, round 1 colposcopy rates in the HPV-tested group

were significantly higher than the cytology-tested group. However, by 48 months, the colposcopy rate in the intervention group was reduced while the control group rate increased. This increase is partly a result of HPV and cytology co-testing at trial end.¹¹ Of the 513 control group women referred for colposcopy at exit, 304 (59%) were cytology negative and HPV positive. In the HPV-tested group, the colposcopy rate decreased in the second round of screening, which more accurately reflects the ongoing impact of HPV-based screening on a colposcopy program. The baseline colposcopy referral rate reflects what happens when HPV-based screening is first implemented, when both prevalent and incident infections will be detected.

To have an unbiased verification of the extent of disease left undiagnosed at trial exit, this trial included HPV and cytology co-testing for all participants at the 48-month screen.^{25,26} As a result, with ongoing future monitoring of trial participants, it is anticipated some of the cervical cancer detected in the cytology group follow-up of other trials will be reduced in this trial, due to the fact that cytology-tested participants had added HPV testing at exit, permitting detection of lesions missed earlier in the trial.

This trial has several strengths. It was embedded in a well-established centralized cervical screening program, where all cytology in an entire Canadian province is analyzed at 1 certified laboratory by experienced staff, minimizing interobserver bias. Opportunistic screening not recommended through the trial was minimized by active notification and follow-up with clinicians by trial staff. Histopathological assessment was blinded to HPV and cytology results. Colposcopy procedures were standardized for all partici-

pants. These design factors reduced bias and limited variation in clinical procedures within trial groups.¹⁴

Limitations

This study has several limitations. First, to provide a complete census of events at 48 months, women in both groups received HPV and cytology co-testing. Therefore, the exit intervention was not the same as the baseline intervention. However, by adding cytology to the intervention group, an additional 3 CIN2+ lesions were detected in HPV-negative women. In contrast, by adding HPV testing to the control group, HPV testing detected 25 CIN2+ lesions that would not have been detected by cytology alone. The addition of cytology to HPV testing detected very few additional events. Second, although the women from this clinical trial are participants in the population-based screening program, there is the potential for selection bias. The cohort was highly educated and primarily from 2 geographic regions in the province with limited representation from rural and remote populations. Therefore, results may underestimate the effect of the trial findings by underrepresentation of underscreened women who may face the highest risk of cervical cancer.

Conclusions

Among women undergoing cervical cancer screening, the use of primary HPV testing compared with cytology testing resulted in a significantly lower likelihood of CIN3+ at 48 months. Further research is needed to understand long-term clinical outcomes as well as cost-effectiveness.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: May 17, 2018.

Author Affiliations: Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Ogilvie, Krajden, Quinlan, Martin, Stuart); British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia, Canada (Ogilvie, Krajden, Cook); Lower Mainland Laboratories, Vancouver, British Columbia, Canada (van Niekerk); Cervical Cancer Screening Program, British Columbia Cancer, Vancouver, British Columbia, Canada (van Niekerk, Smith, Cook, Gondara, Ceballos, Lee, Gentile, Coldman); Cancer Control Research, BC Cancer, British Columbia, Canada (Peacock); Canadian Centre for Applied Research in Cancer Control, Vancouver, British Columbia, Canada (Peacock); Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada (Peacock); Departments of Oncology and Epidemiology & Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada (Franco).

Author Contributions: Drs Ogilvie and Coldman had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Ogilvie, van Niekerk, Krajden, Smith, Martin, Peacock, Stuart, Franco, Coldman.
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Ogilvie, Krajden, Cook, Gondara, Ceballos, Quinlan, Lee, Martin, Gentile, Peacock, Stuart, Franco, Coldman.

Drafting of the manuscript: Ogilvie, van Niekerk, Krajden, Smith, Gondara.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Ogilvie, Gondara, Peacock, Franco, Coldman.

Obtained funding: Ogilvie, van Niekerk, Krajden, Martin, Peacock, Stuart, Franco, Coldman.

Administrative, technical, or material support: Ogilvie, van Niekerk, Krajden, Smith, Ceballos, Quinlan, Lee, Stuart, Coldman.

Supervision: Ogilvie, van Niekerk, Krajden, Quinlan, Peacock, Coldman.

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

Drs Krajden and Coldman were principal investigators, and Drs Ogilvie, van Niekerk, and Franco and Mr Cook were coinvestigators on investigator-led, industry-funded (Hologic Inc and Roche) adjunct studies to the HPV FOCAL trial, designed to compare the performance of different HPV assays. Funding for the adjunct studies was not applied to the operation of the main HPV FOCAL trial results presented here. Funding for industry-funded studies was issued to the investigator institutions to conduct these adjunct studies and investigators did not personally benefit financially. Dr Krajden also reported receiving grants from Siemens. Ms Smith reported receiving personal fees from Roche Molecular Systems outside the submitted work.

Dr Quinlan reported receiving personal fees from Merck, Cook Myosite, and Allergan. Dr Lee reports personal fees from Merck outside the submitted work. Dr Franco reported receiving grants, personal fees, and/or nonfinancial support from Merck, GlaxoSmithKline, and Roche outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This study was funded by grant MCT82072 from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

Role of the Funder/Sponsor: As part of its review and approval of the funding application, CIHR approved the design, analysis, and conduct of the study. The funder had no role in the collection, management, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

- Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-2678. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.016
- American Society of Clinical Oncology. Cervical cancer: statistics. Cancer.net. <http://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/statistics>. Published July 2017. Accessed April 14, 2018.

3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
4. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):519-527. doi:10.1093/cid/ciw354
5. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol*. 2016;3(5):635-657. doi:10.1200/JGO.2016.006577
6. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(5):443-452. doi:10.1016/S1701-2163(16)35241-0
7. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7
8. Huh WK, Ault KA, Chelmos D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178-182. doi:10.1016/j.ygyno.2014.12.022
9. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. *Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force: Evidence Syntheses, No. 86s*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
10. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2013;158(11):852]. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):880-891, W312. doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424
11. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, et al. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2016;115(12):1487-1494. doi:10.1038/bjc.2016.368
12. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, 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. doi:10.1186/1471-2407-10-111
13. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, 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):1917-1924. doi:10.1038/bjc.2012.489
14. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, 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):440-448. doi:10.1002/ijc.30454
15. Wilson E. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc*. 1927;22(158):209-212. doi:10.1080/01621459.1927.10502953
16. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2016. <http://www.R-project.org/>.
17. Tota JE, Bentley J, Blake J, 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*. 2017; 98:5-14. doi:10.1016/j.ypmed.2016.11.029
18. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1579-1588. doi:10.1056/NEJMoa071430
19. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. 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):249-257. doi:10.1016/S1470-2045(09)70360-2
20. 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.e1-474.e7. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.033
21. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1754. doi:10.1136/bmj.a1754
22. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):18-25. doi:10.1097/AOG.0b013e31818f5008
23. Agramunt S, Checa MA, González-Comadrán M, et al. High-grade squamous intraepithelial lesion could be managed conservatively in women up to 25 years: results from a retrospective cohort study. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(4):459-462. doi:10.1097/LGT.0b013e3182838b7c
24. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and progression predictors of CIN2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(3):213-217. doi:10.1097/LGT.0000000000000215
25. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, 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):1764-1772. doi:10.1016/S0140-6736(07)61450-0
26. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i4924. doi:10.1136/bmj.i4924

Position de l'INCA : favorable au test HPV d'un point de vue économique et médical

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France. L'étude médico-économique que l'INCa a menée en 2016 sur les différentes stratégies de dépistage table sur un gain d'années de vie pour 10 000 femmes éligibles au dépistage plus important lorsqu'il est basé sur le test HPV en test primaire tous les 5 ans, que lorsqu'il est basé sur le frottis.

Par ailleurs, étant considéré qu'après 30 ans, la prévalence de l'infection par HPV étant d'environ 10%, l'assurance conférée par l'absence d'HPV permettrait à toutes les femmes négatives pour ce test - soit environ 90% - de réaliser un dépistage par test HPV tous les cinq ans seulement ».

Extraits des principaux résultats de l'étude médico-économique / Phase 2 – Octobre 2016

« Les tests HPV permettent de diagnostiquer jusqu'à 26 % de lésions précancéreuses du CCU supplémentaires (stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans) et permettent de réduire de 8 % à 19 % l'incidence du CCU contre 14 % à 15 % pour la stratégie de DO fondée sur le frottis tous les 3 ans. »

Test HPV en dépistage primaire versus frottis : une montée en charge maîtrisée

« La comparaison basée sur les RDCR pose la question du compromis maximum entre efficacité et coûts. Celui-ci peut être représenté par un RDCR maximum ou seuil coût-efficacité au-delà duquel la société n'est plus encline à payer pour un QALY supplémentaire. L'intervention est considérée comme efficiente si le résultat du calcul économique (RDCR exprimé en coût par année de vie gagnée ou en coût par QALY gagné) est inférieur à cette valeur de référence. La France n'a pas fait le choix d'explicitier une valeur de référence ou un seuil d'efficacité pour ses décisions publiques dans le champ de la santé. Au plan international, il est généralement admis qu'une intervention de santé est efficiente si son RDCR est inférieur au seuil de 30 000 à 40 000 euros/QALY. »

« Dans une perspective de montée en charge progressive du PNDO CCU, l'étude permet d'identifier des étapes pour la généralisation par une hiérarchisation possible des stratégies de DO fondées sur le FCU. Si le DO fondé sur la réalisation d'un FCU tous les 3 ans constitue une stratégie efficiente au seuil international de 40 000 euros / QALY, le passage au test HPV en dépistage primaire (des femmes à partir de 35 ans), stratégie parmi les plus efficaces, a été identifié comme une situation cible pour le PNDO CCU.

En particulier, dans le cadre d'un DO fondé sur le test HPV, l'espacement des intervalles de dépistage permet de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans) voir supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur le frottis.

A terme, une stratégie de DO fondée sur un test HPV tous les 5 ans et fondée sur les âges de dépistage (35, 40, 45, 50, 55, 60 et 65 ans) **pourrait faciliter la diversification des préleveurs et améliorer la participation des femmes.**

Toutefois, il apparaît que le passage au test HPV en dépistage primaire ne peut pas être immédiatement effectué en France pour les raisons suivantes :

Des contraintes fortes de calendrier de déploiement du PNDO CCU (préfiguration et date prévisionnelle de publication de l'arrêté – novembre 2017) ;

Des prérequis identifiés, indispensables mais non satisfaits à ce jour, en particulier :

l'actualisation du rapport d'évaluation HAS publié en 2004 : « Place du test HPV en dépistage primaire » incluant les auto prélèvements avec test HPV et potentiellement précisant la place du double marquage immuno-histochimique p16/Ki67 en dépistage,

- l'élaboration et la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif,

- la nécessité d'un cadre de dépistage organisé effectif (évaluation, suivi des pratiques, système d'assurance qualité, etc.),

- la négociation sur la tarification de l'acte si l'indication du test HPV en dépistage primaire est retenue en France,

- le choix du/des tests et les modalités éventuelles d'achat/de recours dans le cadre du programme

- des actions de communication et d'information (population cible et professionnels de santé) ainsi que de conduite du changement notamment auprès des professionnels de santé ;

des risques associés qui devront être évalués et anticipés :

- risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire),

- risque clinique (en particulier de sur traitement, notamment chez les femmes jeunes). »

« Les stratégies fondées sur le test HPV en dépistage primaire permettent une réduction des coûts pour les fréquences de 5 et 10 ans du fait d'une réduction des coûts de dépistage et de prise en charge qui compense les coûts des invitations. Cette diminution est compensée par le coût élevé du double marquage p16/Ki67 dans la stratégie associant HPV tous les 5 ans et confirmation par p16/Ki67, qui conduit à une augmentation du coût globale pour cette stratégie. Enfin, le test HPV tous les 3 ans est associé à une forte augmentation du coût du fait de l'augmentation des coûts de dépistage. »

Efficacité des tests de dépistage

« La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage pour détecter des lésions CIN 2/3 sont issues d'une revue de la littérature ciblée sur MEDLINE sur les dix dernières années. Les méta-analyses les plus récentes ont été retenues en priorité.

Tableau 6 - Performance diagnostique des tests de dépistage pour détecter une lésion CIN 2/3+ »

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité	Source
Frottis en dépistage primaire	70,0 % (57,0 % - 80,0 %)	95,0 % (92,0 % - 97,0 %)	Mustafa (2015) (31)
Frottis après HPV +	85,9 % (76,6 % - 92,1 %)	65,9 % (63,1 % - 68,6 %)	Bergeron (2015) (32)
Test HPV en dépistage primaire	94,0 % (89,0 % - 97,0 %)	90,0 % (86,0 % - 93,0 %)	Mustafa (2015) (31)
Test HPV après frottis +	100,0 % (NR)	61,1 % (NR)	Mayrand (2007) (33)
p16/Ki67	86,7 % (81,1 % - 90,9 %)	95,2 % (94,9 % - 95,4 %)	Ikenberg (2013) (34)

« Les stratégies fondées sur le test HPV (en bleu clair) en test primaire permettent d'augmenter le taux de diagnostic de 30% à 40% (sauf la stratégie décennale qui conduit à une réduction des diagnostics de 9%) pour une réduction de l'incidence des cancers de 10% à 23%. Ces résultats sont très différents selon le rythme de réalisation d'un nouveau test après un test HPV négatif.

À la fréquence de 5 ans, le taux de diagnostic augmente de 30% pour 19% de cancers évités et 22% de décès évités. »

« Les stratégies fondées sur l'invitation et la relance avec le frottis permettent d'augmenter l'espérance de vie de 35 à 41 années pour 10 000 femmes éligibles au dépistage. Les stratégies fondées sur le test HPV en test primaire permettent une augmentation plus importante comprise entre 55 et 62 années pour 10 000 femmes, à l'exception de la stratégie tous les 10 ans qui est associée à une augmentation de 35 ans seulement. »

Conclusion de l'étude : une stratégie de dépistage fondée sur le test HPV en dépistage primaire et le frottis en dépistage secondaire plus performante et économique.

« Les stratégies de DO fondées sur le test HPV en test primaire tous les 10 ans et 5 ans avec invitation/relance des femmes non participantes permettent d'obtenir de meilleurs résultats de santé pour un coût inférieur à la stratégie actuelle, qui est fondée sur la participation spontanée au dépistage par FCU triennal. Ces résultats s'expliquent d'une part par la meilleure performance des tests HPV par rapport au frottis standard, d'autre part par l'espacement des tests, qui permet de réduire significativement les coûts. »

« Par ailleurs, la substitution du double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67) au FCU lors de la confirmation diagnostique après un test HPV positif permet d'améliorer les performances de la stratégie de DO fondée sur le test HPV en dépistage primaire. Dans le cas de la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans, le double marquage immuno-histochimique permet d'améliorer le taux de diagnostic des lésions précancéreuses de 26 à 34 % par rapport à la situation actuelle, et de réduire davantage l'incidence des cancers (de 19 à 23 %) ainsi que la mortalité liée au CCU (de 22 à 26 %). Ces résultats s'accompagnent d'une augmentation des coûts de dépistage d'environ 300 euros par femme. La stratégie de DO fondée sur le test HPV tous les 5 ans couplé au double marquage immuno-histochimique reste toutefois moins coûteuse que la stratégie actuelle (dépistage spontané avec FCU tous les 3 ans). »

« En conclusion, le déploiement du dépistage organisé du CCU constitue une stratégie efficiente. Si celui-ci repose dans un premier temps sur le FCU en dépistage primaire, des étapes de montée en charge progressive peuvent être mise en œuvre (invitation/relance adressée en priorité aux femmes bénéficiaires de la CMUc, envoi de kits d'auto prélèvement HPV à la relance, etc.). Le programme devra, quoi qu'il en soit, permettre de créer les conditions du passage à moyen terme au test HPV en dépistage primaire et préciser la place du double marquage immuno-histochimique. »

Scandale Irlandais : l'affaire Vicky Phelan et la mise en place du test HPV

Depuis 2017, le ministère de la santé irlandais est confronté à ce qui est considéré par la presse comme le scandale sanitaire majeur de sa récente histoire. Dans un article du Irish News du 31 août 2018 la journaliste Elish O'Regan écrit que « Le test HPV est considéré comme plus efficace que le dépistage actuel de cytologie en phase liquide. Cependant, il ne sera pas introduit avant le début de l'année prochaine (2019), bien que promis pour Octobre (2018). Dans les suites du scandale du dépistage du cancer du col, c'est, la seule mesure capable de rassurer les femmes sur la qualité du dépistage réalisé par les laboratoires extérieurs. »

De quel scandale parle-t-on ?

L'Irlande avec une population de 4,6 millions d'habitants a institué un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus depuis 2008. Trois millions de tests ont été effectués et 50 000 cas de cancers et précancers ont été dépistés. Sur ces 50 000 cas, 3 000 cancers ont été diagnostiqués. Trois laboratoires réalisent les analyses : deux groupes mondiaux Quest Diagnostics et Sonic Healthcare, le Coombe Children and Women Unveristy Hospital (Dublin). Le programme de dépistage prévoit un FCU tous les trois ans.

Le cas Phelan

Vicky Phelan, la patiente à l'origine du scandale, a parfaitement suivi les recommandations prévues au plan. Un FCU réalisé en 2011 s'est révélé négatif. Trois ans plus tard, le FCU de Vicky Phelan révèle des anomalies cellulaires. Une colposcopie révèle une tumeur de 4 cm traitée en radio et chimiothérapie. En novembre 2017, son gynécologue lui annonce que son cancer est hors de contrôle et qu'elle est en phase terminale. Or, il apparaît récemment que le FCU de 2011 de Vicky Phelan était un faux négatif. Elle aurait dû être prise en charge dès cette date. Ce qui apparaîtra par la suite, c'est que non seulement elle aurait dû être traitée dès 2011, mais surtout que d'autres femmes sont dans son cas et que la directrice du CervicalCheck a recommandé de ne pas faire état des cas de faux positifs aux femmes. Une plainte est déposée. Le CervicalCheck tente alors de faire signer une clause de confidentialité contre une indemnité. Au final Mme Phelan est indemnisée à hauteur de 2,5 M € et la clause de confidentialité abandonnée. Il apparaît que le CervicalCheck a tenté délibérément de cacher les cas de faux négatifs avérés ce qui entraînera la démission de sa directrice.

Le cas O'Reilly

Mais d'autres cas sont plus problématiques. Mme O'Reilly¹ est dépistée en 2009 avec des lésions de bas grade (Révisé en 2018 HSIL haut grade). Un FCU de contrôle 6 mois plus tard revient négatif (Revu 2018 HSIL). Nouveau test novembre 2009 négatif (revu HSIL) puis en octobre 2010, négatif (revu HSIL). Septembre 2013 FCU normal (revu normal). Un cancer est diagnostiqué cliniquement en février 2017. Il est généralisé. La patiente décède en octobre 2018, 18 mois après le diagnostic.

Le cas Mhic Mhathúnas's

Le cas de Mme Emma Mhic Mhathúna's soulève une émotion nationale. Elle décède le 9 octobre dernier à 37 ans d'une tumeur au cerveau à partir d'un primitif du col. Deux frottis en 2010 et 2013 ont été rendus négatifs. Elle obtient une indemnité de 7,5 millions d'euros.

¹ <https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/four-smear-tests-came-back-normal-yet-julie-o-reilly-died-1.3691078>

“The 37-year-old had two smear test misread, one in 2010 and one in 2013, and went on to develop cervical cancer, which later spread to her brain before killing her. “

Décédée à 37 ans, enterrée le 9 octobre 2018. Tous les drapeaux irlandais en berne le jour de ses funérailles.

Rapport du HSE

Dans son rapport du 3 mai 2018 à tous les colposcopistes du CervicalCheck, le HSE conclut qu'il n'y a pas de faute avérée. Il rappelle que 3 millions de FCU ont été réalisés depuis 2008. 50 000 pré-cancers et cancers ont été identifiés grâce à ce dépistage. Sur 3 000 femmes déclarées auprès du CervicalCheck comme ayant été diagnostiquées avec un cancer (le cas de cancers du col de l'utérus non déclarés auprès du CervicalCheck n'est pas connu), 1 482 prélèvements issus du dernier dépistage avant le diagnostic du CCU ont pu être ré-analysés. Au total, ce sont 208 analyses apparues comme « normales » qui auraient dû alerter d'un cas de pré-cancer. Seule la moitié des cas ayant été audité, on peut en déduire qu'il y a 208 cas de faux négatif connu et tout autant non documentés soit environ 13% des cas de cancer. Mais en fait ce sont surtout les 50 000 pré-cancer qui nous intéressent. Combien le dépistage en a manqué, rien n'en est dit et les chiffres doivent être très élevés?

Pour sa défense, le HSE affirme que *“ Il est prouvé internationalement que les programmes de dépistages organisés sont très efficaces pour détecter les lésions précancéreuses du col chez les femmes et prévenir la survenue de cancers. Les programmes de dépistage, par nature, comme la plupart des examens et des tests médicaux, ont une marge d'erreur. Dans ces tests de lecture par l'œil de lames, une marge d'erreurs est attendue. Aucun programme de dépistage n'est efficace à 100%, c'est le cas internationalement et l'on en tient compte dans leur conception. C'est pourquoi il est proposé un test tous les trois ou cinq ans aux femmes en Irlande. C'est le meilleur moyen de rester vigilant et de s'assurer de la santé du col. »*

Ce constat est techniquement juste car le FCU n'a qu'une sensibilité de 60 %. Mais il a été très mal reçu dans un contexte médiatique où 208 femmes ont un cancer avéré avec un faux négatif, dont 17 sont déjà mortes, quasiment sous les caméras. Le directeur du HSE, le Dr O'Brien a dû démissionner, le Ministre de la santé est passé près de la démission et le premier ministre Leo Varadkar contraint à des excuses publiques.

Le 12 septembre 2018, le Ministre de la Santé a publié le rapport d'une commission d'enquête confiée au Docteur Gabriel Scally. La commission d'enquête a émis 50 recommandations, parmi lesquelles l'introduction du test HPV en dépistage primaire « dès 2018 ».

En préambule, le Docteur Scally rappelle qu' *« il est particulièrement important que le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus soit poursuivi dans les mois à venir. Selon la commission d'enquête, rien ne semble justifier une remise en question des sous-traitances actuelles avant la mise en œuvre des nouvelles modalités de dépistage du virus HPV. L'introduction du test HPV améliorera significativement la précision du dépistage organisé. Le taux de cancers prévenus sera amélioré grâce à une détection dès l'apparition des premiers symptômes. »*

Plus loin, la commission d'enquête réalise un comparatif du FCU et du test HPV :

« Prélever et analyser un échantillon du col de l'utérus est maintenant simple et précis. Le test HPV, réalisé par un automate, détecte la présence de virus HPV haut grade (ADN ou ARN) même dans de faibles échantillons. Un résultat positif ne signifie pas un cancer ou même l'apparition de verrues génitales pouvant générer un cancer, mais indique que des examens complémentaires doivent être réalisés. Actuellement le test HPV est mis en œuvre dans le programme de dépistage organisé quand un FCU (frottis cervico utérin) révèle des anomalies et comme test de suivi après prise en charge. Quoiqu'il en soit, il est prévu d'en faire, dès 2018, un test primaire du programme de dépistage organisé. »

« Il est généralement admis que les preuves médicales les plus fiables sont apportées par le Cochrane Systematic Review. En 2018, cet organisme a analysé les preuves médicales apportées par 40 études comparant le traditionnel FCU cytologique au plus récent test HPV. Les auteurs de ces études concluent que le test HPV est plus avantageux car un test négatif est plus sûr qu'une cytologie négative. Néanmoins, le test HPV induit des analyses complémentaires qui ne sont pas nécessaires. »

« Cette étude a clairement mis en évidence chacune des approches :

- Pour 1 000 femmes dépistées, environ 20 présenteront des symptômes de pré-cancer. Le test HPV identifie 18 femmes (mais en manque 2). Le FCU identifie 15 femmes (mais en manque 5). Les femmes qui ne sont pas identifiées pourraient développer un cancer du col de l'utérus.
- Pour 1 000 femmes dépistées, 980 femmes ne présenteront aucun symptôme de pré-cancer. Le test HPV identifiera correctement 881 femmes (mais 99 femmes présenteront un résultat positif – soit un faux positif). Le FCU identifiera correctement 885 femmes (mais 95 se verront annoncer des lésions qu'elles n'ont pas). Les faux positifs peuvent générer un examen du col de l'utérus ou une chirurgie superflue. »

L'Irlande où la population est 14 fois inférieure à celle de la France provisionne un fond d'indemnisation de près de 500 millions d'euros.

Liens sur l'affaire Vicky Phelan :

<https://www.her.ie/news/vicky-phelan-changed-ireland-inside-story-fight-justice-410927>

<https://www.irishtimes.com/news/health/varadkar-defends-harris-after-o-brien-calls-him-a-frightened-little-boy-1.3686667>

<https://www.nouvelles-du-monde.com/lavocat-de-vicky-phelan-fait-pression-sur-le-ministre-de-la-sante-pour-quil-publie-un-memo-sur-le-scandale-du-cancer-du-col-de-luterus/>

<https://www.independent.ie/irish-news/health/vicky-phelans-solicitor-puts-pressure-on-health-minister-to-show-memo-on-cervical-cancer-scandal-36862315.html>

<https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/four-smear-tests-came-back-normal-yet-julie-o-reilly-died-1.3691078>

<https://www.irishmirror.ie/news/irish-news/health-news/emma-mhic-mhathuna-cervicalcheck-scandal-13385830>

<https://www.independent.ie/irish-news/emma-mhic-mhathuna-passes-away-aged-37-37392791.html>

<https://extra.ie/2018/10/08/news/irish-news/funeral-details-for-cervicalcancer-victim-emma-mhic-mhathuna-announced>

<https://www.cervicalcheck.ie/frequently-asked-questions/hpv-testing.3862.html>

<https://www.independent.ie/irish-news/cervicalcheck-forced-to-use-overseas-labs-for-hpv-test-37268919.html>

Témoignage – Mr. Rodolphe Cochet



Rodolphe Cochet
7 rue Nicolas Houel
75005 Paris
Tél. : 0662442412
rodolphe.cochet@bbox.fr

Je reste traumatisé, 3 ans après...

Mymy est partie sans apaisement à 20h55 le 5 août 2016 à 48 ans après 18 mois de cauchemar et de faux espoirs induits par une médecine impuissante et une science empirique.

La mort dans de telles conditions (*exentération pelvienne élargie, occlusion intestinale, pré-agonie et agonie indescriptibles*) est **barbare** et **inhumaine**. Malgré une thérapie administrée par l'un plus grands spécialistes des troubles post-traumatiques, je reste traumatisé pour le restant de mes jours.

Des protocoles de diagnostic et de soin obsolètes et non ciblés

Les protocoles de consultation et de suivi des gynécologues apparaissent a posteriori totalement obsolètes, sans parler des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en cancérologie qui condamnent d'emblée les patients à une thérapie non ciblée (protocoles standard), vouée à l'**échec**. Aussi, nombre de gynécologues ne sont pas conscients des risques induits par leur approche préventive inefficace tout particulièrement en oncologie. Lors du diagnostic d'un frottis ASC-US par exemple, ils ne prennent pas le soin d'ordonner une recherche systématique HPV ni une radiographie. Certains refusent (un scandale) de faire une recherche de papillomavirus de principe ou à titre préventif (*alors que 100% des cancers du col sont induits par le HPV16*) ce, bien que la patiente le réclame, arguant que le frottis est 'normal' et que cette analyse pourrait ne pas être prise en charge par la sécurité sociale. Ces échecs diagnostiques et thérapeutiques détruisent non seulement des vies mais aussi des familles entières d'autant plus lorsque les souffrances endurées par les patients dans une telle configuration dépassent l'entendement, alors même que l'on sait que 100% des cancers du col de l'utérus diagnostiqués à temps pourraient être éradiqués.

Je suis indigné

Même si je sais bien que la plupart des professionnels de santé (*essentiellement les services de chirurgie gynécologique d'Oncopole Toulouse dirigés par le Docteur Gwenaël Ferron, assisté d'infirmières et d'aides-soignantes admirables*) ont pris en charge Mymy de manière remarquable en phase 'curative' et palliative jusqu'à sa terrible **pré-agonie** puis **agonie**, je considère que nous aurions dû, moi-même et Mymy, nous voir proposer une alternative thérapeutique dès le début du traitement en avril 2015. Par ailleurs, je suis révolté d'avoir dû 'remuer la terre entière' et convoquer moi-même durant 18 mois d'espoirs indéfiniment contrariés des **dizaines d'éminents cancérologues** dans le monde entier (Europe, Etats-Unis, Japon) de l'annonce du diagnostic jusqu'à la prise en charge palliative et de réaliser, par exemple, que la meilleure unité de soins (chirurgie de recours : exentération pelvienne) se trouvait à Toulouse et pas à Paris, notre lieu de vie ou bien d'oser imaginer avec torpeur que ses conditions d'agonie auraient pu être bien plus terribles dans une autre unité de soins. Je suis indigné et **scandalisé** de la manière dont Mymy a été reçue dans certains éminents services de cancérologie à Paris. Je me suis préparé au **pire** (*j'ai aussi vu ce que l'on m'avait défendu de voir*), étape par étape (chacune plus impensable que l'autre), mais moi et Mymy (*que je sais avoir protégée de l'image d'une mort proche et atroce, mon unique consolation*) avons

finalement vécu l'indicible et l'innommable. J'attends encore de me réveiller et réaliser que tout cela n'était finalement qu'un **cauchemar**... Je n'ai qu'un seul espoir : que le cancer du col de l'utérus soit éradiqué, car c'est possible et surtout que plus aucune femme ni aucune famille ne soient jamais contraintes de (re)vivre l'enfer de Rodolphe & Myriam.

**Monsieur le professeur Jérôme
Salomon**
Directeur général de la santé
Ministère des Solidarités et de la Santé
14, avenue Duquesne
75350 Paris SP 07

Paris, le 25 septembre 2018

Objet : HPV

Copie : Madame Agnès BUZYN, ministre des Solidarités et de la Santé
Monsieur Norbert IFRAH, Institut National du Cancer

Monsieur le Directeur général de la santé,

Dans un courrier à votre prédécesseur, le Professeur Benoit Vallet, en date du 2 novembre 2016 suivi d'une rencontre avec les représentants du SDB, nous attirions son attention sur les risques certains de perte de chance pour les patientes qui seront suivies dans le cadre d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (DOCCU) tel que préconisé par l'INCA où le test primaire choisi serait le frottis cervico-utérin (FCU) au détriment du test moléculaire de recherche des papillomavirus oncogènes (HPV).

Plusieurs éléments nouveaux sont intervenus depuis :

- Saisine de la HAS par vos services en début 2017 pour, entre autres : « *Une évaluation de la place du test HPV (incluant les auto-prélèvements) dans la stratégie de dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus* ».
- Publication de l'arrêté du 4 mai 2018 instituant le FCU comme test de dépistage primaire dans le cadre du DOCCU à venir.

Au moment de notre courrier fin 2016, TOUS les éléments scientifiques et médicaux étaient déjà en faveur du choix du test HPV comme test primaire du DOCCU [Ronco (2013), Dillner (2008), Elfström (2014) Gage (2014) Dijkstra (2014) Dillner (2016)]. De même l'étude médico-économique de l'Inca considérait l'HPV comme « la frontière d'efficience ». Mais la publication récente, en juillet 2018, dans le Journal of American Medical Association, de l'étude FOCAL (Olgivie et al.) permet maintenant de mettre des chiffres sur le coût humain du choix catastrophique du FCU en dépistage primaire : sur 19 000 femmes canadiennes réparties dans un groupe FCU et un groupe HPV, **le risque de développer une lésion cervicale de type CIN3 et 3+ est de 2,3 pour mille dans le groupe HPV contre 5,5 pour mille dans le groupe FCU après 48 mois de suivi.**

HPV en test primaire par rapport au FCU permet de détecter en plus 3,2 femmes CIN3+ pour 1000 tests, soit 3200 par million de dépistages. Si l'on admet que 15 millions de femmes seront dépistées et que, selon les propres dires de l'INCA, le test basculera sur HPV dans les 4 à 5 ans, c'est donc une estimation **de 192 000 femmes qui, statistiquement, seront exposées à une perte de chance due à des lésions avancées de type CIN3 et 3+** qui auraient pu être évitées avec le choix du test HPV ! En dehors de toute considération éthique, la justification médico-économique reposant sur le « seuil d'efficacité communément admis au plan international : un rapport différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur à 30 000 euros à 40 000 euros/QALY » pour paraphraser le langage utilisé dans le rapport médico-économique de l'INCA, pèse peu au regard de ces chiffres.

D'un côté la saisine de la HAS dénote une prise de conscience de la problématique par la DGS, de l'autre la publication de l'arrêté du 4 mai et le travail de l'INCA indiquent que rien ne fait dévier la machine de ses rails.

Les arguments invoqués par les promoteurs du choix du FCU en test primaire sont parfaitement résumés dans la revue publique Actu Path du Syndicat National des Pathologistes Français qui énonce que : « *Concernant le dépistage du cancer du col, l'INCA ne part pas de zéro, bien au contraire. Le cahier des charges est défini au niveau européen, des questions comme « dans un système idéal, le test HPV est-il plus performant que le FCU en dépistage primaire ? » sont scientifiquement tranchées : le test HPV est plus performant.* ». Mais, « *Le choix de telle ou telle méthode de dépistage repose sur un ensemble de paramètres médico-économiques et sociétaux. Deux pays, de richesse comparable, peuvent être amenés à choisir pour la même pathologie des tests différents, en fonction par exemple de l'organisation de leur système de santé. Il est plus facile d'adapter le test que le système.* » ... « *dans cette logique, il est indispensable que nous (les ACP ndlr) nous saisissions tous du test HPV et que nous arrêtons de le sous-traiter à d'autres spécialités. Nous aurons ainsi toute la légitimité nécessaire à assumer un dépistage par HPV primaire lorsque la phase de mise en place de l'organisation du dépistage sera terminée (5 à 10 ans)... ».... « *Le non-respect du cahier des charges (FCU INCA ndlr) amènerait vraisemblablement, dans un court délai, les autorités à opter pour un dépistage par test HPV primaire en comptant sur la collaboration des « gros » laboratoires de biologie. Cette situation ne serait pas optimale pendant quelques années, compte tenu de l'absence actuelle de « structuration » de ce dépistage au niveau des acteurs, mais serait, à terme, meilleur qu'un dépistage « mal » organisé par FCU.* »*

Bien sûr, le SDB n'est absolument pas convaincu par cette argumentation qui expose des centaines de milliers de femmes aux conséquences du traitement d'une lésion du col de CIN3+, tout cela pour ne pas déstabiliser le circuit actuel de dépistage qui, s'il n'était pas déjà notoirement insuffisant en terme qualitatif et quantitatif n'aurait pas besoin d'une profonde réforme.

Dans un contexte où les politiques de santé sont scrutées de près par la société civile, il va clairement apparaître que le choix du FCU en test primaire du DOCCU annoncé en mai 2018 n'est guidé ni par l'intérêt des patientes, ni par les preuves scientifiques et médicales issues des travaux d'experts indépendants de tout conflit d'intérêt, et fait le contraire exact de tout ce qui est mis en place dans les autres pays où le DOCCU existe. Si à la fin de l'année la HAS privilégiait le test HPV au FCU en dépistage primaire, ce qui au regard de l'expérience et de la littérature scientifique semble inévitable, le DOCCU actuel pourrait difficilement faire l'économie d'une évolution immédiate vers la recherche des virus HPV oncogènes en dépistage primaire.

Le SDB tenait à vous alerter et se tient à votre disposition pour faire évoluer dans les meilleurs délais le DOCCU actuel vers la solution évitant à près de 200.000 femmes des lésions avancées de type CIN3 et 3+.

Nous vous prions de croire, monsieur le directeur général, en l'assurance de notre très haute considération.



François Blanchecotte
président du Syndicat des Biologistes

* https://www.smpf.info/wp-content/uploads/2016/12/Actu-Path_300916.pdf



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Sous-direction de la santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau des maladies chroniques non transmissibles
Emmanuelle SALINES
☎ : 01 40 56 44 39
emmanuelle.salines@sante.gouv.fr
N° D-18-026618

Paris, le 24 OCT. 2018

Monsieur le Président,

J'ai bien reçu votre courrier du 25 septembre dans lequel vous me faites part de votre préoccupation quant aux modalités du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Vous préconisez de remplacer le frottis cervico-utérin (FCU) par un test de détection du papillomavirus (HPV).

Vous aviez rencontré le Professeur Benoit Vallet les 2 mars et 17 octobre 2017 et aviez pu échanger avec lui à ce sujet.

Depuis ces deux rencontres, le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, première action du plan cancer 2014-2019, a été généralisé par un arrêté du ministère de la santé en date du 4 mai 2018.

En préparation de cet arrêté, des travaux avaient été menés depuis plusieurs années sous l'égide de l'INCa et notamment une étude médico-économique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus publiée par l'INCa en 2016.

Cette étude médico-économique reconnaissait les performances supérieures du test HPV dans un programme de dépistage organisé sous la condition que le test soit réalisé à partir de l'âge de 35 ans, à intervalles de 5 ans et non 3 ans comme pour le frottis cervico-utérin auquel les professionnels sont habitués. Comme vous le savez, si le test HPV est réalisé trop souvent, il y a un risque de sur-diagnostic et donc de sur-traitement des femmes, surtout les plus jeunes, avec des conséquences sur la fertilité. De plus, les femmes de 25 à 35 ans n'y étant pas éligibles, la généralisation du test HPV nécessiterait de maintenir un double parcours FCU et HPV.

François Blanchecotte
Président du Syndicat des Biologistes
11 rue de Fleurus
75006 Paris

Copie
Pr. Norbert Ifrah
Président
Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne Billancourt Cedex

Se basant sur cette étude, les préconisations de l'INCa pour le programme de dépistage organisé étaient donc de débiter sans attendre avec un dépistage par FCU avec la perspective de passage au test HPV dès que les conditions seraient réunies, dans une échéance qualifiée de «moyen terme».

En effet, des travaux restaient à mener avant de pouvoir utiliser le HPV dans le cadre d'un programme organisé national :

- une actualisation par la HAS de la place du HPV en prévention primaire (les précédentes recommandations datant de 2004) ainsi que sur la place du marquage P16KI67. Sur saisine de la DGS, ces travaux inscrits au programme de travail 2018 de la HAS sont en cours ;

- des recommandations de bonne pratique clinique à diffuser auprès des professionnels, médecins et sages-femmes, pour tenir compte des risques évoqués ci-dessus, à produire par l'INCa ;

- une actualisation des recommandations sur la conduite à tenir après un dépistage positif à produire par l'INCa ;

- le choix du test à retenir dans le programme ;

- et enfin la négociation tarifaire sur le test retenu.

Ces conditions n'étant pas encore réunies en 2017, il a été jugé préférable de débiter le programme avec le FCU dès 2018 de façon à ne pas faire perdre de chance aux femmes qui n'y ont pas accès actuellement, particulièrement les femmes de conditions socio-économiques défavorisées qui réalisent moins souvent ce test. Il est en effet avéré que la principale cause de mortalité par cancer du col de l'utérus est la non-réalisation de dépistage quel qu'il soit.

Pour ce qui est des autres pays, les Pays-Bas viennent de débiter un programme de dépistage par test HPV. Il faut cependant préciser que la situation de ce pays est plus favorable puisqu'il existait déjà un programme de dépistage organisé par FCU, que la population est plus réduite et par ailleurs le passage au test HPV a nécessité 5 années de travaux dans ce pays. Le Royaume-Uni va commencer. L'Italie l'utilise sur une base régionale. En Allemagne et aux USA, le dépistage est fait par les deux tests. Les autres pays utilisent le FCU.

Je vous confirme donc que la perspective du passage au test HPV est bien inscrite dans l'évolution prochaine de ce programme en France lorsque l'assurance d'offrir à toutes les femmes un programme de qualité sera établie.

Sur la base des recommandations de la HAS, les travaux techniques préparatoires à la modification du programme vont se dérouler, sous l'égide de l'INCa en associant, comme pour les travaux précédents, tous les acteurs, dont les biologistes, dans une co-construction.

Ce sujet fait bien entendu l'objet d'un suivi en comité stratégique des dépistages des cancers que je préside.

Je vous remercie de votre implication dans cet enjeu important en santé publique et vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON



**Madame, Monsieur le Député
Madame ; Monsieur le Sénateur**

Paris, le 21 novembre 2018

Objet : *À propos des risques de perte de chance pour 192 000 femmes en matière de dépistage du cancer du col de l'utérus.*

Madame, Monsieur,

Depuis deux ans, le SDB alerte, au nom de tous les biologistes médicaux, le ministère de la Santé sur les risques de perte de chance pour de nombreuses femmes. Ceux-ci sont liés aux choix qui ont été faits dans la cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus tel qu'il est préconisé par l'Institut national du cancer (INCa).

La DGS a répondu à une nouvelle lettre envoyée, en septembre, par le SDB et vient de botter en touche une nouvelle fois, repoussant à plus tard l'adoption du test HPV, bien plus performant, en remplacement du frottis cervico-utérin (FCU) dont les limites sont désormais bien connues.

Nous estimons cette attitude regrettable. Si les biologistes médicaux se font lanceurs d'alerte, ce n'est pas pour des raisons corporatistes, mais bien dans l'intérêt de toutes les femmes exposées à un risque de perte de chance avec la technique actuelle (estimé à près de 192 000 personnes).

Nous vous prions d'en trouver ci-dessous l'explication.

Les démarches entreprises par le SDB auprès du ministère de la Santé

Dans un courrier du 25 septembre dernier, le Président du SDB, François Blanchecotte a sollicité le Directeur général de Santé en ces termes :

*« Dans un courrier à votre prédécesseur, le Professeur Benoit Vallet, en date du 2 novembre 2016, suivi d'une rencontre avec les représentants du SDB, nous attirions son attention sur **les risques certains de perte de chance pour les patientes qui seront suivies dans le cadre d'un Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (DOCCU) tel que préconisé par l'INCa où le test primaire choisi serait le Frottis cervico-utérin (FCU) au détriment du test moléculaire de recherche des papillomavirus oncogènes (HPV).** »*

De nouvelles études excluent tout doute sur la pertinence du test HPV

Or, comme le précise le SDB dans son courrier, *« fin 2016, TOUS les éléments scientifiques et médicaux étaient déjà en faveur du choix du test HPV comme test primaire du DOCCU [Ronco (2013), Dillner (2008), Elfström (2014) Gage (2014) Dijkstra (2014) Dillner (2016)]. De même, l'étude médico-économique de l'INCa considérait l'HPV comme « la frontière d'efficience ». Mais la*

publication récente, en juillet 2018, dans le *Journal of American Medical Association*, de l'étude FOCAL (Olgivie et al.) permet à présent de mettre des chiffres sur le coût humain du choix catastrophique du FCU comme procédé de dépistage primaire : **sur 19 000 femmes canadiennes réparties dans un groupe FCU et un groupe HPV, le risque de développer une lésion cervicale de type CIN3 et 3+ est de 2,3 pour mille dans le groupe HPV contre 5,5 pour mille dans le groupe FCU après 48 mois de suivi.** »

Une estimation de perte de chance pour 192 000 femmes sur cinq ans

Comme le souligne le SDB, « *HPV en test primaire par rapport au FCU permet de détecter en plus 3,2 femmes CIN3+ pour 1 000 tests, soit 3 200 par million de dépistages. Si l'on admet que 15 millions de femmes seront dépistées et que, selon les propres dires de l'INCa, le test basculera sur HPV dans les 4 à 5 ans, c'est donc une estimation de 192 000 femmes qui, statistiquement, seront exposées à une perte de chance due à des lésions avancées de type CIN3 et 3+ qui auraient pu être évitées avec le choix du test HPV !* »

Pas de remplacement accéléré de l'FCU par le HPV envisagé par la DGS

Dans son courrier de réponse en date du 24 octobre 2018, la DGS assure que « *sur la base des recommandations de la HAS, les travaux techniques préparatoires à la modification du programme vont se dérouler, sous l'égide de l'INCa, en associant, comme pour les travaux précédents, tous les acteurs* ».

Mais, de fait, la DGS s'en remet à la position officielle et ne souhaite visiblement pas accélérer les changements nécessaires. Pourtant, dans son courrier, la DGS ne conteste ni ne réfute les chiffres que nous avançons sur le coût humain d'une remise à « *plus tard* » du test HPV et le fait que son adoption soit l'objectif.

Madame, Monsieur, au vu du nombre de femmes estimé en perte de chance, il y a pourtant urgence. Devant les blocages incompréhensibles, le SDB souhaite vous alerter sur le fait qu'il n'est plus temps de tergiverser : passons au test HPV sans attendre, aucun obstacle scientifique ou organisationnel ne s'y opposant. Il est de la responsabilité des personnes décisionnaires de réagir vite pour éviter de nombreux drames. On ne pourra pas dire, dans quelques années, « on ne savait pas ».

Nous vous remercions de l'attention et des éventuelles questions à la ministre de la Santé que vous pourriez poser. Nous restons à votre disposition pour vous apporter tout éclairage complémentaire.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments distingués.



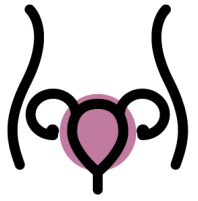
François Blanchecotte
Président du Syndicat des Biologistes

En pièce jointe : Le courrier du SDB du 25 septembre 2018 et la réponse du Directeur général de la Santé du 24 octobre 2018.



Introduire le test HPV Maintenant

en dépistage primaire dans le plan national de dépistage organisé
du cancer du col de l'utérus



Le cancer du col de l'utérus (CCU)

Chiffres clés

- ⌘ 3 000 cas de CCU par an
- ⌘ 1 000 décès par an
- ⌘ 40 ans : pic d'incidence
- ⌘ 51 ans : âge médian du diagnostic
- ⌘ 30 % des femmes ayant un cancer ont eu un suivi FCU normal

Une origine virale

- ❖ Virus en cause : le papillomavirus humain à haut facteur oncogène : HPV-HR
- ❖ 90 % des femmes éliminent le virus en 3 ou 4 ans
- ❖ Si infection virale persistante :
 - ❖ + 5 ans : apparition de lésions pré-cancéreuses
 - ❖ + 10 à + 25 ans : développement d'un cancer invasif
- ❖ Symptômes peu spécifiques et tardifs

Un cancer que l'on sait prévenir

- ❖ Par la prévention vaccinale
- ❖ Par le dépistage
 - ❖ 2003 : le Conseil de l'UE recommande les DO
 - ❖ HAS : recommande à toutes les femmes de 25 à 65 ans

La présence du virus HPV-HR est nécessaire au développement du cancer mais n'est pas suffisante.

Le virus disparaît après 3 - 4 années de présence chez 90 % femmes.



Quelles techniques de dépistage ?

Le frottis cervico-utérin (FCU)

- ⌘ Objective un cancer ou un pré-cancer
- ⌘ Analyse au microscope d'un étalement de cellules du col de l'utérus obtenues par FCU.
- ⌘ Affirme ou non la présence d'anomalies cellulaires de haut ou bas grade (ASCUS)

Le test HPV

- ❖ Objective **un risque** de cancer
- ❖ Recherche biochimique par amplification moléculaire de la présence de virus HPV oncogène dans les cellules du col
- ❖ Affirme la présence ou l'absence d'un Papillomavirus oncogène responsable d'anomalies cellulaires (CIN) puis cancer

Complémentarité des deux tests

- ❖ Si anomalie cellulaire : entrée des cellules du col dans un processus de cancérisation
- ❖ Test spécifique : objective les patientes à risque entrant dans un processus de cancérisation
- ❖ Valeur prédictive positive élevée
- ❖ **Environ 30 % de faux négatifs (i.e. femmes ayant un pré-cancer ou un cancer non révélé par le FCU)**
- ❖ Si présence du HPV : suivi de l'évolution nécessaire pour intervention précoce
- ❖ Valeur prédictive négative très élevée (95 %) i.e. si absence du HPV : élimine à 95 % tout risque de CCU
- ❖ **Test sensible qui détecte toutes les patientes à risque (corrige les 30 % de faux négatifs du FCU)**



Le FCU en France vs consensus scientifique international

Le plan de dépistage organisé (DO) Français

- **Arrêté du 4 mai 2018 : Choix du FCU seul tous les 3 ans en dépistage primaire**

Le consensus : HPV en dépistage primaire puis FCU en triage

- ⌘ Supériorité du test HPV en dépistage primaire : preuve largement établie par des études internationales :
 - ⌘ Ronco (2013)
 - ⌘ Dillner (2008), Elfström (2014) Gage (2014) Dijkstra (2014) Dillner (2016)
 - ⌘ Etude HPV Focal (Olgivie et al., 2018)
- ⌘ Recommandation de la commission européenne de 2015

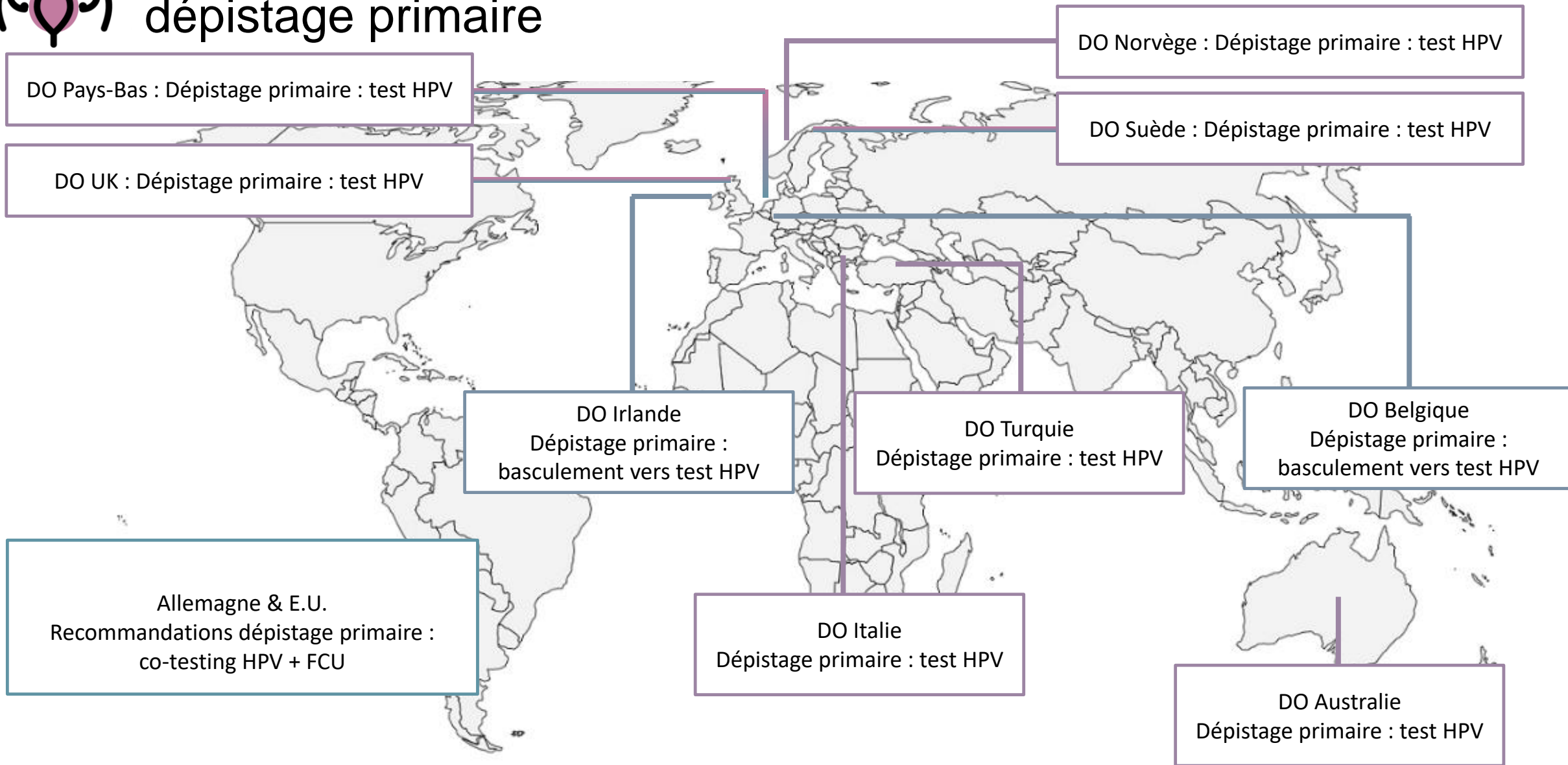
Chiffrage du coût humain du choix du FCU en lieu et place du test HPV (HPV FOCAL)

- ⌘ Publication dans le *Journal of American Medical Association*
- ⌘ 19 000 femmes canadiennes - 48 mois de suivi
- ⌘ Evaluation du risque de développer une lésion cervicale de type CIN3 et 3+ ; 2 groupes, des résultats clairs :
 - ⌘ Groupe FCU : 5,5 ‰
 - ⌘ Groupe HPV : 2,3 ‰
- **HPV détecte 3,2 femmes en plus pour 1 000 tests**
- ⌘ Estimation pour la France :
 - ⌘ sur 17 millions de dépistage à effectuer (femmes de 25 à 65 ans)
 - ⌘ Si introduction HPV dans le DO à l'horizon 2023

- **109 000 françaises exposées à une perte de chance en 6 ans du fait du choix du FCU**



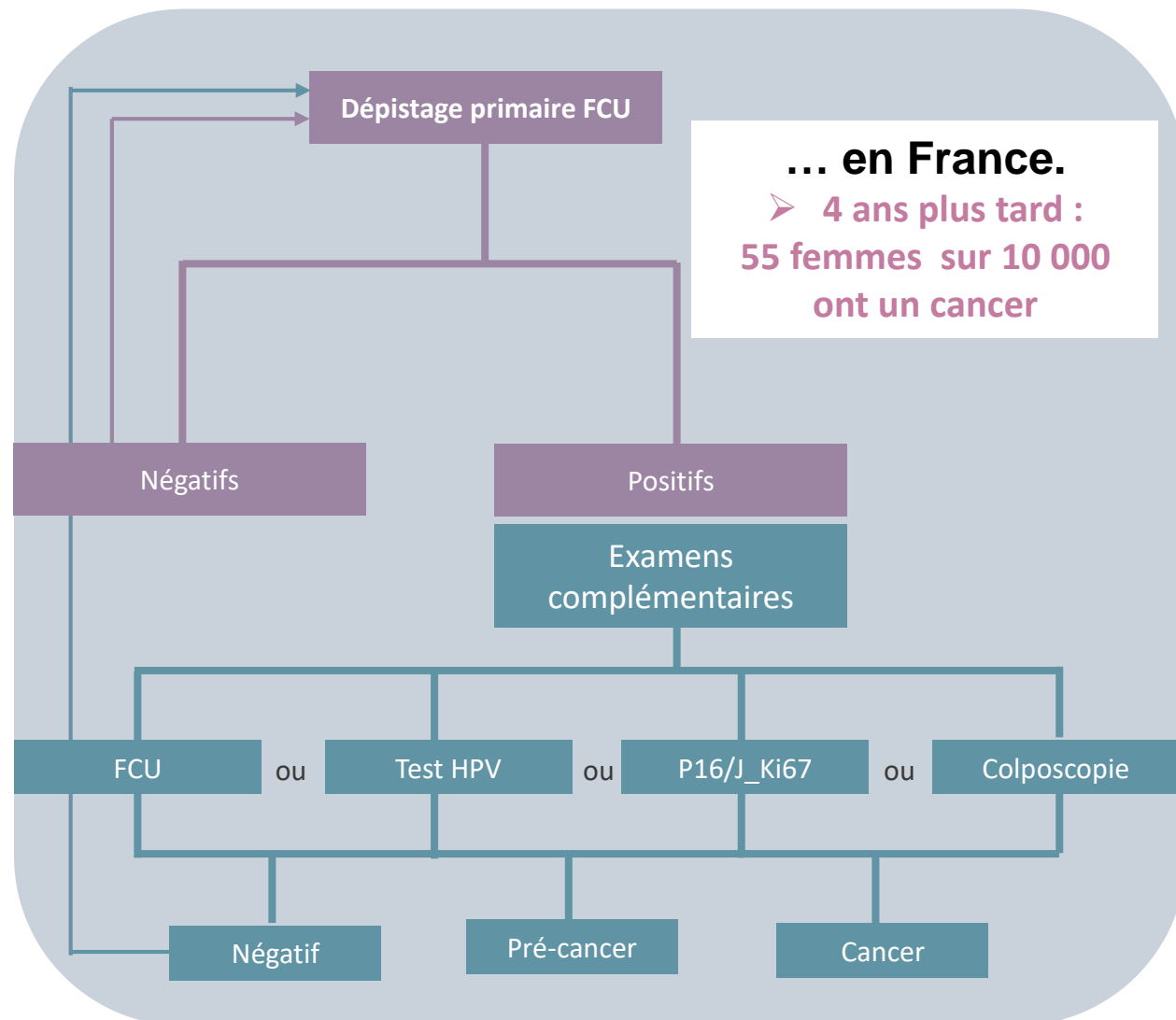
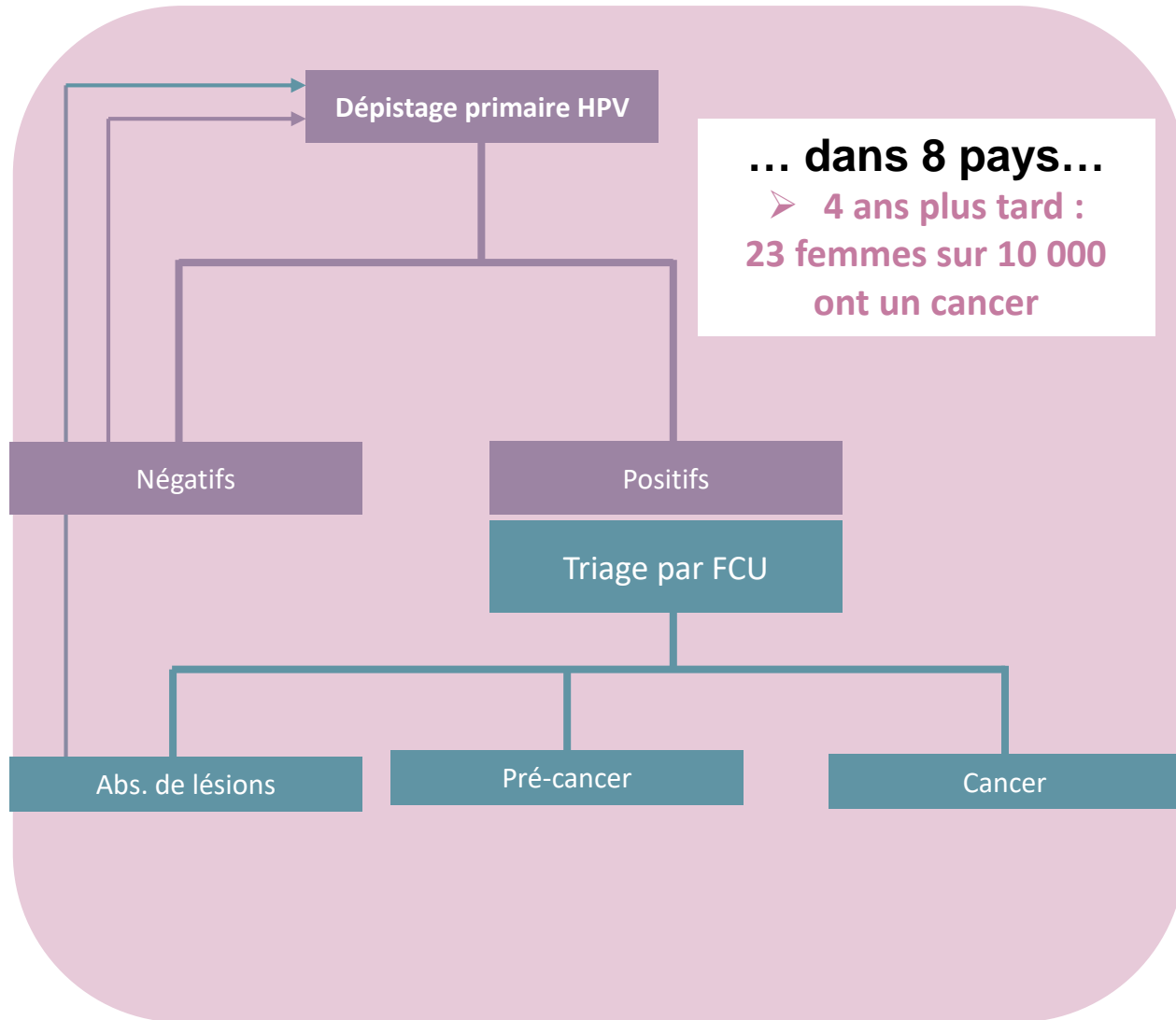
France : seul pays au monde au DO sans test HPV en dépistage primaire





Comparaison des résultats pour le DO choisi ...

Estimations basées sur les résultats de Olgivi et al., 3.07.2018 – population de femmes de 25 à 65 ans





En France : questions sanitaires & réponses organisationnelles

Des questions sanitaires...

- ⌘ **Courriers** du Syndicat des biologistes (SDB) **au Directeur Général de la Santé** : le 2.11.2016 , le 25.09.2018
- ⌘ **Interventions** du SDB **au sein du comité technique et de prospective sur le dépistage (CTPP) du CCU**, dont notamment le 25.04.2017

... et des réponses organisationnelles

- ⌘ **CTPP du CCU du 25.04.2017** : « la meilleure stratégie [est] le dépistage primaire par le test HPV ». Mais des recommandations, actualisations, négociations, cahiers des charges sont en attente.
- ⌘ **Courrier du DGS** au SDB le 25.09.2018 :
 - ⌘ **l'étude médico économique de l'INCA reconnaît les performances supérieures du test HPV sous la condition que le test soit réalisé à partir de 35 ans, à intervalle de 5 ans et non de 3 « comme pour le FCU auquel les professionnels sont habitués »**
 - ⌘ « Les préconisations de l'INCA [...] étaient donc de débiter sans attendre avec un dépistage par FCU avec la perspective de passage au test HPV dès que les conditions seraient réunies, dans une échéance qualifiée de « moyen terme » ».
- ⌘ Syndicat des médecins pathologistes français : « **Le test HPV est plus performant. [Le] cahier des charges européen a été « francisé » en 2012** par la HAS. Les critères de qualité nécessaires au statut organisé de ce dépistage [...] ont été travaillés en partenariat avec l'INCa pour définir, pour notre profession [comment] respecter ce cahier des charges. **[Son] non-respect amènerait vraisemblablement, dans un court délai, les autorités à opter pour un dépistage par test HPV primaire. [...] Cette situation** ne serait pas optimale quelques années [...] mais **serait, à terme, meilleure qu'un dépistage mal organisé par FCU.** » Revue Actu Path, 30.09.2016



Le cas irlandais doit nous interpeler

Un DO depuis 2008 fondé sur le FCU

- ⌘ Irlande : 4,6 millions d'habitants
- ⌘ 3 millions de dépistages
- ⌘ 50 000 cas de cancers et pré-cancers dépistés
- ⌘ 3 000 cancers diagnostiqués

L'affaire Vicky Phelan

- ⌘ 2011 : FCU négatif
- ⌘ 2014 : dépistage d'un CCU - traitement chimio et radiothérapie
- ⌘ 2017 : cancer phase terminale
- **Le FCU de 2011 était un faux négatif**
- **Indemnisation de 2,5 M €**

Les suites du cas Phelan : d'une marge d'erreur connue...

- ⌘ 1 482 prélèvements des 3 000 patientes ayant déclaré un cancer ont été ré-analysés
- **208 faux négatifs sur ces 1 482 prélèvements, soit 14 % de faux négatifs sur les seuls cancers avérés**

... à un scandale sanitaire

- ⌘ Sur les 208 patientes ayant été victimes d'un faux négatif, 17 sont déjà mortes sous les caméras
- ⌘ Démission du Directeur du HSE
- ⌘ Excuses publiques du Premier Ministre
- ⌘ Provision d'un fond d'indemnisation de 500 M€
- ⌘ Une commission d'enquête a émis 50 recommandations dont :
« l'introduction du test HPV en dépistage primaire »



Le FCU introduit au DO français malgré les recommandations de 2015

Lors du lancement du DO irlandais, les études ne validaient pas la supériorité du test HPV

- ⌘ Première étude en faveur du test HPV par rapport au FCU : Dillner (2008)
- ⌘ Confirmation par six études entre 2013 et 2018 :
 - ⌘ Ronco (2013)
 - ⌘ Elfström (2014) Gage (2014) Dijkstra (2014)
 - ⌘ Dillner (2016)
 - ⌘ Etude HPV Focal (Olgivie et al., 2018)

➤ **En 2019, la supériorité du test HPV sur le FCU est connue**

Les cahiers des charges européens

- ⌘ 2008 : cahier des charges (CDC) UE pour DO CCU 1^{ère} et 2^{nde} édition : recommande FCU
- ⌘ 2015 : suppléments à la 2^{nde} édition du DO CCU : recommande de se saisir du test HPV dont la supériorité est établie

Le DO français basé sur le CDC européen de 2008

- ⌘ 2014 : France décision formelle d'un DO
- ⌘ 2015 : mise en place du CTP CCU
- ⌘ 2016 : évaluation médico-économique de l'INCA
- ⌘ 2017 : HAS saisie pour actualiser les recommandations de 2004 et 2010
- ⌘ 2018 : le FCU comme mode de dépistage primaire retenu au DO CCU
- ⌘ 2019 : toujours en attente :
 - ⌘ L'actualisation des recommandations de 2004 et 2010 de la HAS
 - ⌘ Les recommandations de bonnes pratiques professionnelles de l'INCA
 - ⌘ La tarification du test HPV en dépistage primaire par la CNAM

Qu'attend la France ?

- ⌘ **La participation de 80 % des femmes au DO CCU avant de faire la transition du FCU vers le test HPV ?**
- ⌘ **Le test HPV serait dans l'immédiat limité aux auto-prélèvements des non participantes**




Des alertes grand public se mettent en place

Des professionnels de santé dans la presse nationale

- ⌘ Docteur Josph Monsonogo, gynécologue, Paris : Télématin, le 29.11.2017
- ⌘ Docteur Carine Davitian, gynécologue AP-HP : Allô Docteurs, le 30.11.2017
- ⌘ Docteur Hélène Pere, virologue, AP-HP : Allô Docteurs, le 30.11.2017
- ⌘ Tribune du Pr. Guy Valencien, Les Echos, Le cancer oublié qui tue les Femmes, le 17.01.2019

Les membres fondateurs du collectif HPV Maintenant !

- ⌘ Sylvie DESJOUX : victime. Malgré un frottis annuel, son cancer du col de l'utérus n'a été détecté qu'au stade tumoral.
- ⌘ Rodolphe COCHET : veuf. Les faux positifs des frottis de son épouse Myriam ont laissé un cancer du col de l'utérus de l'emporter en 2017
- ⌘ Docteur Carole POUPON : biologiste médical, AP-HP
- ⌘ Docteur Geneviève DAVIAUD, gynécologue, Haute-Garonne
- ⌘ Docteur Geneviève FERRET, Biologiste médical, Loire
- ⌘ Docteur Richard Fabre, biologiste médical, représentant du SDB au CTP CCU depuis 2015



Les délais de la transition du FCU vers HPV : 30 vies en jeu chaque jour

- ⌘ Le virus HPV peut être éradiqué d'ici 30 ans grâce à la vaccination et à un niveau élevé de dépistage organisé
- ⌘ Les femmes qui ne sont pas vaccinées actuellement doivent bénéficier des meilleures pratiques en termes de dépistage
- ⌘ Ne pas introduire le test HPV en lieu et place du FCU en dépistage primaire :
 - ⌘ Dans six ans, c'est faire perdre des chances à 109 000 femmes
 - ⌘ Dans 3 ans, c'est faire perdre des chances à 54 500 femmes
 - ⌘ Chaque jour, si 100 % des 17 millions de femmes appelées à se faire dépister le faisaient, 50 femmes par jour risqueraient de perdre des chances de ne pas développer un CCU

Actuellement, 60 % des femmes réalisent des frottis

Le FCU fait perdre des chances de ne pas développer un CCU à 30 d'entre elles chaque jour

C'est pourquoi, il faut introduire le test HPV en dépistage primaire maintenant !

Biographies des membres fondateurs du Collectif

Carole Poupon

Biologiste médical



Biologiste hospitalier spécialisée en Biochimie, présidente du Collège National de Biochimie des Hôpitaux et du Syndicat National des Biologistes des Hôpitaux, membre du Conseil d'Administration de la Société Française de Biologie Clinique. A eu l'occasion au cours de sa carrière de travailler en collaboration avec des oncologues et de participer à des groupes de travail scientifiques dont un en relation avec les marqueurs tumoraux sériques. Mais avant tout une femme !

Geneviève Daviaud

Gynécologue



Gynécologue médicale de terrain, Geneviève Daviaud exerce directement auprès des femmes dans une petite ville d'Occitanie. Tous les jours, dans son cabinet, se pose la question de l'HPV, que ce soit pour la vaccination des jeunes filles, le dépistage, le diagnostic et le suivi de ses patientes atteintes de lésions du col. Geneviève Daviaud a besoin du test HPV dans sa pratique quotidienne, et recommandations ou pas, elle ne conçoit pas de prescrire dans le cadre d'un dépistage organisé un test qu'elle a largement utilisé dans sa carrière, le frottis, mais qui ne correspond plus aujourd'hui aux critères de sensibilité nécessaire et expose ses patientes à une perte de chances.

Geneviève Ferret

Biologiste médical



Biologiste médicale, ancienne interne et assistante des hospices civils de Lyon, Geneviève Ferret est confrontée quotidiennement dans son exercice à des patients souffrant de pathologies diverses et en particulier cancéreuses. Elle s'investit dans la prévention du cancer du col de l'utérus dont la mortalité est bien trop élevée en France alors qu'il existe des moyens techniques à notre disposition efficaces et accessibles pour son dépistage précoce. Ce cancer est évitable. En tant que femme, mère de 3 filles et professionnelle de santé, membre du bureau national du syndicat des biologistes, elle milite pour une organisation optimale du dépistage du cancer en vue de le reléguer au rang de maladie rare en France.

Biographies des membres fondateurs du Collectif

Richard Fabre

Biologiste médical



Travaillant dans un laboratoire d'analyse de la région toulousaine, Richard Fabre est au quotidien en contact avec les femmes et leur santé. En tant que Président des biologistes médicaux d'Occitanie et administrateur au Syndicat des Biologistes, il partage régulièrement son expérience de professionnel de santé de terrain. Il s'engage dans le Collectif pour la cause des femmes au titre du devoir éthique de responsabilité des professionnels de santé quant à l'information de leurs patients.

Rodolphe Cochet

Consultant en Management de la Santé



Titulaire d'une maîtrise de Philosophie hellénistique et d'un DEA en Sciences du langage, Rodolphe Cochet s'est spécialisé dans le management et le Marketing tout particulièrement dans la branche de l'odontologie en 2000. Auteur des principes normatifs de management odontologique, ils ont été intégrés comme cours obligatoires et optionnels dans le cursus de formation initiale et continue de plusieurs UFR d'odontologie. Rodolphe Cochet témoigne de son vécu à travers sa compagne Myriam Blaise à laquelle une radiographie a révélé le 9 mars 2015 un cancer invasif du col de l'utérus. Myriam s'est éteinte le 5 août 2016. Traumatisé, révolté, indigné par ce cancer et les manquements tout au long du parcours de soin de Myriam Blaise, Rodolphe Cochet témoigne.