Rapport technologique

numéro 40 novembre 2003

Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col

Adresser toute demande de publications à :

OCCETS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : (613) 226-2553
Téléc. : (613) 226-5392
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du site
Web de l'OCCETS à :
http://www.ccohta.ca

Citer le présent document comme suit : Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. **Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col.** Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2003. Rapport technologique n° 40.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Dépôt légal – 2003
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-894978-36-6 (version imprimée)
ISBN : 1-894978-37-4 (version électronique)

POSTE-PUBLICATIONS CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé

Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col

Hussein Z. Noorani, M.Sc.[1]
Allan Brown, B.Sc., M.B.A., M.A.[1]
Becky Skidmore, M.B.S.I.[1]
Gavin C.E. Stuart, M.D.[2]

novembre 2003

[1] Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), Ottawa (Ontario) Canada
[2] Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique) Canada

Examinateurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examinateurs externes

Andrew Coldman, Ph.D.
Responsable, Population and Preventive Oncology
British Columbia Cancer Agency
Vancouver (Colombie-Britannique)

Terence J. Colgan, M.D., F.R.C.P.C., F.C.A.P., M.I.A.C.
Head of Gynaecological Pathology
Pathology and Laboratory Medicine
Hôpital Mount Sinai
Toronto (Ontario)

Eduardo L. Franco, M.P.H., D.S.P.
Professeur et directeur
Division de l'épidémiologie du cancer
Université McGill
Montréal (Québec)

C. Meg McLachlin, M.D.
Chef médical, Cytopathologie
London Health Sciences Centre
London (Ontario)

Brent W. Zanke, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C.
Thérapie systémique, chef provincial
Action Cancer Ontario
Toronto (Ontario)

Examinateurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

Kenneth Marshall, B.A., M.Sc., M.D., F.R.C.P.C., F.C.F.P.
Professeur de médecine familiale (retraité)
Université Western Ontario
London (Ontario)

David Persaud, M.Sc., M.H.S.A., Ph.D.
Professeur adjoint
School of Health Services Administration
Université Dalhousie
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non celle des membres de ses conseils ou des examinateurs.

Paternité de l'ouvrage

Tous les auteurs ont participé à la planification du projet.

Hussein Z. Noorani est agent de recherche à l'OCCETS. Il a examiné les écrits cliniques et économiques, rédigé les ébauches du résumé, de l'introduction, de l'examen clinique, de la discussion et des conclusions générales et révisé des ébauches manuscrites.

Allan Brown est économiste de la santé à l'OCCETS. Il a examiné les écrits cliniques et économiques, rédigé l'examen économique et révisé des ébauches manuscrites.

Becky Skidmore est spécialiste de l'information à l'OCCETS. Elle a conçu et mis en œuvre les stratégies de recherche documentaire, rédigé la section des méthodes et l'annexe connexe sur la recherche documentaire et vérifié et formaté les références.

Gavin C.E. Stuart est doyen de la Faculté de médecine de l'Université de la Colombie-Britannique. Il a participé à la rédaction de l'introduction et de la discussion générale, et il a révisé des ébauches manuscrites.

Conflits d'intérêts

Hussein Z. Noorani, Allan Brown, Becky Skidmore et Gavin C.E. Stuart n'ont pas signalé de conflits d'intérêts.

OCCETS

LE RAPPORT *EN BREF*

novembre 2003

Détection du papillomarivus et techniques fondées sur la cytologie liquide pour le dépistage du cancer du col

Appellation de la technologie

Tests pour la détection du papillomavirus
Cytologie liquide (CL)

Maladie/trouble

Le cancer du col est principalement causé par le papillomavirus (HPV) transmis sexuellement. Parmi les lésions précancéreuses de haut degré, de 75 à 95 % ont un résultat positif au test de détection d'une infection causée par le papillomavirus. Selon les estimations, en 2003, un cancer envahissant du col apparaîtra chez 1 400 Canadiennes, et 420 femmes mourront des suites de cette maladie évitable. Les lésions précancéreuses peuvent être détectées grâce à un dépistage et traitées avant qu'elles ne se développent en un cancer envahissant du col.

Description de la technologie

Dans la CL, qui est une variation de la cytologie conventionnelle, des cellules sont prélevées du col utérin et immédiatement préservées et étendues en une couche simple sur une lame de verre pour fins d'examen au microscope. L'objet de la fixation immédiate et de l'étalement uniforme des cellules est de réduire les erreurs d'échantillonnage. Dans les tests relatifs au papillomavirus, on détecte et on détermine le matériel génétique du virus, qui existe sous maintes souches.

Le sujet

Le test de Papanicolaou est la méthode de dépistage la plus courante que l'on utilise pour détecter des changements précancéreux dans les cellules du col. Plusieurs nouvelles technologies font l'objet d'évaluations afin de déterminer leur capacité de détecter le cancer du col et les phases de son précurseur. Les tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus peuvent offrir des avantages par rapport au test de PAP.

Objectifs de l'évaluation

- Évaluer l'exactitude diagnostique de la CL et du test de détection du papillomavirus dans la détection des lésions précancéreuses ou malignes du col de l'utérus.
- Évaluer le coût comparatif et le rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus.

Méthode

On a recensé les écrits publiés entre janvier 1997 et juillet 2003 dans le but de trouver des essais cliniques comparatifs qui portaient sur l'exactitude diagnostique des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus, de même que sur celle du test de PAP. Des estimations de la sensibilité et de la spécificité des tests étaient les résultats. Une recherche documentaire a permis de recenser des évaluations économiques ou des études des coûts portant sur les tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus. Les coûts moyens par patiente, les journées-personnes gagnées et le coût incrémental par année-personne gagnée par rapport aux mêmes éléments du test de PAP comptaient au nombre des résultats examinés.

Conclusions

- Pour les femmes qui courent un risque ordinaire d'être atteintes d'un cancer du col, mais pas pour les femmes à risque élevé, la CL est plus sensible que le test de PAP.
- La CL produit un taux moins élevé d'échantillons non utilisables de cellules du col utérin.
- Le test de détection du papillomavirus, pratiqué seul ou avec la cytologie, est plus sensible que le test de PAP, mais moins spécifique pour le dépistage primaire et le triage.
- La pratique d'un test fondé sur la CL aux trois ans ou à intervalles plus longs pourrait être aussi rentable que le dépistage faisant appel au test de PAP.
- Il faudra établir des modèles économiques fondés sur l'utilisation de la CL en contexte canadien avant qu'il ne soit possible de tirer des conclusions sur le rapport coût-efficacité du test de détection du papillomavirus.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible sur le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. **Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col.**

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)
600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

***L'OCCETS** est un organisme de recherche en santé, indépendant et sans but lucratif, financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.*

RÉSUMÉ

Le sujet

Le cancer du col, maladie en grande partie évitable, demeure le 12e cancer le plus courant chez les femmes au Canada. Selon les estimations, en 2003, un cancer envahissant du col apparaîtra chez 1 400 Canadiennes, et 420 femmes mourront des suites de la maladie. Le test de Papanicolaou (PAP) est la méthode employée le plus souvent pour dépister les changements précancéreux. On associe toutefois le test de PAP avec divers taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs. On a évalué plusieurs nouvelles technologies pour déterminer leur efficacité dans la détection du cancer du col et de ses précurseurs. Un test fait appel à la cytologie liquide (CL), qui vise à améliorer la qualité du test de PAP. Étant donnée que le papillomavirus est la principale cause du cancer du col, de nouvelles méthodes de détection de ce virus ont aussi été mises au point.

Objectifs

Le présent rapport vise à 1) évaluer l'exactitude diagnostique de la détection des lésions précancéreuses ou malignes du col de l'utérus au moyen de tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus, comparativement à celle du test de PAP; 2) évaluer le coût comparatif et le rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus.

Examen de l'exactitude diagnostique

Méthodes : En vue de mettre à jour un précédent examen de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), les écrits publiés entre janvier 1997 et juillet 2003 ont été recensés dans le cadre d'une recherche effectuée dans des bases de données au moyen de DIALOG® et d'autres systèmes de recherche bibliographique. Des rapports en version intégrale et des résumés d'essais cliniques comparatifs portant avant tout sur l'exactitude diagnostique de la CL ou des tests s'attachant à la détection du papillomavirus par rapport à celle du test de PAP ont été retenus. Des estimations de la sensibilité et de la spécificité des tests étaient les principaux résultats. Dans la comparaison opposant la CL et le test de PAP, la proportion de spécimens non satisfaisants ayant servi à l'évaluation était un résultat secondaire. La qualité des rapports était évaluée en fonction de la méthode de recrutement, du biais de vérification, de l'étalon de référence (examen histologique ou cytologique), du recours à une méthode d'évaluation des résultats en aveugle et du degré de financement de la recherche par l'industrie. Les estimations globales dans les essais cliniques ont été exprimées à titre de risques relatifs [RR; avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %].

Résultats : Ces essais cliniques ne prévoyaient pas la répartition aléatoire de participantes dans un groupe d'analyse des prélèvements cervicaux au moyen de l'un des nouveaux tests et du test de PAP. Treize essais cliniques satisfont aux critères de sélection s'attachant à la comparaison opposant la CL et le test de PAP (dans neuf pays; un essai clinique multicentrique avait recruté des participantes au Canada). Dix essais cliniques (77 %) reposent sur un plan d'échantillons fractionnés qui prévoit qu'une partie du prélèvement cervical est soumis à un test conventionnel et que l'autre est soumis à un test en cytologie liquide. Huit essais cliniques (61,5 %) sont financés en partie ou au complet par des fabricants de technologies de CL. Onze essais cliniques

(n=4 406 échantillons pour analyse) font partie d'une méta-analyse portant sur la sensibilité au seuil des lésions intra-épithéliales malpighiennes de faible degré de malignité. Les taux de sensibilité de la CL (plage de 53 % à 96 %) sont supérieurs à ceux du test de PAP (34,5 % à 94 %). Dans les populations ordinaires, la CL est une meilleure technologie de dépistage (RR, 1,17, IC à 95 %, 1,02; 1,35). Ce n'est toutefois pas le cas dans les populations à risque (RR, 1,07, IC à 95 %, 0,97; 1,18). Il n'y a pas de différence importante entre les taux de spécificité de la CL (45 % à 99,5 %) et ceux du test de PAP (17 % à 99,7 %; RR, 1,35, IC à 95 %, 0,82; 2,23).

Huit essais cliniques (n=131 407 échantillons) font état du taux de spécimens non satisfaisants ayant servi à l'évaluation. Le taux de spécimens non satisfaisants de la CL (0,1 % à 1 %) est inférieur à celui du test de PAP (0,1 % à 12 %; RR, 0,34, IC à 95 %, 0,20; 0,59).

Douze essais cliniques satisfont aux critères de sélection pour le volet sur le recours aux tests s'attachant à la détection du papillomavirus comme tests de dépistage primaire (dans 11 pays; un essai clinique canadien), neuf essais cliniques satisfont aux critères pour le triage des femmes présentant des anomalies cytologiques limites ou de faible malignité (dans six pays; deux essais cliniques canadiens) et deux essais cliniques internationaux satisfont aux critères de sélection pour la surveillance consécutive au traitement. En ce qui concerne les essais cliniques portant sur le dépistage primaire et le triage, les participantes avaient en moyenne 36 ans et l'étalon de référence était le résultat histologique de néoplasie intra-épithéliale de haut degré de malignité du col utérin. Dans la plupart des essais cliniques, utilisés seuls, les tests fondés sur la détection du papillomavirus étaient plus sensibles (plage de 68 % à 100 % pour le dépistage primaire; 66 % à 96 % pour le triage) que les tests de PAP (20 % à 89 %; 35 % à 93 %). D'autre part, la spécificité des tests fondés sur la détection du papillomavirus (16 % à 97 % pour le dépistage primaire; 35 % à 67 % pour le triage) était inférieure à celle du test de PAP (87 % à 99 %; 31 % à 92 %). Comparativement au test de PAP pratiqué seul, la détection du papillomavirus comme test d'appoint au test de PAP présente une meilleure sensibilité mais une moindre spécificité. On ne dispose pas de suffisamment de données probantes sur l'exactitude diagnostique des tests fondés sur la détection du papillomavirus appliqués comme moyens de surveillance.

Examen économique

Méthodes : Une recherche documentaire a permis de recenser des évaluations économiques ou des études sur les coûts ayant pour objet les tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus. On a résumé des données sur les caractéristiques des études, les coûts moyens par patiente, les journées-personnes obtenues et le coût incrémental par année-personne obtenue par rapport à l'utilisation du test de PAP.

Résultats : Treize études satisfaisaient aux critères de sélection. Ces études se sont déroulées dans sept pays développés ou en développement. Sept études portent sur la CL (six évaluations économiques et une étude sur les coûts) tandis que six études portent sur les tests s'attachant à la détection du papillomavirus (il s'agit d'évaluations économiques : quatre s'attachent au dépistage primaire et deux, au triage). Au chapitre de la CL, les résultats indiquent que le dépistage aux trois ans ou à intervalles plus longs pourrait être rentable, tandis que le dépistage pratiqué chaque année ou aux deux ans ne l'est peut-être pas. Au chapitre des tests s'attachant à la détection du papillomavirus, les résultats ne sont pas aussi clairs et nets. Des modèles des États-Unis indiquent que dans le dépistage primaire, les tests fondés sur la détection du papillomavirus pratiqués aux trois ans ou à intervalles plus longs sont plus rentables que le test

de PAP. Les données probantes tirées d'un modèle de triage en Australie indiquent que les tests s'attachant à la détection du papillomavirus effectués chez les femmes présentant des anomalies cytologiques de basse malignité sont plus dispendieux et moins efficaces que le test de PAP. La détermination du rapport coût-efficacité incrémental des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus peut poser des problèmes compte tenu de l'incertitude qui règne autour de certains paramètres clés, comme la sensibilité et la spécificité comparatives par rapport aux programmes actuels, qui sont fondés sur le dépistage au moyen du test de PAP.

Conclusions

Les données probantes indiquent que comparativement au test de PAP, la technique de CL réduit le nombre de résultats faussement négatifs dans les populations ordinaires, mais que ce n'est pas le cas dans les populations à risque. La CL réduit aussi la proportion de spécimens non satisfaisants par rapport au test de PAP. Les données probantes indiquent que les tests s'attachant à la détection du papillomavirus, pratiqués seuls ou avec des examens cytologiques, sont plus sensibles mais moins spécifiques que le test de PAP dans le dépistage primaire et le triage. Il est difficile d'interpréter les résultats, compte tenu de certains essais cliniques qui ne satisfont pas à plusieurs critères de validité, y compris la limite qui vient de ce que les participantes n'ont pas toutes fait l'objet du test de référence. Les données probantes d'ordre économique indiquent que la pratique d'un test fondé sur la CL aux trois ans ou à intervalles plus longs pourrait être rentable par rapport au dépistage faisant appel au test de PAP. Il faudra établir des modèles économiques fondés sur l'utilisation de la CL en contexte canadien avant qu'il ne soit possible de tirer des conclusions sur le rapport coût-efficacité du test s'attachant à la détection du papillomavirus.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ ..... **iv**

ABBRÉVIATIONS ..... **ix**

GLOSSAIRE ..... **x**

1 INTRODUCTION **1**
1.1 Contexte 1
1.1.1 Cancer du col 1
1.1.2 Le dépistage du cancer du col au Canada 1
1.2 Aperçu technologique 3
1.2.1 Test de Papanicolaou (PAP) 3
1.2.2 Nouvelles technologies 3
1.2.3 Cytologie liquide (CL) 4
1.2.4 Test de détection du papillomavirus 5
1.3 Mise à l'essai des tests 5
1.3.1 Plans d'étude 5
1.3.2 Le spectre de maladies dans la population étudiée 6
1.3.3 Étalon de référence 7
1.3.4 Seuils pour la déclaration de diagnostics positifs 7
1.3.5 Financement par l'industrie 8
1.3.6 Détection du papillomavirus 8

2 LE SUJET **10**

3 OBJECTIFS **10**

4 EXAMEN CLINIQUE : EXACTITUDE DIAGNOSTIQUE **11**
4.1 Méthodes 11
4.1.1 Stratégie de recherche documentaire 11
4.1.2 Critères de sélection et méthode 11
4.1.3 Stratégie d'extraction-abstraction des données 12
4.1.4 Stratégie pour l'évaluation de la qualité 12
4.1.5 Méthodes d'analyse des données 13
4.2 Résultats 13
4.2.1 La CL par rapport au test de PAP 13
4.2.2 Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP 23

5 EXAMEN DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES **32**
5.1 Méthodes 32
5.1.1 Stratégie de recherche documentaire 32
5.1.2 Critères de sélection 32
5.1.3 Méthode de sélection 33
5.1.4 Stratégie d'extraction/abstraction des données 33

5.1.5 Stratégie d'évaluation de la qualité des études 33
5.1.6 Méthodes d'analyse des données 33
5.2 Résultats 33
5.2.1 Quantité de rapports de recherche disponibles 33
5.2.2 Caractéristiques des études 36
5.2.3 Résultats 38
5.2.4 Financement et soutien 42
5.3 Résumé 42

6 DISCUSSION 44
6.1 Résumé des résultats 44
6.1.1 Examen clinique 44
6.1.2 Examen économique 46
6.2 Limites de l'étude 47
6.3 Incidence sur les services de santé 47
6.4 Lacunes 48

7 CONCLUSIONS 49

8 RÉFÉRENCES 50

Annexe 1 : Terminologie du dépistage du cancer du col 57
Annexe 2 : Dépistage du cancer du col – Stratégie de recherche 58
Annexe 3 : Formule d'inclusion et d'exclusion des études 66
Annexe 4 : Formule d'extraction et d'évaluation de la qualité des données pour l'examen clinique 68
Annexe 5 : Formule d'extraction des données pour l'examen économique 71
Annexe 6 : Rapports exclus 72
Annexe 7 : Essais cliniques portant sur l'exactitude diagnostique de la CL par rapport à celle du test de PAP 81
Annexe 8 : L'étude ALTS (étude du triage des ASCUS/LIBG) 86
Annexe 9 : Essais cliniques portant sur l'exactitude diagnostique du test de détection du papillomavirus par rapport à celle du test de PAP 87

ABBRÉVIATIONS

ASCUS	cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé
ASCUS+	cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé et lésions de haut grade
CIN	néoplasie cervicale intra-épithéliale
CL	cytologie liquide
É.-U.	États-Unis
FDA	Food and Drug Administration des États-Unis
HC-II	test de capture des hybrides-II
HPV	papillomavirus
IC	intervalle de confiance
LIBG	lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade
LIBG+	lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade et lésions de plus haut grade
LIHG	lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade
LIHG+	lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade et carcinome spino-cellulaire
MSAC	Medical Services Advisory Committee de l'Australie
NICE	National Institute for Clinical Excellence du Royaume-Uni
OCCETS	Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
QALY	année de vie pondérée par la qualité
RR	risque relatif
RPCCU	Réseau pour la prévention du cancer du col de l'utérus
R.-U.	Royaume-Uni

GLOSSAIRE*

Intervalle de confiance (IC) : La plage dans laquelle la valeur « réelle » de l'effet de l'intervention devrait se trouver suivant un degré de certitude en particulier. L'intervalle de confiance représente la probabilité de distribution des erreurs aléatoires, mais pas celle des erreurs systématiques (biais).

Modèle à effet constant : Il s'agit d'un modèle mathématique qui permet de mettre en commun les résultats découlant d'études. Ce modèle est fondé sur l'hypothèse voulant que l'effet est vraiment constant dans toutes les populations étudiées. Ainsi, on considère que seule la variation à même l'étude influence l'incertitude des résultats. Ce modèle produit des intervalles de confiance plus étroits que le modèle à effets aléatoires.

Graphique axial : Présente les effets dans chaque étude et représente les intervalles de confiance qui s'y rattachent sous forme de lignes horizontales, au centre desquelles le carré représente l'effet moyen. Dans les cas où l'on se sert du risque relatif (ou du ratio d'incidence approché) comme mesure des effets, ceux-ci sont habituellement représentés sur une échelle logarithmique pour introduire la symétrie dans le graphique. La ligne verticale tirée là où le risque relatif (ou le ratio d'incidence approché) s'établit à un (l'unité) représente l'absence d'effet, et un intervalle de confiance qui empiète sur la ligne indique l'absence d'effet significatif statistiquement. Il est possible de tracer des carrés de différentes tailles pour chaque étude. La taille du carré augmente en fonction de l'importance de l'étude dans l'analyse.

Graphique en entonnoir : Méthode statistique qui démontre le biais de publication. Les graphiques en entonnoir représentent la distribution de l'importance des effets en fonction des tailles d'échantillon (ou l'inverse de la variance). On s'attend à ce que les points (qui représentent l'importance des effets) composent une forme d'entonnoir et à ce que l'importance des effets signalés pour les études de moindre envergure varie davantage. Des brèches importantes dans l'entonnoir indiquent qu'il pourrait manquer un groupe de publications.

Hétérogénéité : Désigne la variabilité ou la différence entre les études au chapitre des caractéristiques principales (hétérogénéité clinique), de la qualité (hétérogénéité méthodologique) et des effets (hétérogénéité des résultats). Des tests statistiques portant sur l'hétérogénéité peuvent servir à déterminer si la variabilité observée au chapitre des résultats d'étude (importance des effets) est supérieure à celle qui serait due au hasard.

Biais de publication : Désigne un biais relatif aux écrits qui a trait à la probabilité que la publication d'une étude soit influencée par l'importance de ses résultats. Par exemple, les études dans lesquelles l'intervention ne s'est pas révélée efficace pourraient être moins susceptibles d'être publiées. Les examens systématiques qui ne parviennent pas à recenser ces études pourraient surestimer l'effet réel d'une intervention à cause d'un compte rendu s'attachant de façon disproportionnée aux études dans lesquelles l'intervention s'est révélée efficace.

---

* Adapté en partie par Khan (2001)[26].

Modèle à effets aléatoires : Ce modèle mathématique qui permet de mettre en commun les résultats d'études prévoit la variation de l'effet dans la population étudiée. Par conséquent, l'évaluation de l'incertitude des résultats tient compte de la variation dans les études et de la variation entre les études.

Sensibilité (résultats réellement positifs) : Proportion des personnes qui sont atteintes de la maladie et qui sont reconnues correctement comme étant atteintes de la maladie.

Analyse de sensibilité : Cette analyse sert à déterminer dans quelle mesure les résultats d'une étude changent en raison de variations découlant de décisions incertaines ou d'hypothèses au sujet des données et des méthodes utilisées.

Spécificité (résultats réellement négatifs) : Proportion des personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie et qui sont correctement reconnues comme n'étant pas atteintes de la maladie.

Risque relatif (RR) : Rapport entre le risque de survenue d'un événement dans le groupe d'intervention et le risque de survenue d'un événement dans le groupe témoin. Un RR s'établissant à un indique qu'il n'y a pas de différence entre les groupes faisant l'objet de la comparaison. En ce qui concerne les issues indésirables, un RR inférieur à un indique que l'intervention est efficace dans la réduction du risque que survienne ce résultat.

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

1.1.1 Cancer du col

Au Canada, l'incidence du cancer du col et de la mortalité à cet effet diminue de façon constante depuis la fin des années 50. Toutefois, le cancer du col demeure au 12e rang des cancers les plus courants chez les femmes au Canada[1]. Selon les estimations, en 2003, un cancer envahissant du col apparaîtra chez 1 400 Canadiennes, et 420 femmes mourront des suites de la maladie, ce qui donne lieu à un taux d'incidence standardisé pour l'âge approximatif de 8,0 par 100 000 femmes au Canada[1].

La baisse de l'incidence et de la mortalité relativement au cancer du col est presque exclusivement attribuable à une baisse de l'incidence du carcinome spino-cellulaire[2]. Puisque le carcinome spino-cellulaire se développe dans la région jonctionnelle de l'épithélium cylindro-cubique endocervical et de l'épithélium malpighien ectocervical, l'inspection visuelle et l'analyse cytologique sans effraction habituelle sont possibles. De plus, les caractéristiques anatomiques et histologiques facilitent le traitement ponctuel, local et sans effraction de la dysplasie et l'envahissement microscopique.

L'infection par le papillomavirus (HPV) est la principale cause du cancer du col[3-6]. Selon les résultats de tests modernes, plus de 95 % de tous les cancers du col ont un résultat positif au test de détection du papillomavirus et de 75 % à 95 % des lésions précancéreuses de haut grade sont associées à un test HPV positif sur les cellules exfoliées[4]. L'Organisation mondiale de la Santé et le Centre international de recherche sur le cancer ont officiellement désigné les papillomavirus de type 16 et 18 comme des agents cancérigènes[5]. Plusieurs autres types de papillomavirus sont également considérés cancérigènes[3].

1.1.2 Le dépistage du cancer du col au Canada

Depuis la fin des années 50, le Canada s'est engagé à l'égard de la prévention secondaire du cancer du col par l'intermédiaire du dépistage provincial, d'ateliers de concertation et de guides. Il a été convenu que l'objectif souhaitable est un programme complet de dépistage organisé. Toutefois, jusqu'à présent, aucune des provinces ou aucun des territoires n'a mis en œuvre un programme de dépistage complet au Canada, malgré le fait que plusieurs provinces ont des programmes comportant bon nombre des éléments requis[7].

En 1976, le Walton Report : Cervical Cancer Screening Programs appuyait la mise en œuvre de programmes de dépistage provinciaux et le recrutement approprié, l'assurance de la qualité et le rappel[8]. De plus amples détails sur l'assurance de la qualité et le rappel ont été fournis dans un rapport de suivi de 1982[9]. En 1982, la Colombie-Britannique était la seule province où les éléments d'un programme organisé étaient en place. En 1991, les recommandations d'un atelier national sur le dépistage du cancer du col utérin ont été publiées[10]. Ces recommandations étaient

axées sur le besoin d'un programme organisé général. On a donné des détails sur la fréquence et la mise au point du dépistage et sur la gestion des anomalies[10].

Entre la fin des années 80 et le début des années 90, plusieurs rapports de provinces à l'échelle du Canada attestaient que la principale caractéristique des femmes atteintes d'un cancer envahissant du col était qu'elles n'avaient jamais fait l'objet d'un dépistage ou qu'elles n'avaient pas subi d'examen de dépistage au cours des cinq dernières années; le taux de dépistage inadéquat était de plus de 60 %[11-15]. Ces rapports étaient uniformes à l'échelle du Canada.

Au cours des années 90, on a convoqué plusieurs ateliers nationaux afin de faire progresser la mise en œuvre de programmes de dépistage organisé. Interchange '95 : Un forum canadien sur la collaboration pour les stratégies de mise en œuvre de programmes de dépistage du cancer du col utérin a eu lieu afin de déterminer les facteurs qui nuisaient à la mise en œuvre[16]. Trois groupes de travail ont vu le jour, y compris la création du Réseau pour la prévention du cancer du col de l'utérus (RPCCU). Le RPCCU a tenu un atelier en 1998[17]. Dans le cadre de cet atelier, trois groupes de travail ont été formés. En 1998, le Groupe de travail sur la gestion de la qualité a produit un document intitulé « Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada ». Le Groupe de travail sur les systèmes d'information a défini un ensemble de données minimal pour un programme de dépistage organisé et les plates-formes électroniques ayant la capacité de gérer les données. Le Groupe de travail sur le recrutement a travaillé en collaboration avec d'autres, y compris un atelier parrainé par l'Institut national du cancer du Canada et la Société canadienne du cancer, afin d'examiner les stratégies actuelles.

En 1997, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) a publié un rapport ayant pour titre « Évaluation des techniques de dépistage du cancer du col utérin »[18]. Ce rapport traitait de l'efficacité du test de PAP conventionnel et de la rentabilité des stratégies automatisées de nouveau dépistage. Le rapport de l'OCCETS recommandait, au nombre des priorités, de mettre l'accent sur le recrutement dans les programmes existants et sur la qualité des données. Le rôle éventuel des tests fondés sur la cytologie liquide (CL) et sur la détection du papillomavirus demeurait à déterminer[18].

À ce jour, aucune province ou aucun territoire n'a mis en œuvre un programme de dépistage représentatif complet du cancer du col, bien que les principaux éléments d'un tel programme soient présents dans la plupart des administrations. Cela a été confirmé par un sondage récent mené auprès des 13 administrations provinciales et territoriales (Dr Gavin Stuart, doyen, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver : communication personnelle, octobre 2003). Il y a toujours des incohérences, même dans l'établissement de la terminologie; bien que la plupart utilisent la classification de présentation de Bethesda 2001 (Annexe 1). En l'absence de programmes organisés, les recommandations relatives aux pratiques de dépistage sont demeurées incertaines. La plupart des administrations appuient toutefois les recommandations de l'atelier national de 1991[10].

Les nouvelles technologies qui ont été mises au point pourraient avoir une incidence sur la prestation de programmes de dépistage du cancer du col. En plus des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus, ces programmes incluent le dépistage cytologique automatisé, les programmes de vaccination primaire et la spectroscopie optique. Certaines de ces nouvelles interventions profiteront à une femme à risque au chapitre du cancer du col et d'autres pourront

profiter à une population de femmes à risque au chapitre du cancer du col. Cet examen a pour objet d'évaluer l'applicabilité de certaines de ces technologies à la population canadienne à risque relativement à cette maladie dans le contexte de répartition rationnelle des ressources.

1.2 Aperçu technologique

1.2.1 Test de Papanicolaou (PAP)

Le cancer envahissant du col est en grande partie évitable si les lésions précancéreuses sont détectées au moyen d'un dépistage efficace et par la suite adéquatement traitées. Le test de Papanicolaou (PAP) est la méthode la plus souvent employée pour dépister les changements précancéreux d'un cancer du col de type malpighien[19,20]. Le test de PAP est en fait le prélèvement de cellules du col utérin d'une femme, qui ne présente pas de symptôme, par un médecin ou une infirmière, à l'aide d'une spatule ou d'une brosse pour les prélèvements du col de l'utérus. Les cellules prélevées sont transférées sur une lame de microscope, colorées et examinées en cas d'anomalies dans un laboratoire de cytopathologie. Si l'on soupçonne la présence d'une anomalie, alors la femme est référée à un gynécologue, qui examine le col utérin à l'aide d'une loupe appelée coloscope pour mettre en évidence toute zone précancéreuse ou cancéreuse. À cette étape, un pathologiste peut confirmer le diagnostic basé sur une biopsie, et un traitement conçu pour la prévention du cancer envahissant du col peut être commencé[19].

Le test de PAP, semblable à tout autre test utilisé en médecine, a des paramètres mesurables, connus comme étant la sensibilité et la spécificité. La sensibilité fait référence à la capacité du test de détecter toutes les patientes qui présentent l'affection en question. Ceci est exprimé dans le concept plus courant du taux de résultats faussement négatifs. La spécificité fait référence à la capacité du test de seulement détecter les patientes qui présentent l'affection en question. Ceci est exprimé dans la notion de taux de résultats faussement positifs. Les paramètres du test de PAP ont été examinés dans des études et des examens systématiques de haute qualité.

Selon l'examen exhaustif le plus récent sur l'exactitude des méthodes conventionnelles et des nouvelles méthodes utilisées pour le test PAP, les taux de résultats faussement négatifs pour le test de PAP varient de 13 % à 70 % (sensibilité de 87 % à 30 %)[21]. Environ les deux tiers des résultats faussement négatifs sont causés par une erreur d'échantillonnage, et le reste est causé par une erreur de détection (voir la section 1.1.4 ci-dessous). Les taux de résultats faussement positifs varient de 14 % à 0 % (spécificité de 86 % à 100 %)[21]. Le large éventail de paramètres du test de PAP reflète les différences de la prévalence de base de la population de patientes et du test de référence auquel le test de PAP est comparé.

1.2.2 Nouvelles technologies

Les programmes de dépistage étudient ou utilisent les nouvelles technologies conçues pour détecter le cancer du col et ses précurseurs. Il y a trois types de technologies novatrices.

1) Pour ce qui est des technologies qui sont conçues pour améliorer la qualité des procédures de prélèvement de cellules, l'objet est d'obtenir un échantillon plus représentatif de la jonction squamo-columnaire et de mieux préserver ces cellules aux fins d'examens histologiques précis. L'objectif consiste à réduire les erreurs d'échantillonnage. La CL est l'innovation la plus courante et la plus largement mise à l'essai.

2) On a mis au point des méthodes assistées par ordinateur pour automatiser le processus d'interprétation cytologique. L'objectif consiste à réduire le coût des techniciens et à améliorer la reproductibilité de l'interprétation du test de PAP[22,23]. Ces méthodes, conçues pour réduire les erreurs de détection, ne sont pas prises en considération dans cet examen.

3) Le troisième type d'innovation la plus radicale consiste à remplacer le test de PAP à titre d'outil de dépistage par le test de détection du papillomavirus. Cette innovation, qui est prise en considération dans cet examen systématique, est devenue automatisée et normalisée à un tel point qu'elle a été soumise à une évaluation basée sur la population.

1.2.3 Cytologie liquide (CL)

La CL est une variation de la cytologie conventionnelle. Les prélèvements cervicaux se font de la même manière, mais à l'aide d'un dispositif semblable à une brosse au lieu d'une spatule. La Food and Drug Administration (FDA) des É.-U. a approuvé deux techniques : ThinPrep (Cytyc, Massachusetts) et AutoCyte Prep (également connue sous le nom de SurePath; TriPath Imaging, anciennement Autocyte, Caroline du Nord), lesquelles ont été approuvées en mai 1996 et en juin 1999 respectivement[19,20]. Les études préliminaires associées à cette technique ont été réalisées à l'aide du modèle ThinPrep Processor Beta, maintenant remplacé par le ThinPrep 2000 (T2000) approuvé par la Food and Drug Administration. ThinPrep assure une méthode semi-automatisée (T2000) ou entièrement automatisée (T3000) de préparation des échantillons[24]. Les prélèvements cervicaux sont rincés à l'aide de PreservCyt, solution exclusive et milieu de transport, et ils sont ensuite traités à l'aide de la machine T2000 ou T3000. Le T2000 traite les lames individuellement, tandis que le T3000 peut traiter en discontinu jusqu'à 80 spécimens par cycle. La coloration et l'évaluation microscopique subséquentes des lames se font de façon semblable aux étapes suivies pour le test de PAP conventionnel[24]. Le T2000 est utilisé dans la plupart des études publiées sur ThinPrep.

La technique AutoCyte PREP exige que le dispositif utilisé pour les prélèvements soit gardé dans le flacon de prélèvement exclusif, qui contient le fluide de transport, de sorte que toutes les cellules du col utérin prélevées soient envoyées au laboratoire de cytopathologie[24]. Les flacons sont centrifugés par le personnel du laboratoire; toute préparation subséquente du prélèvement et de la lame est automatisé à l'aide de la machine Prepstain, qui traite 48 prélèvements à la fois[24]. Une façon améliorée de préparer les lames, produisant des prélèvements plus homogènes que ceux du test de PAP, est un avantage possible de la méthode de CL[20,24]. On soutient que ces techniques réduisent la proportion de spécimens classés comme étant insatisfaisants du point de vue technique pour l'évaluation. Un autre avantage est que la suspension cellulaire dans un agent de conservation peut être maintenue et utilisée pour d'autres tests fondés sur la détection du papillomavirus et d'autres tests de biologie moléculaire[19,20].

1.2.4 Test de détection du papillomavirus

Le papillomavirus est une infection virale transmise sexuellement. Le virus a maintes souches et bon nombre d'entre elles sont asymptomatiques. Certaines causes des condylomes acuminés (papillomes vénériens), tandis que d'autres peuvent être oncogènes pour les femmes chez qui le virus persiste pendant des périodes prolongées[4]. Les tests de dépistage du papillomavirus mettent l'accent sur les souches qui sont connues comme étant oncogènes. Un examen exhaustif traitant du test de détection du papillomavirus dans un programme de dépistage du cancer du col a comparé les méthodes d'essais pour la détection du papillomavirus et en est venu à la conclusion que deux essais fondés sur la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et que le test de capture des hybrides (HC-II) de seconde génération (Digene Diagnostics, Maryland) étaient les méthodes de choix[4]. Le test HC est la seule méthode approuvée par la FDA[25].

Le test HC-II qui est devenu disponible sur le marché en 1997 est un essai d'hybridation moléculaire avec amplification du signal pour la détection quantitative dans les spécimens du col de l'ADN du papillomavirus de 13 types associés au cancer à risque élevé : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68[6,25]. Le test HC-II ne peut déterminer le type de papillomavirus particulier présent, étant donné que la détection se fait à l'aide d'un mélange de sondes combinées[25]. Les prélèvements pour les essais à l'aide de la technologie HC-II peuvent être faits à l'aide des dispositifs standard utilisés pour le test de PAP, avec ou sans les techniques de CL ou avec l'aide de l'échantillonnage exclusif et du milieu de transport des spécimens inclus dans le test HC-II. Les résultats du test HC-II sont exprimés en unités de lumière relatives, lesquelles sont une mesure de la lumière produite par la réaction de l'échantillon individuel divisée par le niveau moyen de lumière générée par trois calibrateurs positifs de 1,0 pg/mL[4]. Une lecture d'une unité de lumière relative de 1,0 est équivalente à 1,0 pg/mL[4].

1.3 Mise à l'essai des tests

L'exactitude diagnostique est plus couramment exprimée à titre de sensibilité et de spécificité[26]. Dans les rapports de l'exactitude diagnostique, les résultats d'un ou de plusieurs tests sont comparés avec les résultats obtenus avec l'étalon de référence sur les mêmes sujets. L'initiative Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) améliore la qualité des essais cliniques portant sur l'exactitude diagnostique[27,28]. Suivant l'initiative CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour la présentation d'essais cliniques aléatoires, le groupe de travail sur les STARD a mis au point une liste de vérification des éléments à inclure dans le rapport d'un essai clinique portant sur l'exactitude diagnostique. Les principales questions méthodologiques applicables à ces essais cliniques dans le contexte du dépistage du cancer du col comprennent l'utilisation de plans d'étude appropriés, l'évaluation du test dans un spectre approprié de sujets, l'utilisation d'un étalon de référence pour vérifier que les diagnostics sont exacts, le choix des seuils pour ce qui est de la présentation des diagnostics positifs et le rôle du financement par l'industrie dans la recherche.

1.3.1 Plans d'étude

Dans la conception la plus valide des tests de diagnostic et de dépistage, les deux tests sont effectués sur la même femme et comparés dans une analyse dans les sujets[20,23]. L'avantage est

que bon nombre des caractéristiques sont équivalentes pour les deux tests (y compris les attributs de la patiente, le choix du moment dans le cycle menstruel et les facteurs cliniques). L'analyse dans les sujets est courante dans les études de l'exactitude diagnostique pour le dépistage du cancer du col, puisqu'il s'agit d'une méthode relativement simple de prélever deux échantillons pendant un examen pelvien. Pour ce qui est des études de dépistage automatisé, les lames pour la même femme peuvent facilement faire l'objet d'un autre dépistage à l'aide d'un test différent. Des préoccupations ont toutefois été soulevées au sujet de la validité du plan lorsque l'on utilise la technique d'échantillons fractionnés pour comparer le test de PAP à la CL. Avec le plan d'échantillons fractionnés, le prélèvement cervical sert d'abord à procéder à un test conventionnel[20]. Ensuite, le reste du spécimen est utilisé aux fins de la CL. Ainsi, deux spécimens sont produits pour chaque femme ayant fait l'objet d'un test de dépistage : un test de PAP et une préparation liquide. Cette technique a été déterminée comme un désavantage pour le test liquide. Puisqu'il reste moins de cellules endocervicales pour l'analyse fondée sur la CL, il y a sous-estimation de sa sensibilité[20,23]. Dans les essais cliniques qui reposent sur un plan d'échantillons fractionnés, on dit également que la CL est la technique de « recherche », par rapport au test de PAP qui est la « norme », et que cela en soi peu ajouter un biais[20].

Le plan à deux cohortes utilisé pour les comparaisons entre sujets est une autre méthode d'échantillonnage[20,23]. Cette méthode comprend l'examen de deux groupes de femmes, habituellement pendant deux périodes, dont les prélèvements cervicaux par voie cytologique ont été examinés dans le cadre de la technique conventionnelle ou fondée sur la cytologie liquide de préparation des lames (mais pas les deux)[20]. Même si le plan à deux cohortes ne comporte pas un mécanisme de comparaison intégré, il pourrait être une évaluation plus juste de la sensibilité améliorée, à condition que les deux cohortes soient suffisamment grandes et naturellement comparables[20,23]. Cela peut être possible grâce à une répartition aléatoire de groupes suffisamment importants de femmes pour évaluer les conditions. Sans la répartition aléatoire, on ne peut pas avoir confiance que le spectre de maladies soit équivalent chez les femmes qui subissent chaque test, comme cela peut être le cas, par exemple, si l'âge des femmes dans les deux volets de l'examen diffère considérablement. Le recrutement aléatoire est considéré comme un critère de qualité dans les tableaux de données probantes pour les essais cliniques évalués dans cet examen, bien qu'il soit difficile de contrôler de tels biais.

1.3.2 Le spectre de maladies dans la population étudiée

Qu'il s'agisse d'un plan d'étude dans les sujets ou entre des sujets, la comparabilité entre les rapports ou entre les centres d'un essai clinique multicentrique exige une description détaillée de la population d'où proviennent les femmes[22,23]. Selon la prévalence de la maladie au sein d'une population, il peut y avoir plus de cas d'anomalies de plus haut grade, notamment, les lésions intra-épithéliales malpighiennes de haut grade (LIHG) et le cancer (Annexe 1), lesquelles représentent les résultats les plus importants qu'un test peut détecter[29,30]. La sensibilité du test est susceptible d'être plus élevée et la spécificité plus faible chez les populations ayant un degré élevé de prévalence de la maladie[22]. Ainsi, les paramètres du test doivent être qualifiés de façon à savoir s'il s'agit de paramètres qui s'appliquent à une population générale (populations à risque ordinaire) ou à une population de femmes qui courent un plus grand risque de développer un cancer du col (populations à risque élevé).

1.3.3 Étalon de référence

L'étalon de référence est un test qui permet d'obtenir un diagnostic exact ou « de véracité »[22]. Il s'agit d'un test mené séparément et qui est comparé au test de dépistage que l'on évalue pour vérifier la sensibilité et la spécificité. Sans une vérification des diagnostics positifs et négatifs, il est impossible d'être certain que tous les résultats de tests représentent des diagnostics exacts : (c'est-à-dire les diagnostics positifs sont « vraiment positifs » et les négatifs sont « vraiment négatifs »)[22,23]. Certains de ces diagnostics peuvent représenter des résultats « faussement positifs » (les résultats du test sont positifs en l'absence d'anomalie du col) et des résultats « faussement négatifs » (les résultats du test sont négatifs en la présence d'anomalie du col).

Même s'il est accepté qu'un étalon de référence soit nécessaire dans l'évaluation des tests de dépistage, des débats ont été suscités concernant ce qu'est un étalon valide. La détection d'un cancer envahissant ou métastatique est considérée comme étant « l'étalon-or », mais cela exigerait l'utilisation d'une étude longitudinale auprès de bon nombre de femmes qui ont fait l'objet de tests à maintes reprises sur plusieurs années. En raison du temps, des dépenses et des difficultés associées à une étude longitudinale, l'histologie est un substitut acceptable. Une des principales raisons de cela est que tandis que le test de PAP, le test fondé sur la CL et le test de détection du papillomavirus sont des tests de dépistage, un diagnostic clinique est basé sur la confirmation par biopsie, à laquelle on a également recours pour déterminer la plupart des décisions thérapeutiques[22,30].

Le manque de vérification histologique des résultats négatifs d'un test est une limite de la recherche menée dans ce domaine[21-23]. L'évaluation des femmes ne présentant pas de symptômes et ayant obtenu des résultats de test négatifs est considérée comme étant envahissante et coûteuse, et elle soulève des préoccupations éthiques et pratiques. Ainsi, l'utilisation de la colposcopie et du suivi histologique se limite aux femmes dont les diagnostics positifs ont été déterminés par d'autres tests de dépistage. La vérification de seulement celles qui ont un résultat de test positif est sujette au biais puisqu'une haute fréquence d'anomalies histologiques est incluse dans l'échantillon vérifié[21,25,31,32]. Ce biais peut mener à des estimations élevées de la sensibilité et à des estimations réduites de la spécificité. Ainsi, ces estimations devraient être considérées comme étant relatives[21,22,25].

En l'absence de vérification histologique, un examen cytologique de concertation mené par un groupe indépendant composé d'au moins deux cytologistes est considéré comme étant un étalon de référence acceptable sur le plan méthodologique dans les essais cliniques comparant le test de PAP et la CL[21,22]. La vérification des diagnostics positifs et négatifs, un étalon de référence et une vérification à l'insu des résultats de tests sont indiquées comme des critères de qualité dans les tableaux de données probantes pour les essais cliniques évalués dans cet examen.

1.3.4 Seuils pour la déclaration de diagnostics positifs

Les tests de dépistage du cancer du col détectent les degrés d'anomalies. Le choix du seuil auquel le test de PAP ou le test fondé sur la cytologie liquide (à ce niveau d'anomalie ou à un niveau plus élevé) est déclaré comme étant positif (ce qui détermine également les niveaux en dessous desquels le test est négatif) est d'une importance vitale[22,29,30]. La progression des anomalies de plus faible degré au cancer est considérablement réduite lorsqu'on la compare aux

lésions de haut grade (Annexe 1). Les efforts visant à augmenter la sensibilité sont susceptibles de diminuer la spécificité, donnant lieu à une augmentation de la déclaration de changements de faible degré. Cela nécessite des recherches plus approfondies pour les lésions relativement bénignes. Ainsi, le diagnostic de lésions de plus bas grade a des répercussions économiques pour les programmes de dépistage du cancer du col, puisque des tests répétés et dans certains cas des colposcopies peuvent être nécessaires[6,20,22,23]. Les lésions de bas grade ont également des répercussions psychologiques puisqu'elles peuvent déclencher une anxiété accrue chez les femmes et leur causer des inconvénients[6,20]. Ces répercussions sont importantes étant donné le nombre relativement élevé de lésions de bas grade comparativement aux lésions de haut grade. Cet examen fait rapport des résultats à trois seuils cytologiques pour les diagnostics positifs à l'aide de la nomenclature du système de Bethesda 2001 (Annexe 1)[29].

1.3.5 Financement par l'industrie

Une des questions méthodologiques finales dans la comparaison des essais cliniques se rapporte aux chercheurs touchés et aux biais possibles ayant une incidence sur leur travail. Les enjeux financiers sont nombreux[22,23]. Bon nombre de chercheurs ont participé à l'élaboration des technologies et continuent de jouer un rôle dans les entreprises. Étant donné les pressions associées aux bénéfices, des préoccupations ont été soulevées au sujet de fabricants qui amplifient l'efficacité des technologies[22,23]. Ainsi, les essais menés au nom des fabricants ou avec leur soutien financier peuvent ne pas être réellement indépendants, et il peut y avoir la présence de biais systématiques. Étant donné ces préoccupations, un critère de qualité utilisé dans cet examen, comme il a été fait dans les examens systématiques précédents, décrit le niveau de financement pour la recherche par l'industrie.

1.3.6 Détection du papillomavirus

L'introduction du test de détection du papillomavirus, comparativement au test fondé sur la CL, est un changement plus important puisqu'il comprend une nouvelle forme de dépistage primaire et de test de suivi. Ainsi, le degré de certitude approprié que l'on utilise pour déterminer l'acceptation de cette innovation dépasse celui que l'on utilise pour une innovation telle que la CL. Il y a une question en litige pour ce qui est de la détection du papillomavirus et elle touche les paramètres du programme, notamment, les taux de cancer envahissant et la mortalité causée par le cancer du col[4,6]. Il est naïf de présumer qu'une simple sensibilité, relativement aux étalons de référence cytologiques ou histologiques (colposcopiques), est adéquate. Par exemple, alors que le test de détection du papillomavirus et de PAP ont des taux de sensibilité semblables, cela ne veut pas dire que l'on trouvera les mêmes femmes lorsque l'un ou l'autre est utilisé. Les cancers envahissants et fatals en bout de ligne pourraient survenir dans une portion différente du groupe faussement négatif. Ainsi, la validation du papillomavirus nécessite l'évaluation du programme.

L'évaluation du test de détection du papillomavirus en ce qui a trait aux points de référence histologiques peut avoir lieu en s'inspirant de celle de la CL, avec la même méthodologie d'étude et la même rigueur. L'interprétation des paramètres de l'examen diagnostique est toutefois différente pour la planification du programme. Le test de détection du papillomavirus pourrait être important dans les programmes de dépistage du cancer du col, en raison du rôle central du papillomavirus dans la pathogénie de l'épithélioma malpighien pavimenteux[4,6].

Puisque la présence du papillomavirus est une condition nécessaire bien qu'insuffisante au développement de l'épithélioma malpighien spino-cellulaire, un résultat négatif au test de détection du papillomavirus pourrait écarter le besoin d'un examen cytologique pour la détection de cellules pavimenteuses. Le test de détection du papillomavirus pourrait avoir trois rôles.

1) Le test de détection du papillomavirus pourrait être un test de dépistage primaire régulier et d'appoint au test de PAP auquel on a recours pour évaluer le risque qu'une femme développe un cancer du col au cours de sa vie. L'état du papillomavirus pourrait servir à déterminer un intervalle de dépistage approprié pour elle. Par exemple, si une femme a un résultat négatif au test de détection du papillomavirus de façon constante, l'intervalle de dépistage peut être prolongé sans augmenter son risque de développer un cancer envahissant. En mars 2003, la FDA a approuvé le recours au test de détection du papillomavirus à titre de test de dépistage primaire d'appoint avec un examen cytologique pour les femmes âgées de 30 ans et plus, mais pas à des fins de test virologique en isolement[33].

   Une question méthodologique qui devrait être prise en considération dans ce contexte est le biais de fausse augmentation relativement à la sensibilité à la suite de tests combinés[25,31,32]. Une augmentation nominale de la sensibilité de base de la cytologie peut se produire par chance si l'on utilise un test d'appoint avec le test de détection du papillomavirus ou d'autres méthodes, même si les résultats du nouveau test sont aléatoires en ce qui a trait à la maladie évaluée. Même une augmentation de la sensibilité à partir des tests de dépistage d'appoint peut mener à un coût inacceptable relativement à la spécificité[25,31].

2) On pourrait utiliser le test de détection du papillomavirus dans le triage afin d'améliorer la gestion des femmes atteintes d'anomalies du col détectées par l'intermédiaire d'un dépistage, c.-à-d. afin d'éviter une colposcopie et un suivi excessif si la femme obtient un résultat négatif au test de détection du papillomavirus.

3) On pourrait utiliser le test de détection du papillomavirus dans la surveillance afin de déterminer si le traitement pour le cancer du col est efficace.

2 LE SUJET

La plupart des administrations au Canada en sont à prendre en considération l'adoption de ces nouvelles technologies pour le dépistage du cancer du col. En juin 2002, dans le cadre des réunions nationales des sociétés canadiennes de colposcopie, de cytologie et des gynécologues oncologistes, on a demandé à l'OCCETS de fournir un examen systématique des données probantes scientifiques. On lui a particulièrement demandé un examen systématique de l'exactitude diagnostique et une évaluation du coût comparatif et du rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus. L'OCCETS et le Réseau pour la prévention du cancer du col de l'utérus (RPCCU) ont par la suite mis au point une approche nationale coordonnée.

Les constatations tirées de cet examen de l'OCCETS seront présentées dans le cadre d'une conférence nationale sur le dépistage du cancer du col qui doit avoir lieu à Ottawa en novembre 2003. Le principal objet de cette conférence consiste à faire des recommandations fondées sur les données probantes concernant le dépistage du cancer du col.

3 OBJECTIFS

Un protocole de recherche, rédigé *a priori*, a défini deux principaux objectifs :

1) évaluer l'exactitude diagnostique de la détection des lésions précancéreuses ou malignes du col de l'utérus au moyen de tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus en comparaison avec le test de PAP,

2) évaluer le coût comparatif et le rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus.

L'objectif secondaire consiste à examiner la situation des initiatives de dépistage du cancer du col au Canada.

4 EXAMEN CLINIQUE : EXACTITUDE DIAGNOSTIQUE

4.1 Méthodes

4.1.1 Stratégie de recherche documentaire

On a recensé les écrits publiés dans le cadre de recherches effectuées dans diverses bases de données (Annexe 2). Afin de mettre à jour les références obtenues pour l'examen précédent de l'OCCETS[18], le dépouillement était limité aux écrits à partir de 1997 et dans la mesure du possible, à la population humaine. Il n'y avait pas de limite de langue. On a effectué des recherches dans BIOSIS Previews®, CANCERLIT®, EMBASE®, MEDLINE® et PASCAL sur DIALOG®, et on a reçu des mises à jour et des avertissements réguliers tout au long du projet. Des recherches analogues ont été effectuées dans PubMed. La Cochrane Library sur cédérom a également fait l'objet de recherches et de mises à jour au fur et à mesure que de nouvelles informations arrivaient.

Les recherches conduites sur les sites Web et dans les bases de données d'organismes d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes analogues ont permis de recueillir de la littérature grise. On a aussi fait des recherches dans les répertoires d'essais cliniques pour trouver des renseignements sur des essais cliniques en cours ou achevés. On a également fait des recherches dans la National Health Service's Cervical Cancer Screening Literature Database. On a utilisé Google^MC et d'autres moteurs de recherche Internet pour trouver des contenus sur le Web. On a cherché à réunir d'autres renseignements dans le cadre d'un dépouillement manuel des bibliographies de certains documents et par la prise de contacts avec les spécialistes compétents et les organismes indiqués.

Le logiciel de gestion des références Reference Manager® a servi à l'étape de présélection au traitement des références extraites de PubMed et de toutes les bases de données de DIALOG®. Des bases de données distinctes ont été créées de façon à traiter chacune des trois composantes du projet : examen clinique, examen économique et examen du programme. Les références choisies ont été incorporées dans une base de données pour fins d'utilisation dans la rédaction des rapports.

4.1.2 Critères de sélection et méthode

a) Critères de sélection

Plan d'étude

Nous avons inclus des résumés dans le but de trouver des rapports d'études en version intégrale au sujet des essais cliniques comparatifs portant sur l'exactitude diagnostique de la CL ou des tests s'attachant à la détection du papillomavirus par rapport à celle du test de PAP.

Population

La population des essais cliniques retenus était composée de femmes subissant un test de dépistage primaire et celles évaluées en raison d'anomalies cytologiques précédentes.

Types d'intervention
Le groupe d'intervention était composé de femmes dont les frottis vaginaux ont été réalisés au moyen de tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus. Le groupe témoin était composé de femmes faisant l'objet d'un dépistage à l'aide du test de PAP.

Les deux comparaisons primaires suivantes ont été faites :
1) la CL par rapport au test de PAP,
2) le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP.

Types de mesures de résultats
Les résultats primaires sont des estimations de la sensibilité et de la spécificité du test. Les résultats sont indiqués à l'aide de la nomenclature du système de Bethesda 2001 (Annexe 1) à un seuil cytologique de ASCUS et plus (ASCUS+), de LIBG et plus (LIBG+) ou de LIHG et de carcinome spino-cellulaire (LIHG+). Dans la comparaison opposant la CL et le test de PAP, la proportion de spécimens non satisfaisants déclarés est un résultat secondaire.

b) Méthode de sélection

Deux examinateurs (HN et AB) ont examiné de façon indépendante les titres et les résumés afin de déterminer lesquels seraient extraits à titre d'articles en version intégrale (Annexe 3). Les désaccords au sujet de l'inclusion d'une étude ont été réglés par consensus entre les deux examinateurs. Les mêmes examinateurs ont également examiné de façon indépendante les articles en version intégrale. On a eu recours à Reference Manager® afin de consigner les objectifs de l'étude et les commentaires des examinateurs. Les nouveaux formats de compte rendu ont permis d'échanger et de regrouper ces données sur support électronique.

4.1.3 Stratégie d'extraction-abstraction des données

Suite à l'inclusion des essais cliniques dans l'examen, les deux mêmes examinateurs ont extrait de façon indépendante les données à l'aide d'une formule standard pour les examens cliniques et économiques (Annexes 4, 5). Les formules ont été mises au point pendant l'examen de trois rapports qui ont été déterminés dans le cadre de l'évaluation de la faisabilité (un essai clinique chacun sur les deux comparaisons à l'étude[34,35] et une évaluation économique[36]).

4.1.4 Stratégie pour l'évaluation de la qualité

On a procédé à l'évaluation de la qualité au moment de l'extraction des données (Annexe 4). Les critères de qualité sont adaptés des examens systématiques de McCrory (1999) pour la Agency for Health Research and Quality in the US[22] et de Broadstock (2000) pour la New Zealand Health Technology Assessment[23]. Cinq critères sont utilisés :

a) Recrutement

De quelle façon l'échantillon de l'étude a-t-il été prélevé (aléatoire ou non aléatoire)?

b) Vérification

La décision d'établir l'étalon de référence a-t-elle été indépendante des résultats du test (résultats positifs et négatifs, résultats positifs et fraction aléatoire de résultats négatifs, résultats positifs et échantillons sélectionnés de résultats négatifs, résultats positifs seulement, aucun)? Les essais

cliniques étaient considérés être contrôlés sur le plan des biais si la vérification avait été faite auprès de toutes les participantes[25]. Les essais cliniques qui ont été corrigés pour ce qui est des estimations, avec vérification auprès d'un échantillon aléatoire ou sélectionné de femmes ayant obtenu un résultat de test négatif, étaient considérés comme étant ajustés sur le plan des biais[25].

c) Étalon de référence

Le test a-t-il été comparé à un étalon de référence valide (histologie-colposcopie ou biopsie, examen indépendant des résultats du test par un groupe composé d'au moins deux cytologistes)?

d) Vérification à l'insu

Le test et l'étalon de référence ont-ils été mesurés indépendamment (l'un à l'insu de l'autre) (oui, non, pas déclaré)?

e) Soutien de l'industrie

Quel a été le rôle de l'industrie dans l'essai clinique (aucun, pas fait ou financé par l'industrie; partiel, un certain financement de l'industrie a été remis aux auteurs ou au projet; total, fait au nom de l'industrie)?

4.1.5 Méthodes d'analyse des données

Dans le cas de la mise en commun des données, les résultats découlant de chaque essai clinique ont été exprimés sous forme de risques relatifs (RR) et d'intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %). Les données de chaque résultat ont également été déclarées à titre de gamme de valeurs. En présence de résultats hétérogènes et selon le nombre d'essais cliniques déterminés, des analyses de la sensibilité ont été menées à l'aide de caractéristiques variables des patientes et des interventions. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de la version 4.1 du logiciel Review Manager. Dans les cas où l'on a considéré que la mise en commun des données n'était pas indiquée (p. ex., quelques essais cliniques avaient suffisamment de données pour calculer le nombre réel de participantes dont les résultats de test sont positifs ou négatifs), une plage de valeurs a servi à des calculs simples pour chacun des résultats.

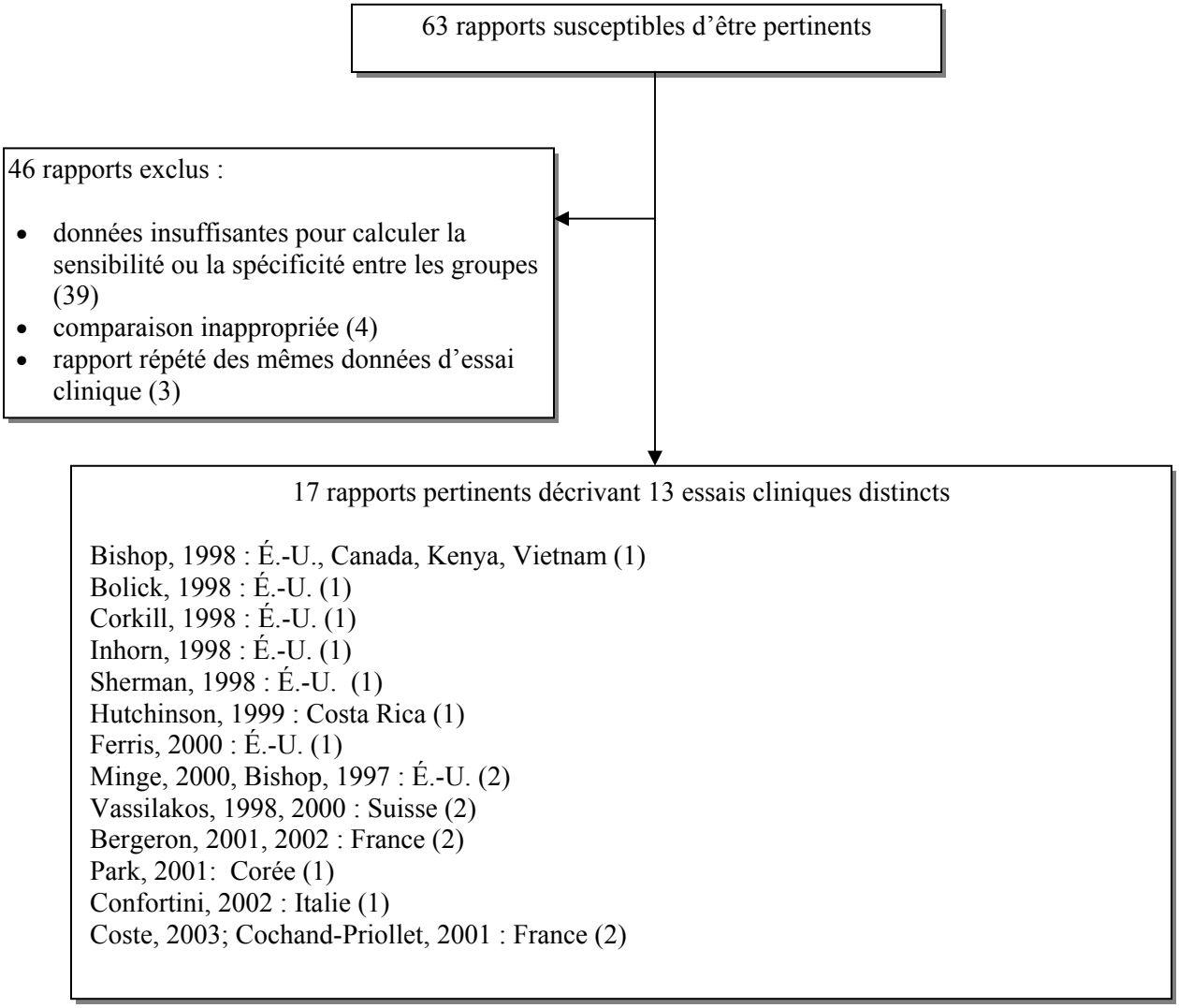
4.2 Résultats

4.2.1 La CL par rapport au test de PAP

a) Quantité de rapports de recherche disponibles

Des 63 rapports extraits sur l'exactitude diagnostique de la CL par rapport au test de PAP, 17 rapports sur 13 essais cliniques distincts satisfont aux critères de sélection[34,37-52] et 46 ne satisfont pas (Annexe 6). Le diagramme de la sélection est présenté à la Figure 1.

Figure 1 : Diagramme des rapports sélectionnés



b) Caractéristiques des essais cliniques

Les 13 essais cliniques font rapport des taux de sensibilité et six font rapport de la spécificité[37,38,43,44,49,51]. Les 13 essais cliniques ont été effectués dans neuf pays : É.-U. (n=6), France (n=2), un essai clinique chacun au Costa Rica, en Italie, en Corée et en Suisse. Il y a un essai clinique multicentrique qui recrute des femmes dans quatre pays (Canada, Kenya, É.-U. et Vietnam) (Figure 1). Quatre essais cliniques font l'objet de plusieurs publications : les résultats préliminaires[45,47] et les résultats de suivi[44,46] à l'aide d'un plus gros groupe de femmes provenant des deux mêmes essais cliniques ont été présentés dans deux publications; les résultats semblables tirés d'un essai clinique par Bergeron et ses collaborateurs de France ont été présentés dans un résumé[48] et dans une publication en version intégrale[34]; et le protocole (2001) et l'analyse (2003) de l'essai clinique par Coste et ses collaborateurs de France ont été présentés dans deux publications[51,52].

Les caractéristiques des essais cliniques sont résumées dans le Tableau 1. Les détails des 13 essais cliniques figurent à l'Annexe 7. Aucun de ces essais cliniques ne prévoit la répartition aléatoire de participantes en fonction de la CL ou du test de PAP. Tous les essais cliniques utilisent plutôt un plan d'observation, où plus de 75 % utilisent un plan d'échantillons fractionnés. Sept essais cliniques font rapport de l'âge des participantes, lesquelles sont âgées de 10 à 87 ans, et trois de ces essais signalent que l'âge médian est entre 25 et 44 ans[38,47,51].

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des essais cliniques

Paramètre		**Nombre d'essais cliniques (n=13)**
Technique de CL	ThinPrep AutoCyte	9 4
Plan d'étude	Échantillons fractionnés Deux cohortes	10 3
Spectre de sujets	Populations à risque ordinaire Populations à risque élevé Les deux types de population	5 7 1
Vérification	Résultats positifs et négatifs Résultats positifs et résultats négatifs aléatoires ou sélectionnés Résultats positifs seulement	4 2 7
Étalon de référence	Histologie Examen par au moins deux cytologistes Histologie et examen de groupe	10 2 1
Seuil positif	LIBG+ Cancer envahissant	12 1
Financement par l'industrie	Soutien total Soutien partiel Pas de soutien	4 4 5

Plus des deux tiers des essais cliniques font état de ThinPrep (Tableau 1). Cinq essais cliniques font rapport sur les populations de dépistage systématique (risque ordinaire) (38,5 %) et sept sur les populations à risque élevé (54 %). L'essai clinique par Coste (2003) couvre les deux types de population[51]. Le recrutement des participantes est rarement décrit et il est présumé être non aléatoire dans tous les essais cliniques, à l'exception de deux[42,46]. Sept essais cliniques incluent la vérification histologique de seulement celles qui ont un résultat de test positif (Tableau 1)[37,38,40,42-44,46]. Deux essais cliniques sur les populations à risque ordinaire incluent la vérification dans le cadre d'un examen de groupe de toutes celles qui ont un résultat de test positif et d'un échantillon aléatoire de 5 % de celles qui ont un résultat négatif[39,41]. Les quatre autres essais cliniques incluent une vérification de l'état de la maladie auprès de toutes les participantes; trois essais cliniques sur les populations à risque élevé (aiguillages pour une colposcopie et[50] une conisation[34] ou une population ayant une grande proportion de patientes atteintes d'anomalies du col[49]) et l'essai clinique par Coste (2003) sur les deux types de population[51].

Dix essais cliniques ont recours à l'histologie à titre d'étalon de référence et deux essais cliniques ont recours à l'examen par un groupe de deux cytologistes ou plus (Tableau 1)[39,41]. L'essai clinique par Hutchinson (1999) a recours à l'histologie et à un examen cytologique[42]. Le résultat primaire dans la plupart des essais cliniques est un diagnostic cytologique de LIBG+; le résultat indiqué par Inhorn (1998) est un cancer envahissant du col de l'utérus fondé sur une biopsie dans 47 cas[40]. Le financement total ou partiel de l'industrie est présent dans huit essais cliniques (61,5 %)[37,39-44,49]. Dix essais cliniques (77 %) font état d'un recours à une méthode d'insu auprès des évaluateurs des résultats[34,37,39-42,44,49-51].

c) Analyse et synthèse des données

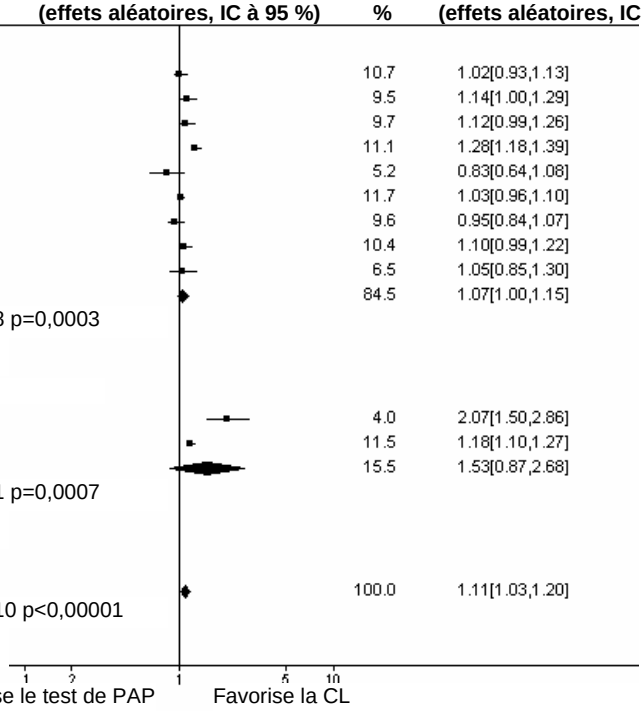
Sensibilité

Onze des 13 essais cliniques ont suffisamment de données pour une méta-analyse portant sur la sensibilité; dans son ensemble, ces essais cliniques ont examiné 4 406 prélèvements de cellules du col de l'utérus[34,37-43,46,49,50]. Il s'agit de neuf essais cliniques qui ont recours à l'histologie à titre d'étalon de référence. L'essai clinique par Hutchinson (1999), même s'il a recours à un examen histologique et à un examen cytologique, est inclus dans l'analyse des essais cliniques qui ont recours à l'histologie, puisque plus de 90 % des cas avaient une vérification histologique[42]. Les plages de sensibilité pour la CL et le test de PAP sont de 53 % à 96 % et de 34,5 % à 94 % respectivement. La méta-analyse montre que la CL est associée à une amélioration de 11 % de la sensibilité par rapport au test de PAP (RR, 1,11, IC à 95 %, 1,03; 1,20) (Figure 2).

Figure 2 : Graphique axial des estimations globales de la sensibilité de la CL par rapport au test de PAP

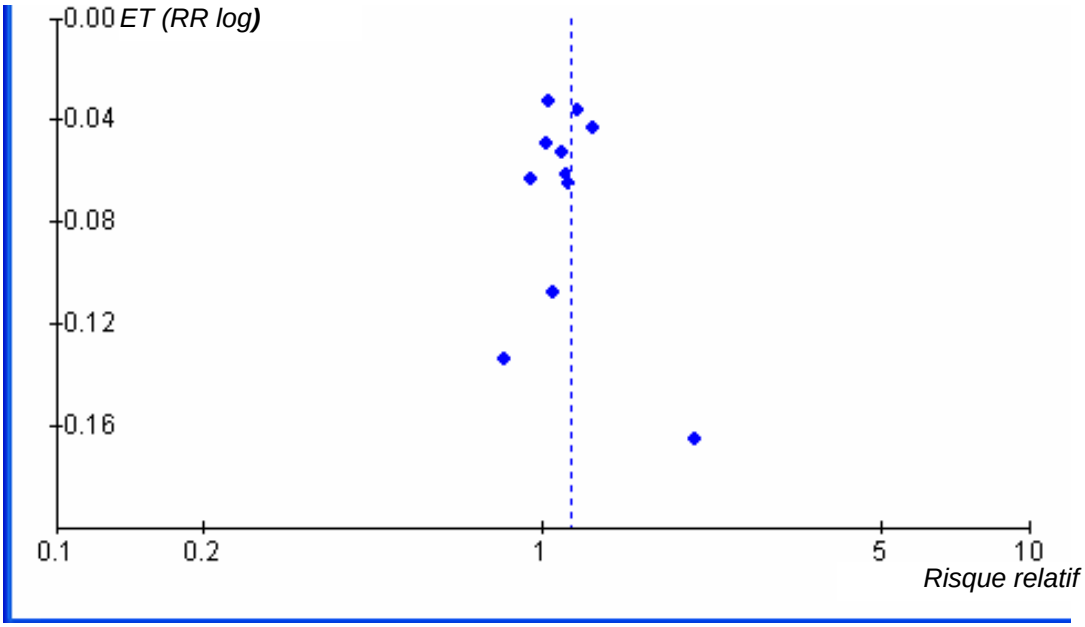
Comparaison : 01 CL c. test de PAP
Résultat : 01 taux de sensibilité

Étude	CL n/N	Test de PAP n/N	RR (effets aléatoires, IC à 95 %)	Poids %	RR (effets aléatoires, IC à 95 %)
01 Histologie à titre d'étalon de référence					
Inhorn 1998	45 / 47	44 / 47		10.7	1.02[0.93,1.13]
Bishop 1998	83 / 93	73 / 93		9.5	1.14[1.00,1.29]
Bolick 1998	40 / 42	57 / 67		9.7	1.12[0.99,1.26]
Hutchinson 1999	284 / 323	222 / 323		11.1	1.28[1.18,1.39]
Ferris 2000	61 / 116	36 / 57		5.2	0.83[0.64,1.08]
Vassilakos 2000	690 / 758	124 / 140		11.7	1.03[0.96,1.10]
Park 2001	72 / 87	76 / 87		9.6	0.95[0.84,1.07]
Bergeron 2001	273 / 408	249 / 408		10.4	1.10[0.99,1.22]
Confortini 2002	20 / 22	19 / 22		6.5	1.05[0.85,1.30]
Sous-total (IC à 95 %)	1568 / 1896	900 / 1244		84.5	1.07[1.00,1.15]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=29,20 ddl=8 p=0,0003					
Test de l'effet global z=1,83 p=0,07					
02 Examen cytologique à titre d'étalon de référence					
Corkill 1998	60 / 84	29 / 84		4.0	2.07[1.50,2.86]
Sherman 1998	443 / 549	374 / 549		11.5	1.18[1.10,1.27]
Sous-total (IC à 95 %)	503 / 633	403 / 633		15.5	1.53[0.87,2.68]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=11,47 ddl=1 p=0,0007					
Test de l'effet global z=1,49 p=0,14					
Total (IC à 95 %)	2071 / 2529	1303 / 1877		100.0	1.11[1.03,1.20]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=52,04 ddl=10 p<0,00001					
Test de l'effet global z=2,59 p=0,010					



Un modèle à effets aléatoires est utilisé pour l'estimation globale de la sensibilité, puisqu'il y a hétérogénéité dans les essais cliniques, selon la statistique du chi carré dérivée du modèle à effets constants (p<0,00001). La présence d'asymétrie du graphique en entonnoir sur la sensibilité dans les 11 essais cliniques est une preuve de biais de publication (Figure 3).

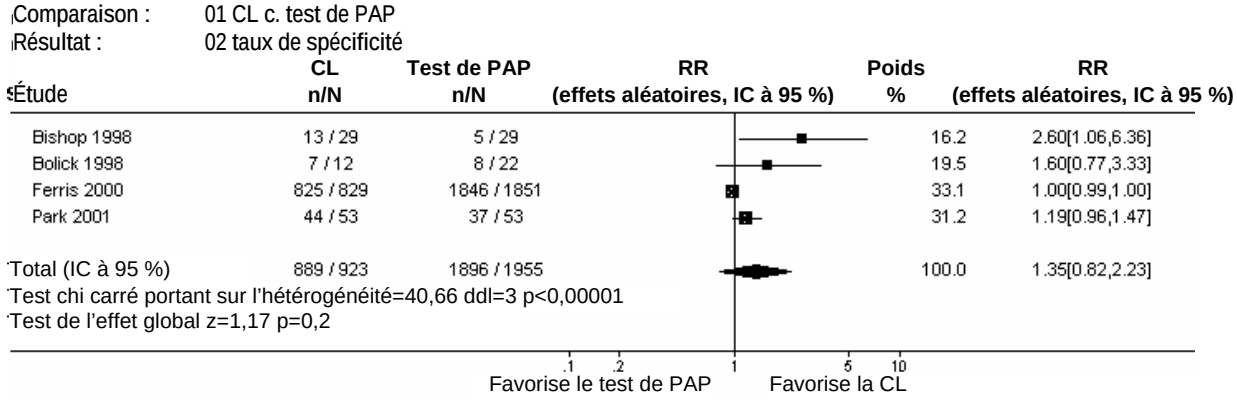
Figure 3 : Graphique en entonnoir faisant état de la sensibilité pour la CL par rapport au test de PAP (n=11)



Spécificité

Quatre de six essais cliniques ont suffisamment de données pour une méta-analyse portant sur la spécificité; ces essais cliniques ont examiné 2 878 prélèvements[37,38,43,49]. Tous les essais cliniques ont recours à l'histologie à titre d'étalon de référence. Les plages de spécificité pour la CL et le test de PAP sont de 45 % à 99,5 % et de 17 % à 99,7 % respectivement. Les résultats mis en commun indiquent qu'il n'y a pas de différence importante sur le plan de la spécificité entre la CL et le test de PAP (RR, 1,35, IC à 95 %, 0,82; 2,23) (Figure 4). Un modèle à effets aléatoires est utilisé pour l'estimation globale de la spécificité, puisqu'il y a hétérogénéité dans les essais cliniques, selon la statistique du chi carré dérivée du modèle à effets constants (p<0,00001).

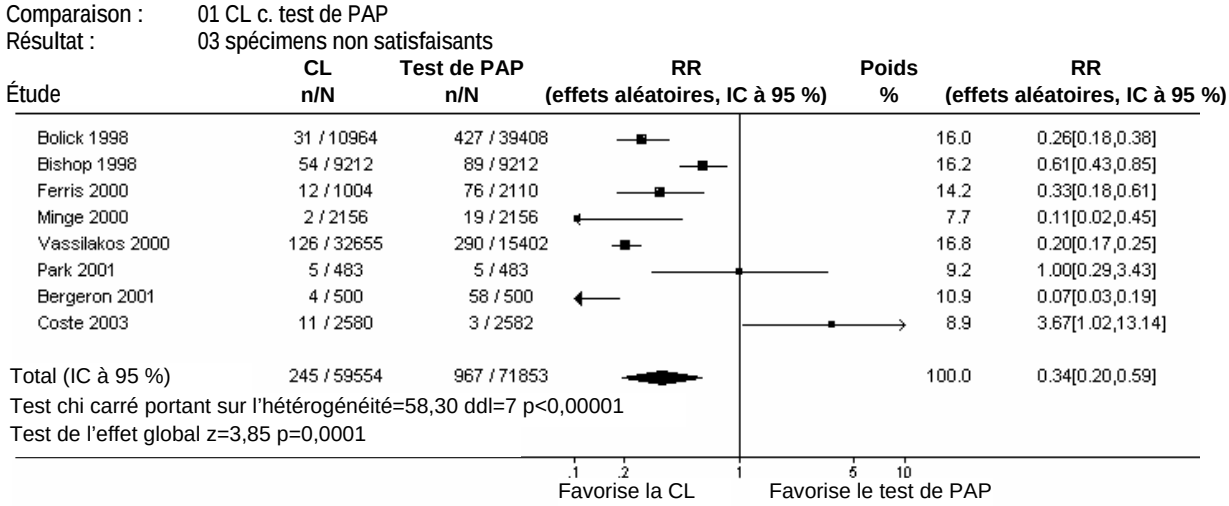
Figure 4 : Graphique axial des estimations globales de la spécificité de la CL par rapport au test de PAP



Spécimens non satisfaisants

Huit essais cliniques font rapport du taux de spécimens non satisfaisants servant à l'évaluation[34,37,38,43,44,46,49,51]. Les huit ont suffisamment de données pour une méta-analyse des spécimens non satisfaisants; ces essais cliniques ont examiné 131 407 prélèvements. Les taux de spécimens non satisfaisants vont de 0,1 % à 1 % pour la CL et de 0,1 % à 12 % pour le test de PAP. Un taux moins élevé de spécimens non satisfaisants est observé avec la CL, comparativement au test de PAP (RR, 0,34, IC à 95 %, 0,20; 0,59) (Figure 5). Un modèle à effets aléatoires est utilisé puisqu'il y a hétérogénéité dans les essais cliniques, selon la statistique du chi carré dérivée du modèle à effets constants (p<0,00001).

Figure 5 : Graphique axial des estimations globales des spécimens non satisfaisants



Analyse de la sensibilité
On a eu recours à des analyses de la sensibilité pour évaluer l'influence de la population faisant l'objet du dépistage (risque ordinaire c. risque élevé), la technique de CL (ThinPrep c. AutoCyte Prep), le type de plan d'étude (échantillons fractionnés c. deux cohortes) et le biais de vérification relativement aux taux de sensibilité et de spécificité de la CL et du test de PAP. L'incidence de la technique de CL et du type de plan d'étude sur le taux de spécimens inadéquats a également été évaluée.

Sensibilité
La Figure 6 fait la différence entre les 11 essais cliniques, qui comparent d'autres stratégies de dépistage auprès des populations à risque ordinaire et des populations à risque élevé. Les cinq essais cliniques fondés sur le dépistage de populations à risque ordinaire montrent un RR statistiquement important pour la sensibilité de 1,17 (IC à 95 %, 1,02; 1,35)[37-39,41,43], tandis que l'analyse des populations à risque élevé dans six essais cliniques montre un RR non important de 1,07 (IC à 95 %, 0,97; 1,18)[34,40,42,46,49,50]. Il n'y a pas de différence des taux de sensibilité entre les groupes basés sur la technique de CL (huit essais cliniques sur ThinPrep, RR, 1,12, IC à 95 %, 1,00; 1,26[38-43,49,50], et trois essais cliniques sur AutoCyte Prep, RR, 1,07, IC à 95 %, 1,00; 1,14)[34,37,46].

Les huit essais cliniques fondés sur le plan d'étude à échantillons fractionnés montrent un RR statistiquement important pour la sensibilité en faveur de la CL par rapport au test de PAP de 1,15 (IC à 95 %, 1,04; 1,26)[34,37,39-42,49,50]. L'analyse dans trois essais cliniques ayant recours au plan à deux cohortes révèle un RR non important de 1,03 (IC à 95 %, 0,91; 1,06)[38,43,46].

Trois essais cliniques (27 %) inclus dans la méta-analyse de la sensibilité comportent la vérification histologique des résultats positifs et négatifs au test fondé sur la CL et au test de PAP[34,49,50]. Ces essais cliniques sont fondés sur le dépistage de populations à risque élevé et représentent la moitié des essais cliniques dans cette catégorie. Les trois autres essais cliniques sur les populations à risque élevé incluent une vérification seulement pour celles qui ont un résultat de test positif. Il n'y a pas de différence de sensibilité entre la CL et le test de PAP dans ce groupe d'essais cliniques avec vérification des résultats positifs et négatifs (RR, 1,03, IC à 95 %, 0,93; 1,15) lorsqu'ils sont comparés à l'analyse globale des populations à risque élevé (Figure 6).

Spécificité
Il n'y a pas de différence importante observée sur le plan des taux de spécificité des quatre essais cliniques entre la CL et le test de PAP peu importe le type de population faisant l'objet du dépistage (trois essais cliniques sur les populations à risque ordinaire, RR, 1,00, IC à 95 %, 0,98; 1,02[37,38,43] et un essai clinique par Park (2001)[49] sur une population à risque élevé, RR, 1,19, IC à 95 %, 0,96; 1,47) ou le type de plan d'étude (deux essais cliniques à échantillons fractionnés, RR, 1,59, IC à 95 %, 0,69; 3,65[37,49] et deux essais cliniques à deux cohortes, RR, 1,00, IC à 95 %, 0,99; 1,01)[38,43].

Figure 6 : Graphique axial de la sensibilité chez les populations à risque ordinaire par rapport à celle des populations à risque élevé

Comparaison : 01 CL c. test de PAP
Résultat : 04 taux de sensibilité –Populations à risque ordinaire c. populations à risque élevé

Étude	CL n/N	Test de PAP n/N	RR (effets aléatoires, IC à 95 %)	Poids %	RR (effets aléatoires, IC à 95 %)
01 Population à risque ordinaire					
Bishop 1998	83 / 93	73 / 93		9.5	1.14[1.00,1.29]
Bolick 1998	40 / 42	57 / 67		9.7	1.12[0.99,1.26]
Corkill 1998	60 / 84	29 / 84		4.0	2.07[1.50,2.86]
Sherman 1998	443 / 549	374 / 549		11.5	1.18[1.10,1.27]
Ferris 2000	61 / 116	36 / 57		5.2	0.83[0.64,1.08]
Sous-total (IC à 95 %)	687 / 884	569 / 850		39.9	1.17[1.02,1.35]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=19,69 ddl=4 p=0,0006					
Test de l'effet global z=2,18 p=0,03					
02 Population à risque élevé					
Inhorn 1998	45 / 47	44 / 47		10.7	1.02[0.93,1.13]
Hutchinson 1999	284 / 323	222 / 323		11.1	1.28[1.18,1.39]
Vassilakos 2000	690 / 758	124 / 140		11.7	1.03[0.96,1.10]
Park 2001	72 / 87	76 / 87		9.6	0.95[0.84,1.07]
Bergeron 2001	273 / 408	249 / 408		10.4	1.10[0.99,1.22]
Confortini 2002	20 / 22	19 / 22		6.5	1.05[0.85,1.30]
Sous-total (IC à 95 %)	1384 / 1645	734 / 1027		60.1	1.07[0.97,1.18]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=25,85 ddl=5 p=0,0001					
Test de l'effet global z=1,43 p=0,15					
Total (IC à 95 %)	2071 / 2529	1303 / 1877		100.0	1.11[1.03,1.20]
Test chi carré portant sur l'hétérogénéité=52,04 ddl=10 p<0,00001					
Test de l'effet global z=2,59 p=0,010					

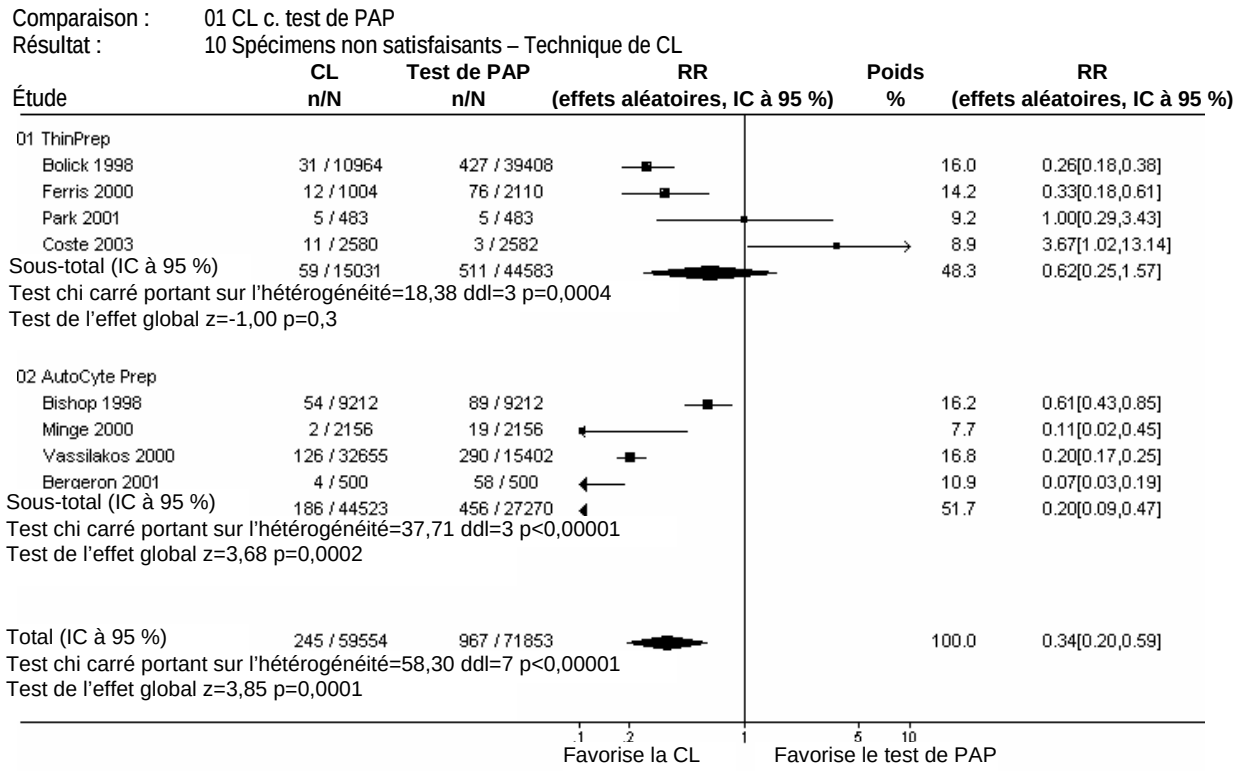
.1 .2 1 5 10
Favorise le test de PAP Favorise la CL

Les trois essais cliniques fondés sur la technique ThinPrep montrent qu'il n'y a pas de différence de spécificité entre la CL et le test de PAP (RR, 1,00, IC à 95 %, 0,98; 1,02)[38,43,49]. L'essai clinique par Bishop (1998)[37] sur AutoCyte Prep fait état d'une différence importante entre les deux groupes (RR, 2,60, IC à 95 %, 1,06; 6,36). Un essai clinique par Park (2001) sur des populations à risque élevé, qui a été contrôlé pour tenir compte du biais de vérification, fait état d'estimations de la spécificité sans différence importante entre la CL et le test de PAP (RR, 1,19, IC à 95 %, 0,96; 1,47)[49].

Spécimens non satisfaisants

La Figure 7 fait la différence entre les huit essais cliniques qui comparent d'autres stratégies de dépistage fondées sur la technique de CL. Les quatre essais cliniques sur ThinPrep montrent un RR non important de 0,62 pour ce qui est du taux de spécimens non satisfaisants (IC à 95 %, 0,25; 1,57)[38,43,49,51], tandis que l'analyse des quatre essais cliniques sur AutoCyte Prep montre un RR statistiquement important de 0,20 (IC à 95 %, 0,09; 0,47)[34,37,44,46].

Figure 7 : Graphique axial des spécimens non satisfaisants de ThinPrep par rapport à AutoCyte Prep

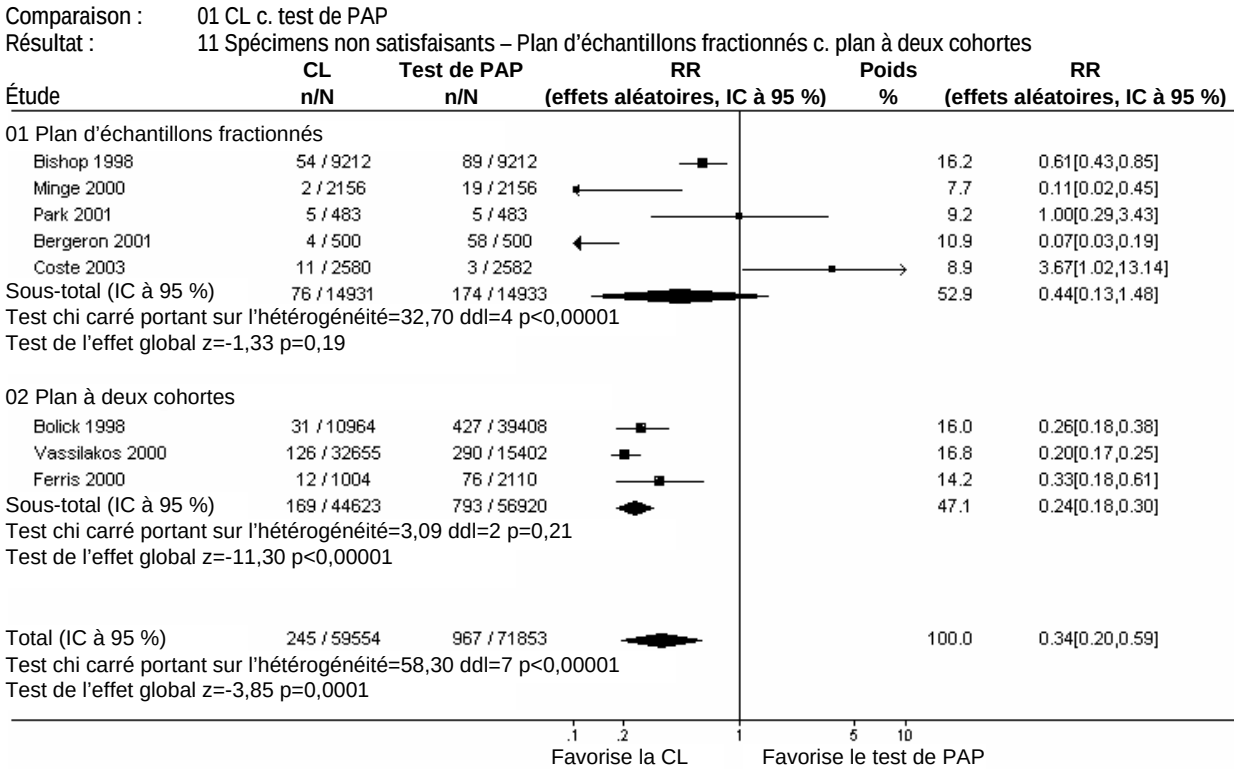


La Figure 8 fait la différence entre les huit essais cliniques fondés sur le plan d'étude. Les cinq essais cliniques qui ont recours au plan d'échantillons fractionnés montrent un RR non important de 0,44 pour ce qui est du taux de spécimens non satisfaisants, qui varie dans les essais cliniques (IC à 95 %, 0,13; 1,48)[34,37,44,49,51]. L'analyse des trois essais cliniques ayant recours au plan à deux cohortes montre un RR statistiquement important de 0,24 (IC à 95 %, 0,18; 0,30)[38,43,46].

d) Résumé

Treize essais cliniques distincts satisfont aux critères de sélection pour la comparaison de la CL au test de PAP. Ces essais cliniques sont effectués dans neuf pays : six essais cliniques aux É.-U.; deux en France; un essai clinique chacun au Costa Rica, en Italie, en Corée et en Suisse; et un essai clinique multicentrique recrutant des participantes au Canada, au Kenya, aux É.-U. et au Vietnam. L'âge des participantes se situe entre 10 et 87 ans. De ces 13 essais cliniques, 10 ont recours au plan d'échantillons fractionnés (77 %) et neuf comparent ThinPrep (69 %) au test de PAP. Sept essais cliniques font état des populations à risque élevé, cinq font état des populations à risque ordinaire et un fait état des deux populations. Le soutient total ou partiel de l'industrie est indiqué pour huit essais cliniques (61,5 %).

Figure 8 : Graphique axial des spécimens non satisfaisants du plan d'échantillons fractionnés par rapport au plan à deux cohortes



Sensibilité

- Onze essais cliniques (n=4 406 échantillons) font partie de la méta-analyse portant sur la sensibilité des lésions LIBG+. Le RR global (1,11, IC à 95 %, 1,03; 1,20) montre une amélioration de la sensibilité de 11 % pour la CL en comparaison avec le test de PAP. Les plages de la sensibilité sont de 53 % à 96 % et de 34,5 % à 94 % respectivement.
- Dans l'analyse sur le dépistage de populations à risque ordinaire, il y a un RR statistiquement important de 1,17 pour ce qui est de la sensibilité (IC à 95 %, 1,02; 1,35); dans l'analyse sur les populations à risque élevé, il y a un RR non important de 1,07 (IC à 95 %, 0,97; 1,18).
- Les essais cliniques qui ont recours au plan d'échantillons fractionnés (n=8) indiquent un avantage statistiquement important du taux de sensibilité pour la CL en comparaison au test de PAP.

Spécificité

- La méta-analyse de quatre essais cliniques portant sur la spécificité montre qu'il n'y a pas de différence importante entre la CL et le test de PAP (RR, 1,35, IC à 95 %, 0,82; 2,23), où les plages de spécificité sont de 45 % à 99,5 % et de 17 % à 99,7 % respectivement.

Spécimens non satisfaisants

- Huit essais cliniques (n=131 407 échantillons) font état du taux de spécimens non satisfaisants utilisés pour l'évaluation. Le RR global est de 0,34 (IC à 95 %, 0,20; 0,59), où les taux de spécimens non satisfaisants pour la CL et le test de PAP vont de 0,1 % à 1 % et de 0,1 % à 12 % respectivement.

- Dans l'analyse de la sensibilité sur les essais cliniques avec ThinPrep, on retrouve un RR non important de 0,62 pour le taux de spécimens non satisfaisants (IC à 95 %, 0,25; 1,57); dans l'analyse sur les essais cliniques avec AutoCyte Prep, on retrouve un RR statistiquement important de 0,20 (IC à 95 %, 0,09; 0,47).
- Les essais cliniques qui ont recours au plan à deux cohortes (n=3 essais cliniques) font état d'une réduction importante des spécimens non satisfaisants pour la CL, comparativement au test de PAP (RR, 0,24, IC à 95 %, 0,18; 0,30).

4.2.2 Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP

a) Quantité de rapports de recherche disponibles

Nous avons extrait 83 rapports sur le test de détection du papillomavirus par rapport à la cytologie; 30 rapports faisant état de 22 essais cliniques distincts satisfaisaient aux critères de sélection[35,51-79] et 53 ne satisfaisaient pas à ces critères (Annexe 6). Le diagramme de la sélection est présenté à la Figure 9.

L'étude ALTS (étude de triage des ASCUS et des LIBG), publiée jusqu'à présent dans six rapports, est un essai clinique exclu qui ne satisfait pas aux critères de sélection pour cet examen (Annexe 6). Les participantes dans le volet témoin de triage par voie cytologique avaient des lames préparées par ThinPrep et pas par le test de PAP. Étant donné l'importance de l'ALTS pour le dépistage du cancer du col, ses principales constatations sont résumées à l'Annexe 8.

b) Caractéristiques des essais cliniques

Des 22 essais cliniques, 12 ont recours au test de détection du papillomavirus pour le dépistage primaire, neuf pour le triage des patientes ayant des ASCUS+ et deux pour la surveillance de la CIN après traitement. L'essai clinique de Coste (2003) fait état des données concernant le test de détection du papillomavirus utilisé pour le dépistage primaire et le triage.

Test de détection du papillomavirus à titre de test de dépistage primaire

Les 12 essais cliniques sur le dépistage primaire sont effectués dans 11 pays. Trois essais cliniques en France; deux en Allemagne, dont un par Petry (2002) présenté dans un résumé; un essai clinique chacun au Canada, au Costa Rica, en Grèce, en Afrique du Sud, au R.-U. et au Zimbabwe; et un essai clinique multicentrique recrutant des participantes au Belarus, en Lettonie et en Russie (Figure 9). Quatre essais cliniques sont présentés dans plusieurs publications (l'essai clinique effectué par Coste et ses collaborateurs de France est présenté dans deux publications, comme il est décrit dans la comparaison de la CL au test de PAP).

Figure 9 : Diagramme des rapports sélectionnés

83 rapports susceptibles d'être pertinents

47 rapports exclus :

- Données insuffisantes pour calculer la sensibilité ou la spécificité; pas de contrôle du PAP (38)
- Pas de HC-II ou de PCR (8)
- Rapport répété des mêmes données d'essai clinique (1)

ALTS : É.-U. (6)

30 rapports pertinents décrivant 22 essais cliniques distincts

<u>Test de dépistage primaire (12 à 19)</u>
Cuzick, 1999 : R.-U. (1)
Levert, 2000 : France (1)
Ratnam, 2000 : Canada (1)
Schiffman, 2000; Herrero, 1997 : Costa Rica (2)
Schneider, 2000 : Allemagne (1)
Kuhn, 2000; Denny, 2000; Wright, 2000 : Afrique du Sud (3)
Blumenthal, 2001; Womack, 2000; JHPIEGO Cervical Cancer Project 1999 : Zimbabwe (3)
Clavel, 2001; 1999 : France (2)
Paraskevaidis, 2001 : Grèce (1)
Petry, 2002 : Allemagne (résumé) (1)
Syrjänen, 2002 : Russie, Belarus, Lettonie (1)
Coste, 2003; Cohrand-Priollet, 2001 : France (2)

<u>Triage des patientes ayant des ASC ou des LIBG (9 à 11)*</u>
Adam, 1998 : É.-U. (1)
Manos, 1999 : É.-U. (1)
Zdnek, 1999a; 1999b : République tchèque (2)
Bergeron, 2000 : France (1)
Lytwyn, 2000 : Canada (1)
Lee, 2001 : Corée (1)
Morin, 2001 : Canada (1)
Zielinski, 2001 : Pays-Bas (1)
*Coste, 2003; Cohrand-Priollet, 2001 : France (cet essai clinique contribue également au dépistage primaire) (2)

<u>Surveillance des LIHG et des maladies envahissantes localisées après traitement (2)</u>
Nobbenhuis, 2001 : Pays-Bas (1)
Paraskevaidis, 2001 : Grèce (1)

- L'essai clinique effectué par Clavel et ses collaborateurs de France (n=7 932) est présenté dans deux publications : Clavel et ses collaborateurs font état des résultats préliminaires (n=1 518) en 1999[59] et des résultats de suivi de la même population en 2001[35].
- L'essai clinique effectué par Wright et ses collaborateurs de l'Afrique du Sud (n=2 944) est présenté dans trois publications. Denny et ses collaborateurs (2000) font état de leur analyse, qui compare le test de PAP au test de détection du papillomavirus à l'aide de HC I[66]. Kuhn et ses collaborateurs (2000) utilisent le test HC de première génération (HC-I) et le test HC-II[65]. Wright et ses collaborateurs (2000) utilisent le HC-II seul sur un sous-ensemble (n=1 415) de la même population[64].
- L'essai clinique effectué par Schiffman et ses collaborateurs du Costa Rica (n=8 554) est présenté dans deux publications. Herrero et ses collaborateurs (1997) font état du plan et des méthodes de l'essai clinique[63]. Schiffman et ses collaborateurs (2000) font état de l'analyse[62].
- L'essai clinique effectué par Blumenthal et ses collaborateurs du Zimbabwe (n=10 934) est présenté dans trois publications. La première publication fait état des qualités du test d'inspection visuelle à l'aide de l'acide acétique pour le dépistage du cancer du col (n=2 203)[54]. Womack et ses collaborateurs (2000) font état des qualités du test de détection du papillomavirus (n=2 140)[68] et Blumenthal et ses collaborateurs (2001) font état de l'exactitude diagnostique de ces méthodes, comparativement à celle du test de PAP (n=2 073)[67].

Les caractéristiques des essais cliniques sont résumées dans le Tableau 2 et les détails des 12 essais cliniques figurent à l'Annexe 9. Aucun de ces essais cliniques ne prévoit la répartition aléatoire de participantes dans un groupe d'analyse des prélèvements cervicaux au moyen du test de détection du papillomavirus ou du test de PAP. Tous les essais cliniques font état de l'âge des participantes, lesquelles sont âgées de 15 à 85 ans, l'âge moyen dans neuf essais cliniques étant 36 ans.

Les 12 essais cliniques comparent le test de détection du papillomavirus seul au test de PAP. Quatre de ces essais cliniques (33 %) comparent le test de détection du papillomavirus combiné au test de PAP au test de PAP effectué seul[55,58,61,67]. Tous les essais cliniques comportent des comparaisons au sein des populations à risque ordinaire; l'essai clinique effectué par Coste (2003) utilise le test de détection du papillomavirus au sein des populations à risque ordinaire à titre de test de dépistage primaire et au sein des populations à risque élevé pour le triage des participantes ayant des LIHG[51]. Dix essais cliniques ont recours au HC-II pour la détection du papillomavirus (Tableau 2) : neuf utilisent le HC-II seul[35,51,53,56-58,62,64,67] et l'essai clinique effectué par Ratnam (2000) utilise le HC-I et le HC-II pendant la période des essais cliniques (de novembre 1996 à août 1998) avec l'ancienne méthode utilisée pour évaluer les participantes jusqu'au 30 septembre 1997[61].

Le recrutement des participantes est rarement décrit, ainsi, il est présumé être non aléatoire dans tous les essais cliniques, à l'exception de l'essai clinique effectué par Schiffman (2000)[62]. Six essais cliniques ont été soit contrôlés (deux essais cliniques dans lesquels toutes les femmes ont subi une colposcopie selon le plan)[51,67], soit ajustés (quatre essais cliniques dans lesquels les résultats provenant d'une fraction aléatoire ou sélectionnée de femmes ayant obtenu un résultat négatif aux tests de dépistage ont été généralisés à celles qui n'ont pas subi une vérification colposcopique) (Tableau 2) pour tenir compte du biais de vérification[56,60-62]. L'étalon de

référence dans tous les essais cliniques est un résultat histologique de CIN 2/3. L'anomalie du test primaire dans six essais cliniques (50 %) est un diagnostic de LIBG+[55,57,60,61,64,67]. Huit essais cliniques font état du recours à une méthode d'insu auprès des évaluateurs des résultats[51,55-57,60,62,64,67]. Le soutien partiel de l'industrie est indiqué dans l'essai clinique effectué par Schiffman (2000) (Tableau 2)[62].

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des essais cliniques ayant recours au test de détection du papillomavirus à titre de dépistage primaire

Paramètre		**Nombre d'essais cliniques (n=12)**
Comparaison	Test de détection du papillomavirus seul par rapport au test de PAP Test de détection du papillomavirus et test de PAP par rapport au test de PAP	12 (4)
Spectre de sujets	Populations à risque ordinaire Populations à risque élevé	12 0
Technique portant sur le papillomavirus Autre	HC-II PCR HC-I et HC-II	9 3* 1
Vérification	Résultats positifs et négatifs Résultats positifs et résultats négatifs aléatoires/sélectionnés Résultats positifs seulement Autres	2 3 6 1
Étalon de référence	CIN 1 CIN 2/3	0 12
Seuil positif	ASCUS+ LIBG+ LIHG(+)	2 6 4
Financement par l'industrie	Soutien total Soutien partiel Pas de soutien Pas déclaré	0 1 9 2

*L'essai clinique effectué par Cuzick (1999)[57] inclut des analyses distinctes utilisant le HC-II et la PCR pour la détection du papillomavirus.

Test de détection du papillomavirus à titre de test de triage

Les neuf essais cliniques sur le triage sont effectués dans six pays : deux essais cliniques chacun au Canada, en France et aux É.-U., et un essai clinique chacun en République tchèque, en Corée et au Pays-Bas (Figure 9). L'essai clinique effectué par Zdenek et ses collaborateurs de la République tchèque fait état de résultats semblables dans deux publications [en langue tchèque (1999)[77] et en anglais (1999)[76]].

Les caractéristiques des essais cliniques sont résumées dans le Tableau 3. Les détails des neuf essais cliniques figurent à l'Annexe 9. Huit essais cliniques font état de l'âge des participantes, lesquelles sont âgées de 15 à 85 ans, l'âge moyen dans six essais cliniques étant de 36 ans[51,69,70,73,74,76].

Les neuf essais cliniques comparent le test de détection du papillomavirus pratiqué seul au test de PAP. Quatre de ces essais cliniques (44 %) comparent le test de détection du papillomavirus combiné au test de PAP au test PAP pratiqué seul[69,71,72,76]. Tous les essais cliniques comportent des comparaisons au sein des populations à risque élevé. Huit essais cliniques utilisent le HC-II : sept utilisent le HC-II seul[51,69,70,72-74,76] et un essai clinique utilise le HC-II et la PCR[71]. Le recrutement des participantes est décrit comme étant aléatoire dans un essai clinique effectué par Lytwyn (2000)[70]. Le biais de vérification est contrôlé ou ajusté dans les neuf essais cliniques (Tableau 3). L'étalon de référence dans tous les essais cliniques est un résultat histologique de CIN 2 ou plus élevé. Tous les essais cliniques ont recours au test de détection du papillomavirus pour le triage des résultats de ASCUS+ au test de PAP. Quatre essais cliniques font état du recours à une méthode d'insu auprès des évaluateurs des résultats[51,69,70,72]. Le soutien partiel de l'industrie est indiqué dans Manos (1999)[73] et Bergeron (2000) (Tableau 3)[69].

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des essais cliniques ayant recours au test de détection du papillomavirus pour le triage

Paramètre		**Nombre d'essais cliniques (n=9)**
Comparaison	Test de détection du papillomavirus effectué seul c. test de PAP Test de détection du papillomavirus et test de PAP c. test de PAP	9 (4)
Spectre de sujets	Populations à risque ordinaire Populations à risque élevé	0 9
Technique portant sur le papillomavirus Autre	HC-II PCR HC-II et PCR	7 1 1
Vérification	Résultats positifs et négatifs Résultats positifs et résultats négatifs aléatoires ou sélectionnés Résultats positifs	8 1 0
Étalon de référence	CIN 1 CIN 2/3	0 9
Seuil positif	ASCUS+ LIBG+ LIHG(+)	4 2 3
Financement par l'industrie	Soutien total Soutien partiel Aucun soutien Pas déclaré	0 2 6 1

Test de détection du papillomavirus à titre de test de surveillance

Les deux essais cliniques qui ont été indiqués pour cet examen examinent le rôle du test de détection du papillomavirus effectué seul par rapport à celui du test de PAP répété pour la surveillance de la CIN après traitement. L'essai clinique effectué par Nobbenhuis (2001) est une analyse prospective menée au Pays-Bas[79] et celui effectué par Paraskevaidis (2001) en Grèce est une analyse rétrospective[78]. Les deux essais cliniques ont recours au test PCR pour la détection du papillomavirus et les deux indiquent que l'âge moyen des participantes est de 34 ans. Le

recrutement de participantes est non aléatoire dans les deux essais cliniques. Dans l'essai clinique effectué par Nobbenhuis (2001), on a recours à une méthode d'insu auprès des évaluateurs des résultats. L'essai clinique effectué par Paraskevaidis (2001) est contrôlé pour tenir compte du biais de vérification. Les détails des caractéristiques pour les deux essais cliniques figurent à l'Annexe 9.

c) Analyse et synthèse des données

Une méta-analyse du taux de sensibilité et de spécificité était impossible puisque quelques essais cliniques avaient suffisamment de données pour calculer le nombre de participantes ayant obtenu un résultat positif ou négatif au test. La plupart des essais cliniques indiquaient les taux de sensibilité et de spécificité à titre de pourcentages (Annexe 9).

Le test de détection du papillomavirus à titre de test de dépistage primaire

Le test de détection du papillomavirus effectué seul par rapport au test de PAP

Tableau 4 : Essais cliniques portant sur le dépistage primaire ayant recours au test HC-II ou PCR et ayant un résultat histologique de CIN 2/3

Seuil positif	Sensibilité (plage de %); n=12 essais cliniques		Spécificité (plage de %); n=11 essais cliniques	
	Test de détection du papillomavirus	Test de PAP	Test de détection du papillomavirus	Test de PAP
ASCUS+; n=2	de 88 à 98	de 42 à 78	de 89 à 96	de 94 à 98
LIBG+; n=6	de 68 à 95	de 20 à 89	de 61 à 97*	de 87 à 99*
LIHG(+); n=4	de 96 à 100	de 60 à 86	de 16 à 87	de 89 à 99

*Tiré de cinq essais cliniques.

Les 12 essais cliniques font état des taux de sensibilité en comparant le test de détection du papillomavirus effectué seul au test de PAP pour le dépistage primaire avec un résultat histologique de CIN 2/3. La plage globale de la sensibilité du test de détection du papillomavirus dans les 12 essais cliniques est de 68 % à 100 %. Pour le test de PAP, elle est de 20 % à 89 % (Tableau 4). Tous les essais cliniques ayant recours au HC-II font état d'une sensibilité plus élevée du test de détection du papillomavirus en comparaison à celle du test de PAP. Deux essais cliniques ayant recours au test PCR font également état du taux de sensibilité plus élevé[60] ou semblable[55] du test de détection du papillomavirus en comparaison au test de PAP. Les 11 essais cliniques faisant état de la spécificité montrent des taux moins élevés du test de détection du papillomavirus (de 16 % à 97 %) par rapport au test de PAP (de 87 % à 99 %) (Tableau 4). Les plages de sensibilité et de spécificité du test de détection du papillomavirus dans six essais cliniques contrôlés ou ajustés pour tenir compte du biais de vérification sont de 68 % à 98 % et 61 % à 96 % respectivement. Pour ce qui est du test de PAP, les taux respectifs sont de 20 % à 78 % et de 91 % à 99 %.

Le test de détection du papillomavirus et le test de PAP par rapport au test de PAP
La plage de sensibilité du test de détection du papillomavirus combiné au test de PAP dans quatre essais cliniques est de 43 % à 96 % et celle du test de PAP est de 27 % à 89 %. La plage de spécificité des tests combinés dans trois essais cliniques et de 17 % à 91 % et celle du test de PAP est de 89 % à 96 %[58,61,67].

Le test de détection du papillomavirus à titre de test de triage
Le test de détection du papillomavirus effectué seul par rapport au test de PAP

Tableau 5 : Essais cliniques portant sur le triage ayant recours au test HC-II ou PCR avec un résultat histologique de CIN 2/3

Seuil positif	Sensibilité (plage de %); n=9 essais cliniques		Spécificité (plage de %); n=8 essais cliniques	
	Test de détection du papillomavirus	Test de PAP	Test de détection du papillomavirus	Test de PAP
ASCUS+; n=4	de 67,5 à 88	de 56 à 93	de 35 à 67	de 31 à 62
LIBG+; n=2	de 89,5 à 96	de 56 à 74	de 59 à 60	de 63 à 76
LIHG(+); n=3	de 66 à 89	de 35 à 85	de 50 à 66	92*

*Tiré de deux essais cliniques faisant état de taux semblables.

Les neuf essais cliniques font état des taux de sensibilité en comparant le test de détection du papillomavirus effectué seul au test de PAP pour le triage avec un résultat histologique de CIN 2/3. La plage de sensibilité globale du test de détection du papillomavirus dans neuf essais cliniques est de 66 % à 96 % et celle du test de PAP est de 35 % à 93 % (Tableau 5). Huit essais cliniques font état d'une sensibilité plus élevée du test de détection du papillomavirus (six sur le HC-II et deux sur la PCR) par rapport au test de PAP. La plage globale de la spécificité du test de détection du papillomavirus dans huit essais cliniques est de 35 % à 67 % et celle du test de PAP est de 31 % à 92 % (Tableau 5). Sept essais cliniques font état d'une spécificité moins élevée du test de détection du papillomavirus (six essais cliniques sur le HC-II et un essai clinique sur la PCR) par rapport au test de PAP.

Test de détection du papillomavirus et test de PAP par rapport au test de PAP
La plage de sensibilité du test de détection du papillomavirus combiné (à l'aide de HC-II) dans quatre essais cliniques est de 83 % à 95 % et celle du test de PAP effectué seul est de 35 % à 93 %. Les taux de spécificité respectifs sont de 29 % à 73 % et de 31 % à 92 %. Trois essais cliniques font état d'une sensibilité plus élevée et d'une spécificité moins élevée pour ce qui est du test combiné par rapport au test de PAP effectué seul. Lee (2001) indique une sensibilité semblable entre les deux groupes (93 %)[72] et Morin (2001) indique une spécificité plus élevée dans le test combiné ayant recours au HC-II et au test de PAP (73 %), mais pas dans le test ayant recours au test PCR et au test de PAP (58 %), comparativement au test de PAP effectué seul (63 %)[71].

Le test de détection du papillomavirus à titre de test de surveillance
Paraskevaidis (2001), qui utilise un résultat histologique de CIN 1+, fait état de taux de sensibilité et de spécificité de 93 % et de 84 % pour le test de détection du papillomavirus et de 49 % et 87 % pour le test de PAP, à quatre mois consécutifs au traitement[78]. Nobbenhuis (2001), qui utilise un résultat histologique de CIN 2/3, indique également des taux de sensibilité plus élevé du test de détection du papillomavirus comparativement au test de PAP pour une période allant jusqu'à un an de suivi. Toutefois, un taux de sensibilité équivalent entre les groupes est déclaré à deux ans (93 %)[79]. Une tendance inverse est observée pour la spécificité en ce qui a trait au suivi, c.-à-d. comparativement au test de PAP, on constate des taux moins élevés pour le test de détection du papillomavirus à trois mois (86 % c. 91 %) et des taux plus élevés à deux ans (99 % c. 96 %)[79].

d) Résumé

Vingt-trois essais cliniques distincts satisfont aux critères de sélection pour ce qui est de la comparaison du test de détection du papillomavirus au test de PAP. Il s'agit de 12 essais cliniques ayant recours au test de détection du papillomavirus à titre de test de dépistage primaire, de neuf essais cliniques qui y ont recours pour le triage des patientes ayant des ASCUS+ (un essai clinique qui contribue également au dépistage primaire) et de deux essais cliniques qui y ont recours à titre de surveillance de la CIN après traitement. Pour ce qui est des essais cliniques sur le dépistage primaire et le triage, l'âge moyen des participantes est de 36 ans (de 15 à 85 ans) et l'étalon de référence est un résultat histologique de CIN 2 ou plus élevé.

Dépistage primaire
Les 12 essais cliniques sur le dépistage primaire sont effectués dans 11 pays : trois essais cliniques en France; deux en Allemagne; un essai clinique chacun au Canada, au Costa Rica, en Grèce, en Afrique du Sud, au R.-U. et au Zimbabwe; et un essai clinique multicentrique recrutant des participantes au Belarus, en Lettonie et en Russie. Tous les essais cliniques comparent le test de détection du papillomavirus effectué seul au test de PAP et quatre (33 %) comparent la détection du papillomavirus comme test d'appoint au test de PAP. Dix essais cliniques ont recours au HC-II et deux essais cliniques ont recours au test PCR pour la détection du papillomavirus. Six essais cliniques sont contrôlés ou corrigés pour tenir compte du biais de vérification (50 %). L'anomalie du test primaire dans deux essais cliniques est un diagnostic de ASCUS+; dans six essais cliniques, un diagnostic de LIBG+; et dans quatre essais cliniques, un diagnostic de LIHG+. Le soutien partiel de l'industrie est indiqué dans un essai clinique.

- La plage de sensibilité globale du test de détection du papillomavirus dans 12 essais cliniques est de 68 % à 100 % et celle du test de PAP est de 20 % à 89 %. Tous les essais cliniques qui ont recours au HC-II font état d'une sensibilité plus élevée du test de détection du papillomavirus par rapport à celle du test de PAP. Les plages respectives dans six essais cliniques, qui sont contrôlés ou ajustés pour tenir compte du biais de vérification, sont de 68 % à 98 % et de 20 % à 78 %.

- Les 11 essais cliniques faisant état de la spécificité montrent des taux moins élevés relativement au test de détection du papillomavirus (de 16 % à 97 %), comparativement au test de PAP (de 87 % à 99 %). Les plages respectives dans six essais cliniques, qui sont contrôlés ou ajustés pour tenir compte du biais de vérification, sont de 61 % à 96 % et de 91 % à 99 %.

- La plage de sensibilité du test de détection du papillomavirus combiné au test de PAP dans quatre essais cliniques est de 43 % à 96 % et celle du test de PAP est de 27 % à 89 %. La plage de spécificité du test combiné dans trois essais cliniques est de 17 % à 91 % et celle du test de PAP est de 89 % à 96 %.

Triage

Les neufs essais cliniques sur le triage sont effectués dans six pays : deux essais cliniques chacun au Canada, en France et aux É.-U.; et un essai clinique chacun en République tchèque, en Corée et aux Pays-Bas. Tous les essais cliniques comparent le test de détection du papillomavirus effectué seul au test de PAP pour le triage des ASCUS+. Quatre de ces essais cliniques (44 %) comparent le test de détection du papillomavirus comme test d'appoint au test de PAP. Huit essais cliniques ont recours au HC-II. Tous les essais cliniques sont contrôlés ou ajustés pour tenir compte du biais de vérification. L'anomalie du test primaire dans quatre essais cliniques est un diagnostic de ASCUS+; dans deux essais cliniques, un diagnostic de LIBG+; et dans trois essais cliniques, un diagnostic de LIHG+. Le soutien partiel de l'industrie est indiqué dans deux essais cliniques.

- La plage de sensibilité globale du test de détection du papillomavirus dans neuf essais cliniques est de 66 % à 96 % et celle du test de PAP est de 35 % à 93 %. Huit essais cliniques font état d'une sensibilité plus élevée du test de détection du papillomavirus (six sur le HC-II et deux sur la PCR), comparativement au test de PAP.

- La plage de spécificité globale du test de détection du papillomavirus dans huit essais cliniques est de 35 % à 67 % et celle du test de PAP est de 31 % à 92 %. Sept essais cliniques font état d'une spécificité moins élevée du test de détection du papillomavirus (six essais cliniques sur le HC-II et un essai clinique sur la PCR), comparativement au test de PAP.

- La plage de sensibilité du test de détection du papillomavirus combiné (à l'aide du HC-II) dans quatre essais cliniques est de 83 % à 95 % et celle du test de PAP effectué seul est de 35 % à 93 %. Les taux de spécificité respectifs sont de 29 % à 73 % et de 31 % à 92 %. Trois essais cliniques font état d'une sensibilité plus élevée et d'une spécificité moins élevée du test combiné, comparativement au test de PAP effectué seul.

Surveillance

- On ne dispose pas suffisamment de données probantes sur la sensibilité et la spécificité comparatives du test fondé sur la détection du papillomavirus appliqué comme moyen de surveillance.

5 EXAMEN DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

5.1 Méthodes

Un protocole a été élaboré *a priori* et suivi tout au long du processus d'examen.

5.1.1 Stratégie de recherche documentaire

La stratégie de recherche économique a été élaborée selon la stratégie de recherche clinique (Annexe 2). Un filtre économique a remplacé le filtre s'attachant aux essais cliniques et à la qualité des tests. Toutes les sources consultées pour la recherche clinique ont également été consultées pour la recherche économique. De plus, la version cédérom de la base de données Health Economic Evaluations Database (HEED) a fait l'objet de recherches et d'une mise à jour au fur et à mesure que de nouveaux éléments étaient reçus (Annexe 2).

5.1.2 Critères de sélection

Les études économiques étaient susceptibles d'être retenues si elles satisfaisaient à chacun des critères ci-dessous :

a) Plan d'étude

- une évaluation économique complète (analyse comparative des coûts et des conséquences d'autres plans d'action) qui incluait des études coûts-avantages (conséquences mesurées en dollars), des études coûts-efficacité (conséquences mesurées en valeurs naturelles), des études coûts-utilité (conséquences mesurées en valeurs dérivées, notamment, les années de vie pondérées par la qualité) et des études sur la minimisation des coûts (avec une preuve que l'intervention et que l'intervention comparative sont aussi efficaces)[80].

  ou

- une étude comparative des coûts portant sur un examen des coûts au niveau micro-économique.

b) Population

- comme dans l'examen clinique.

c) Intervention/intervention comparative

- comme dans l'examen clinique.

d) Principaux résultats

- résultats présentés à titre de mesure incrémentale de l'incidence de passer de l'intervention comparative à l'intervention, c.-à-d. un rapport coûts-efficacité incrémental ou une mesure incrémentale de l'avantage net (comme dans le coût par année de vie pondérée par la qualité, le coût par année de vie épargnée, le coût par lésion évitée)

ou

- dans le cas d'une étude comparative des coûts, les coûts sont exprimés en dollars ou en ressources.

5.1.3 Méthode de sélection

Une fois les résultats du processus de recherche réunis, deux examinateurs (AB et HN) ont appliqué d'une façon générale le critère d'admissibilité au titre de chaque référence, résumé et aux mots clés (le cas échéant). Lorsqu'il y avait désaccord ou incertitude, le document était retenu pour la prochaine étape dans le processus. Les autres documents étaient retenus en vue de l'extraction à titre de documents sur support papier en version intégrale.

Les mêmes examinateurs ont ensuite appliqué le critère d'admissibilité aux documents obtenus en version intégrale. Ils ont utilisé une formule d'inclusion/exclusion (Annexe 3B). Si une étude obtenait un « oui » à toutes les questions, elle pouvait être incluse dans l'examen. Les désaccords entre les examinateurs ont été réglés par consensus.

5.1.4 Stratégie d'extraction/abstraction des données

Deux examinateurs ont utilisé une formule d'extraction des données afin d'extraire et de consigner de façon indépendante les renseignements pertinents (Annexe 5).

5.1.5 Stratégie d'évaluation de la qualité des études

En raison des délais prescrits, on a eu recours à aucun outil pour évaluer la qualité des études incluses. La source de financement des études a toutefois été notée.

5.1.6 Méthodes d'analyse des données

Comme le montrent les tableaux de la section 5.2, il y avait une certaine hétérogénéité dans les études incluses au chapitre de la conception et d'autres caractéristiques. Ainsi, on n'a pas tenté de mettre en commun les résultats quantitativement. Une analyse quantitative a plutôt été menée. Laupacis et ses collaborateurs ont discuté des plages du rapport coûts-efficacité relativement aux décisions de financement continu[81]. Même si la désignation d'une intervention dite « rentable » est arbitraire, elle peut être un indicateur utile.

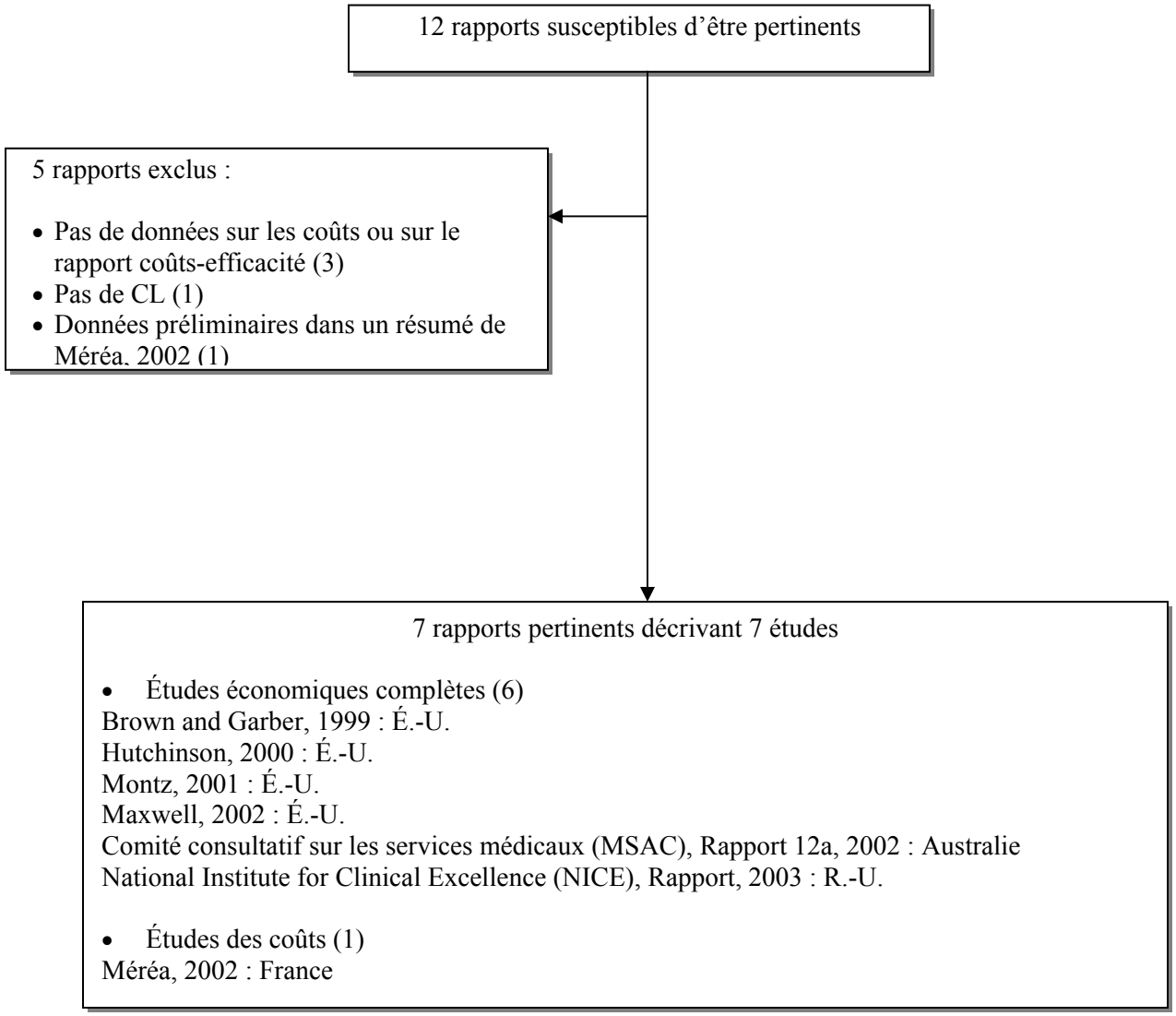
5.2 Résultats

5.2.1 Quantité de rapports de recherche disponibles

a) La CL par rapport au test de PAP

On a extrait 12 rapports sur la CL par rapport au test de PAP. Sept rapports satisfaisaient aux critères de sélection[19,20,36,82-85] et cinq ne satisfaisaient pas à ces critères (Annexe 6). Le diagramme de la sélection est présenté à la Figure 10.

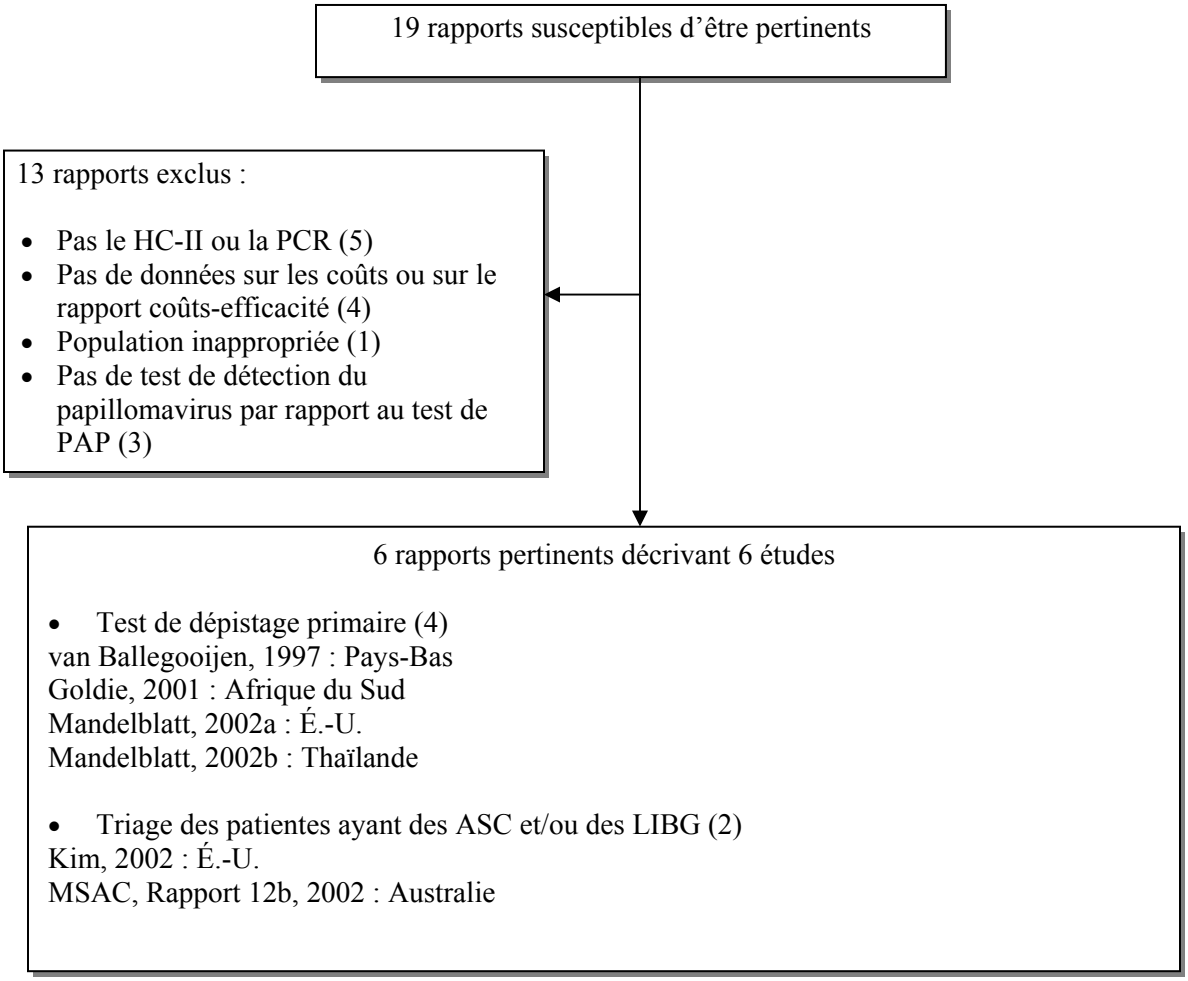
Figure 10 : Diagramme des rapports sélectionnés



b) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP

Nous avons extrait 19 rapports sur le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP. Six rapports satisfaisaient aux critères de sélection[6,86-90] et 13 ne satisfaisaient pas à ces critères (Annexe 6). Le diagramme de la sélection est présenté à la Figure 11.

Figure 11 : Diagramme des rapports sélectionnés



5.2.2 Caractéristiques des études

a) La CL par rapport au test de PAP

Auteur, année (emplacement)	Méthode	Population cible / fréquence de l'intervention	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Brown et Garber, 1999 (É.-U.)[36]	Modèle portant sur l'état de transition variant dans le temps à neuf états Perspective sociétale Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages	Cohorte de femmes âgées de 20 à 65 ans représentative de la population	CL 93 PAP 82	CL 96 PAP 96
Hutchinson, 2000 (É.-U.)[82]	Le modèle A Markov décrit la progression à partir de l'étape de la mise en commun des résultats du dépistage jusqu'à quatre états des résultats de tests. Les autres états décrivent la progression à partir du traitement du cancer et de la survie jusqu'à la survie subséquente et la mort. Perspective du payeur Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages	Cohorte de 100 000 femmes âgées de 20 à 65 ans	(LIBG à LIHG) CL de 75 à 82 PAP de 50 à 55	ND (CL=PAP)
Montz, 2001 (É.-U.)[83]	Modèle semblable au modèle de Hutchinson 2000 Perspective du payeur Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages	Cohorte de 100 000 femmes âgées de 20 à 80 ans	CL 73 PAP 51	ND (CL=PAP)
Maxwell, 2002 (É.-U.)[84]	Modèle de simulation de Markov de l'évolution naturelle du cancer du col en milieu de soins militaire Perspective du payeur Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages	Cohorte de 100 000 bénéficiaires âgées de 18 à 85 ans Dépistage tous les ans, tous les deux ans ou tous les trois ans	CL 82 PAP 51	CL 92 PAP 97
MSAC 12a, 2002 (Australie)[19]	Modèle d'analyse des décisions Perspective du payeur Taux d'actualisation pas déclaré	Cohorte de femmes représentant la population qui participera au programme de dépistage du cancer du col (deux ans)	CL 80 PAP 80	CL 99,4 PAP 99,4
NICE, 2003 (R.-U.)[20]	Modèle de macrosimulation qui évalue les répercussions du programme de dépistage et les tables de survie pour la mortalité toutes causes confondues par âge Perspective du payeur Actualisation établie à 6 % pour les coûts et à 1,5 % pour les avantages	Suivi de l'expérience de vie d'une cohorte de femmes âgées de 18 à 95 ans	CL 67 PAP 60	CL 97 PAP 97
Méréa, 2002 (France)[85]	Étude des coûts à l'aide de l'observation directe Perspective du payeur Actualisation établie à 5 % pour les coûts	100 000 examens par année	ND	ND

b) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP

Auteur, année (emplacement)	Méthode	Population cible / fréquence de l'intervention	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Dépistage primaire				
van Ballegooijen, 1997 (Pays-Bas)[90]	Deux modèles mis au point : A. Infection prolongée au papillomavirus et sensibilité élevée du test de détection du papillomavirus B. Infection de courte durée au papillomavirus et faible sensibilité du test de détection du papillomavirus Perspective du payeur Pas de taux d'actualisation Méthode de détection par PCR du HPV	Femmes entre 30 et 60 ans Dépistage tous les trois ans, tous les cinq ans ou tous les 10 ans	HPV de 50 à 100 PAP de 80 à 87,5	HPV ND PAP ND
Goldie, 2001 (Afrique du Sud)[86]	Évolution naturelle et modèle de dépistage dans un milieu de faibles ressources Perspective sociétale Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages Méthode de détection par HC-II du HPV	Cohorte hypothétique de femmes de 30 ans non testées précédemment Dépistage longitudinal comparativement à pas de dépistage	HPV 84 PAP 60	HPV 88 PAP 95
Mandelblatt, 2002a (É.-U.)[88]	Modèle de simulation de l'évolution naturelle de la néoplasie avec 18 scénarios de dépistage (deux intervalles de dépistage et trois stratégies) Perspective sociétale Taux d'actualisation pas déclaré Méthode de détection par HC-II ou PCR du HPV	Femmes entre 20 et 65 ans, 75 ans ou jusqu'à la mort Dépistage tous les deux ans ou tous les trois ans comparativement à pas de dépistage	HPV de 55 à 89 PAP de 67 à 80	HPV 86 PAP 87
Mandelblatt, 2002b (Thaïlande)[89]	Modèle de simulation fondé sur la population pour les pays en développement (17 états de santé et sept stratégies de dépistage) Perspective sociétale Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages Méthode de détection par HC-II ou PCR du HPV	Cohorte de femmes âgées de 20 à 70 ans Dépistage tous les cinq ans ou tous les 10 ans comparativement à pas de dépistage	HPV de 56 à 79 PAP de 20 à 46	HPV 79 PAP 94,5
Triage				
Kim, 2002 (É.-U.)[87]	Modèle de l'évolution naturelle pour comparer trois stratégies : colposcopie immédiate, triage s'attachant à la détection du papillomavirus ou test de PAP répété Perspective sociétale Actualisation établie à 3 % pour les coûts et les avantages Méthode de détection par HC-II du HPV	Cohorte hypothétique d'adolescentes entrées dans le modèle à 13 ans et dont le résultat d'analyses cytologiques est ASCUS Dépistage tous les deux ans	HPV de 83 à 93 PAP de 56 à 64	HPV de 75 à 85 PAP 95

Auteur, année (emplacement)	Méthode	Population cible / fréquence de l'intervention	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
MSAC 12b, 2002 (Australie)[6]	Modèle d'analyse des décisions Horizon de deux ans avec l'approche directrice actuelle du Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) à titre de comparaison Perspective et actualisation pas déclarées Méthode de détection par HC-II du HPV	Cohorte de femmes représentative de la population avec une prédiction par voie cytologique d'anomalie de bas grade	HPV 92 PAP 80	HPV 54 PAP 99,4

5.2.3 Résultats

a) La CL par rapport au test de PAP

Auteur, monnaie (année de la monnaie)	Stratégie	Coût moyen*	Journées-personnes obtenues†	Coût par année-personne obtenue‡	Analyse de la sensibilité
Brown et Garber, $US (1996)[36]	PAP, 4 fois par année	446	23,91		L'incidence du cancer a de plus grandes répercussions sur les paramètres de la population. ThinPrep est rentable si la sensibilité additionnelle est de 50 % plus élevée que l'hypothèse de base.
	ThinPrep, 4 fois par année	505	25,07	18 565§	
	Thin Prep, 3 fois par année	695	25,73	36 958	
	ThinPrep, 2 fois par année	1 059	26,19	93 560	
	ThinPrep, une fois par année	2 194	26,80	363 498	
Hutchinson, $US (1997)[82]	PAP, 10 fois par année	556	3,5		Les données décrivant les taux de conformité actuels montrent que ThinPrep est rentable (<50 000 $US) dans l'ensemble de la population (9,5/100 000 cancers par année), mais pas au sein de la population composée de femmes, qui sont testées au moins tous les trois ans (3,4/100 000 cancers par année).
	ThinPrep, 10 fois par année	569	5,1	2 966	
	ThinPrep, 5 fois par année	647	6,9	5 054	
	ThinPrep, 3 fois par année	729	7,7	12 167	
	ThinPrep, 2 fois par année	836	8,2	28 157	
	ThinPrep, une fois par année	1 191	8,8	117 722	

* Coût moyen du test fondé sur la CL
† Estimation des journées-personnes gagnées par patiente par l'application du test fondé sur la CL
‡ Coût incrémental par année-personne additionnelle gagnée (CL par rapport au test de PAP)
§ En comparaison au test de PAP au même intervalle de fréquence

Auteur, monnaie (année de la monnaie)	Stratégie	Coût moyen*	Journées-personnes obtenues†	Coût par année-personne obtenue‡	Analyse de la sensibilité
Montz, $US (1997)[83]	PAP, conformité autodéclarée CL, même conformité	ND ND	ND ND	 15 296	La CL semble être rentable dans toutes les hypothèses de conformité.
Maxwell, $US (2000)[84]	PAP, 3 fois par année CL, 3 fois par année CL, 2 fois par année CL, une fois par année CL+HPV, 3 fois par année	484 601 792 1 441 597	27,7033* 27,7082 27,7137 27,7166 27,7113	 23 837 65 679 154 692 14 112	Au fur et à mesure que la sensibilité du test de PAP augmente, la spécificité diminue. À des niveaux de sensibilité élevés (98 % pour la CL), une option, la CL+le test de détection du papillomavirus tous les trois ans, est moins dispendieuse que 50 000 $US par année de vie obtenue.
MSAC 12a, $A (2001)[19]	PAP, 2 fois par année CL, 2 fois par année	89 101	ND ND	(pas de différence entre les groupes de la proportion de femmes ayant des lésions de haut grade)	La sensibilité minimale à laquelle la CL produit un rapport coûts-efficacité de 40 000 $A ou moins par année de vie obtenue est de 90 %, comparativement à 80 % pour le test de PAP, si on présume que la spécificité demeure à 99,4 %.
NICE, £UK (2003)[20]	PAP, 5 fois par année CL, 5 fois par année CL, 3 fois par année CL, 2 fois par année	52,26 52,97 80,26 113,90	57 58,5 57,5 57,2	 174 677 2 140	Plusieurs analyses indiquent qu'avec la CL, un intervalle de deux ans peut être rentable.
Méréa, $US (1999)[85]	PAP, tous les ans ThinPrep, tous les ans	11,5 14	ND ND	ND ND	Pour ce qui est des deux techniques, le coût moyen est plus élevé pour les laboratoires dans le secteur privé que pour ceux du secteur public.

* Coût moyen du test fondé sur la CL
† Estimation des journées-personnes gagnées par patiente par l'application du test fondé sur la CL
‡ Coût incrémental par année-personne additionnelle gagnée (CL par rapport au test de PAP)
§ En comparaison au test de PAP au même intervalle de fréquence

b) Test de détection du papillomavirus c. test de PAP

Auteur, monnaie (année de la monnaie)	Stratégie	Coût moyen*	Journées-personnes obtenues †	Coût par année-personne obtenue ‡	Analyse de la sensibilité
Dépistage primaire					
van Ballegooijen, Dfl (1997)[90]	PAP, 3 fois par année HPV, 3 fois par année (B) HPV, 10 fois par année (A) PAP+HPV, 10 fois par année (A)	740 1 250 230 460	23,72 22,65 24,09 24,82	11 400 20 100 3 500 6 800	Les changements à la fréquence des suivis et aux coûts du test de détection du papillomavirus n'ont pas eu d'incidence sur le rapport coût-efficacité relatif du modèle de base.
Goldie, $US (1999)[86]	Test de PAP suivi d'un traitement des femmes ayant obtenu un résultat de test positif à la deuxième visite HPV (même suivi que pour le test de PAP)	44 43	19,15§ 19,17	HPV à faible dominance	Le classement par ordre des stratégies de dépistage n'a pas changé dans l'analyse unidirectionnelle.
Mandelblatt (a), $US (2000)[88]	PAP, 3 fois par année jusqu'à 100 ans HPV, 3 fois par année HPV, 2 fois par année PAP+HPV, 3 fois par année PAP+HPV, 2 fois par année	6 851 6 964 7 489 7 422 7 980	27,0204** 27,0213 27,0356 27,0352 27,045	12 556†† 1 810 000 38 581 70 737	Le test de détection du papillomavirus serait plus efficace et moins coûteux que le test de PAP à un seuil de coût de 5 $US pour le test de détection du papillomavirus.
Mandelblatt (b), $US (2000)[89]	PAP, 5 fois par année HPV, 5 fois par année HPV, 10 fois par année PAP+HPV, 10 fois par année PAP+HPV, 5 fois par année	55 182 102 125 224	27,0408‡‡ 27,0523 27,0498 27,0504 27,0618	11 043 4 863 6 118 8 048	Les résultats de base étaient sensibles à plusieurs variables, y compris les coûts et les caractéristiques des tests.

* Coût moyen du test de détection du papillomavirus
† Estimation des journées-personnes gagnées par patiente par l'application du test de détection du papillomavirus
‡ Coût incrémental (test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP) par année-personne supplémentaire gagnée (test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP)
§ Espérance de vie moyenne en années
** Années de vie pondérées par la qualité gagnées (QALY)
†† En comparaison au test de PAP au même intervalle de fréquence (coût par QALY)
‡‡ Années-personnes et coûts-efficacité comparativement au test de PAP au même intervalle de fréquence

Auteur, monnaie (année de la monnaie)	Stratégie	Coût moyen*	Journées-personnes obtenues †	Coût par année-personne obtenue ‡	Analyse de la sensibilité
Triage					
Kim, $US (2000)[87]	Test de PAP répété, 2 fois par année HPV, 2 fois par année	1 520 1 461	28,78807* 28,78987	HPV à faible dominance	La cytologie répétée n'était plus dominée lorsque le coût du test de détection du papillomavirus a dépassé 190 $US.
MSAC 12b, $A (2002)[6]	Lignes directrices du NHMRC HPV	455,09 528,11	9,2 %† 8,8 %	L'approche du NHMRC domine le test de détection du papillomavirus pour ce qui est de la gestion des anomalies de bas grade	La conclusion est particulièrement sensible à la prévalence estimée de lésions de haut grade chez les femmes pour qui il y a prédiction cytologique d'anomalies de bas grade.

* Coût moyen du test de détection du papillomavirus
† Estimation des journées-personnes gagnées par patiente par l'application du test de détection du papillomavirus
‡ Coût incrémental (test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP) par année-personne supplémentaire gagnée (test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP)
§ Espérance de vie moyenne en années
** Années de vie pondérées par la qualité gagnées (QALY)
†† En comparaison au test de PAP au même intervalle de fréquence (coût par QALY)
‡‡ Années-personnes et coûts-efficacité comparativement au test de PAP au même intervalle de fréquence

5.2.4 Financement et soutien

Brown et Garber, 1999	Appuyé par Technology Evaluation Center of Blue Cross-Blue Shield.
Hutchinson, 2000	Financé par Cytyc Corporation.
Montz, 2001	Appuyé en partie par une subvention sans restriction de Cytyc Corporation. Dr Montz a reçu des honoraires pour avoir participé à une conférence parrainée par Cytyc Corporation.
Maxwell, 2002	Un coauteur (Myers) a reçu précédemment une subvention sans restriction de Digene Inc. relativement à l'évaluation des questions économiques entourant le test de détection du papillomavirus. Un autre coauteur (Carlson) a rédigé un mémoire de décisions qui a mené à la mise en œuvre du test fondé sur la cytologie liquide et du test HPV réflexe à l'aide de ThinPrep et du HC-II, toutes les installations médicales de l'armée à l'échelle mondiale.
MSAC, Rapport 12a, 2002	Pas de financement par l'industrie déclaré.
NICE, Rapport, 2003	Pas de financement par l'industrie déclaré.
Méréa, 2002	Le ministère français des Affaires sociales et l'Association de la recherche sur le cancer étaient les parrains des subventions.
Van Ballegooijen, 1997	Financé par le Dutch Health Insurance Council.
Goldie, 2001	Le coauteur Wright fait partie du bureau des conférenciers de Cytyc Corporation et a reçu une subvention de Digene Corp et de 3M Pharmaceuticals.
Mandelblatt, 2002a	Le coauteur Barter fait partie du bureau des conférenciers de Digene et de Cytyc Corporation; il est propriétaire d'actions de Digene.
Mandelblatt, 2002b	Préparé sous contrat pour le Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics Corp. Appuyé en partie par le National Institute on Aging, le US Department of the Army et la Bill and Melinda Gates Foundation.
Kim, 2002	Le coauteur Wright était le principal enquêteur pour les essais cliniques portant sur le test visant à déceler la présence de l'ADN du papillomavirus et la CL financés par Digene Corp et Cytyc Corporation.
MSAC, Rapport 12b, 2002	Pas de financement par l'industrie déclaré.

5.3 Résumé

Treize études (de l'Australie, de la France, des Pays-Bas, du R.-U., des É.-U.; et de deux pays moins développés, l'Afrique du Sud et la Thaïlande) satisfont aux critères de sélection. Sept études portent sur la CL (six évaluations économiques et une étude des coûts) et six portent sur le test de détection du papillomavirus (toutes des évaluations économiques : quatre pour le dépistage primaire et deux pour le triage). La détermination du coût-efficacité incrémental de la CL et du test de détection du papillomavirus peut être problématique, étant donné l'incertitude concernant les principaux paramètres, notamment, leur sensibilité et leur spécificité comparatives relativement aux programmes actuels fondés sur le dépistage au moyen du test de PAP.

a) La CL par rapport au test de PAP

En ce qui a trait à la spécificité et à la sensibilité déclarées, les examens cliniques et économiques donnent des résultats semblables avec quelques exceptions. Pour la CL, les essais cliniques de Hutchinson[82], de Montz[83] et de Maxwell[84] indiquent une sensibilité plus élevée par rapport à l'examen clinique. L'étude du MSAC[19] indique une sensibilité moins élevée que celle de l'examen clinique, mais la plupart des études ont une spécificité équivalente. Six des sept études incluses sont menées selon la perspective du payeur et une est menée d'un point de vue sociétal. Il y a un manque de données sur la spécificité de la part de Hutchinson[82] et de Montz[83] et sur les coûts et résultats de la part de Montz[83] et de Merea[85].

Les résultats de la CL suggèrent que procéder à des tests à une fréquence de trois ans ou plus peut être rentable, tandis que des dépistages annuels ou tous les deux ans pourraient ne pas l'être, conformément au guide du R.-U.[24] (basé sur le rapport du NICE[20]). On conclut que la CL est susceptible d'être rentable, comparativement au test de PAP, malgré ses coûts connexes plus élevés; et cela après avoir pris en considération la possibilité d'une sensibilité accrue, d'une réduction des tests inadéquats et d'améliorations probables de l'efficience des laboratoires.

b) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP

Pour ce qui est du test de détection du papillomavirus, les essais cliniques de Van Ballegooijen[90] et de Mandelblatt[88] ont dans l'ensemble une sensibilité moins élevée, comparativement à l'examen clinique. Les études économiques en général ont des taux de spécificité plus élevés pour le test de détection du papillomavirus, comparativement à l'examen clinique. Quatre des six études du papillomavirus sont sociétales et une n'est pas déclarée. Il y a un manque de résultats de la part du MSAC[6] sur la perspective et l'actualisation. Au chapitre du test s'attachant à la détection du papillomavirus, les résultats ne sont pas aussi clairs et nets que ceux de la CL. Des modèles des États-Unis indiquent que dans le dépistage primaire, les tests fondés sur la détection du papillomavirus pratiqués aux trois ans ou à intervalles plus longs sont rentables par rapport au test de PAP. Les données probantes tirées d'un modèle de triage en Australie indiquent que les tests s'attachant à la détection du papillomavirus effectués chez les femmes présentant des anomalies cytologiques de bas grade sont plus dispendieux et moins efficaces que le plan de gestion actuel.

6 DISCUSSION

6.1 Résumé des résultats

6.1.1 Examen clinique

a) La CL par rapport au test de PAP

L'utilisation de la CL diminue le nombre de résultats faussement négatifs en comparaison avec le test de PAP. D'autres examens systématiques font état d'une sensibilité accrue avec l'utilisation de la CL, comparativement au test de PAP[19,20,91,92]. Ce résultat doit être considéré provisoire en raison d'enjeux liés à la représentativité et à l'exhaustivité des échantillons des essais cliniques. Comme dans les examens systématiques précédents, plus de 50 % des essais cliniques dans cet examen évaluent la sensibilité et la spécificité d'un sous-ensemble sélectionné de femmes, qui ont un résultat positif au test fondé sur la CL ou au test de PAP, et qui doivent subir d'autres examens, cela étant de l'histologie dans la plupart des essais cliniques. Il s'agit habituellement d'un petit sous-ensemble, qui est souvent incomplet puisque ce ne sont pas toutes les participantes qui sont recrutées dans des études définitives, permettant seulement le calcul d'estimations relatives de la sensibilité et de la spécificité. De plus, bon nombre d'essais cliniques ne déterminent pas de limite supérieure pour la période pendant laquelle le résultat histologique est déterminé.

Les participantes à ces essais cliniques proviennent de populations à risque ordinaire et de populations à risque élevé. Cela a une incidence importante sur le diagnostic annoncé à partir de l'incidence relative de la maladie. Il n'y a pas de différence statistique au chapitre des taux de sensibilité entre le test fondé sur la CL et le test de PAP pour les populations à risque élevé suite à une stratification selon le spectre des maladies des essais cliniques. Il y a toutefois une différence statistique pour les populations à risque ordinaire entre les deux méthodes. Ce résultat est conforme aux constatations tirées d'une méta-analyse récente commandée par NICE au R.-U.[20]. En août 2003, en se fondant sur les constatations du rapport commandé, le National Health Service du R.-U. a recommandé que la CL soit utilisée à titre de moyen primaire de traiter les échantillons du programme de dépistage du cancer du col en Angleterre et au pays de Galles[24]. Il est également recommandé d'évaluer plus à fond les techniques de CL, puisqu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour indiquer qu'une méthode est meilleure qu'une autre[24].

La plupart des données probantes en appui à la CL sont fondées sur les résultats tirés d'essais cliniques à échantillons fractionnés. Le prélèvement cervical est divisé en des prélèvements distincts : un utilisé pour un test de PAP conventionnel et l'autre pour la CL. Cela peut être une évaluation inéquitable des deux techniques puisqu'une moins grande quantité du prélèvement est disponible pour l'une ou l'autre[20,92]. L'influence du plan d'étude sur les taux de sensibilité est difficile à évaluer, étant donné le petit nombre d'essais cliniques utilisés dans cette analyse.

Les efforts visant à accroître la sensibilité des tests sont couramment associés à une diminution de la spécificité et ainsi, à une augmentation des diagnostics faussement positifs. On dispose de

peu de données probantes relativement à la spécificité de la CL[19,20]. Les diagnostics faussement positifs n'ont pas beaucoup attiré l'attention aux fins de la recherche jusqu'à présent. L'effet indésirable sur la qualité de vie d'une femme causé par des tests répétés non nécessaires et des enquêtes possibles réduirait la rentabilité des technologies de dépistage réduisant la spécificité.

On observe une diminution de la proportion de spécimens non satisfaisants pour l'évaluation par la CL, même si les essais cliniques déterminés pour cet examen révèlent une plage chevauchante dans cette proportion avec la CL et le test de PAP. L'analyse de la sensibilité révèle que les différences de l'évaluation du caractère adéquat des spécimens peuvent s'expliquer par différents facteurs, y compris une variation de la technique de CL et de l'utilisation du plan d'étude.

Les laboratoires peuvent choisir d'introduire la CL pour des raisons autres que l'exactitude diagnostique, y compris une augmentation de la part de marché, la capacité de mener des tests supplémentaires (test de détection du papillomavirus, méthodes de dépistage automatisé) ou une plus grande uniformité au sein des laboratoires[19,20]. Près des deux tiers des essais cliniques dans cet examen sont financés en partie ou entièrement par les fabricants de technologies de CL.

b) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP

Le test de détection du papillomavirus semble être plus sensible mais moins spécifique que le test de PAP à titre de test de dépistage primaire et de méthode de triage pour les femmes atteintes d'anomalies cytologiques. On ne dispose pas suffisamment de données probantes sur la sensibilité et la spécificité comparatives des tests fondés sur la détection du papillomavirus appliqués comme moyen de surveillance. Les essais cliniques qui évaluent l'utilisation du test HC-II ou PCR dans le triage révèlent que les seuils positifs (c.-à-d. si les résultats se situent au-delà de ces niveaux, alors d'autres études sont nécessaires) varient au sein des essais cliniques, ce qui fait qu'il est inapproprié de calculer une statistique d'étude globale. Comme dans le cas de la CL, le fait que certains essais cliniques ne satisfont pas à divers critères de validité, conjugué à la limite que ce ne soit pas toutes les femmes qui fassent l'objet de l'étalon de référence de la colposcopie, rend l'interprétation difficile. La sensibilité accrue associée à la détection du papillomavirus comme test d'appoint et au test de PAP peut permettre à l'intervalle entre les procédures de dépistage d'être prolongé sans danger de un à deux ans, ce qui est recommandé dans le test fondé sur la cytologie liquide, jusqu'à trois ans ou plus, avec l'utilisation des tests combinés.

L'utilisation du test de détection du papillomavirus est dépendante de l'âge. Le test de détection du papillomavirus peut ne pas être convenable pour le dépistage chez les jeunes femmes, en raison d'un taux positif élevé causé par des infections transitoires à des souches oncogènes du papillomavirus[4]. Comme le mentionnent Wright et Schiffman : « À ce jour aux États-Unis, la plupart des jeunes femmes deviennent infectées par le papillomavirus quelques années après être devenues sexuellement actives. Des infections concurrentes et consécutives multiples par différents types oncogènes du papillomavirus sont courantes. Ces dizaines de millions d'infections sont habituellement transitoires et sans importance sur le plan clinique, bien qu'elles produisent fréquemment des changements cytologiques temporaires. Heureusement, seulement quelques femmes infectées par le papillomavirus deviennent infectées de façon persistante (par exemple, approximativement 10 % demeurent infectées à cinq ans); c'est ce plus petit groupe qui court un risque considérable (plus élevé que 50 %) de développer des lésions précancéreuses de haut grade ou un cancer du col si le dépistage n'est pas effectué. Ainsi, la possibilité d'une

utilisation excessive du test de l'ADN du papillomavirus est particulièrement problématique pour les femmes à l'adolescence et dans la vingtaine, qui sont susceptibles d'avoir de nouvelles infections transitoires par le papillomavirus, mais qui ne sont pas susceptibles d'avoir un cancer du col en raison de la longue période de latence – des années ou même des dizaines d'années – entre l'apparition de l'infection par le papillomavirus et le développement du cancer[93]. » Les essais cliniques de l'examen actuel recrutaient des femmes d'âges variés, mais la plupart indiquent un âge moyen de 36 ans parmi les groupes du test de détection du papillomavirus et du test de PAP.

Le rôle le plus approprié du test de détection du papillomavirus (à titre de dépistage primaire ou dans le triage des femmes atteintes d'anomalies cytologiques à la limite de la malignité ou de bas grade) dépend de l'infrastructure de dépistage existante[94]. Pour ce qui est des contextes cliniques dans lesquels un programme fondé sur le test de PAP efficace et bien organisé est en place, la question est de savoir si le test de détection du papillomavirus contribue au programme actuel, au fur et à mesure que des questions sont soulevées au sujet du rapport coûts-efficacité, du contrôle de la qualité et de la valeur ajoutée à la pratique actuelle. En revanche, pour ce qui est des contextes que l'on trouve habituellement dans les pays en voie de développement, où le dépistage est non existant ou inefficace en raison d'une cytologie de faible qualité, les questions de base de la sensibilité, de la spécificité et du coût du test deviennent primordiales. Les essais cliniques de cet examen sont représentatifs de ces deux contextes.

L'ALTS est exclue de l'analyse actuelle du triage[95-97] puisque les lames des participantes du volet témoin sont préparées par ThinPrep et pas par le test de PAP. L'ALTS est un essai clinique multicentrique, randomisé et contrôlé mené par le National Cancer Institute des É.-U. dans le but de comparer les stratégies de gestion des deux à trois millions de femmes ayant des ASCUS et du 1,25 million de femmes dont les résultats par voie cytologique indiquent des LIBG aux É.-U. chaque année. L'ALTS a publié ses constatations cliniques jusqu'à ce jour dans six rapports. Les principales constatations tirées de cet essai clinique sont résumées à l'Annexe 8. L'ALTS montre que les interprétations cytologiques des LIBG sont tellement associées au papillomavirus qu'un test de triage pour le papillomavirus n'est pas utile. Toutefois, par une interprétation des ASCUS, approximativement 40 à 50 % des femmes ont un résultat positif au test de détection du papillomavirus. Les données de l'ALTS suggèrent que le triage pour le papillomavirus est la stratégie la plus efficace pour la gestion des femmes ayant des ASCUS. Les analyses coûts-efficacité de ces données sont en cours et seront publiées.

6.1.2 Examen économique

Les estimations de la sensibilité et de la spécificité du test sont les principales sources d'incertitude dans les modèles économiques que l'on utilise pour évaluer le rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus. À ces techniques sont associés des coûts plus élevés (principalement des coûts de laboratoire). La magnitude de toute épargne (notamment, dans le cas d'un nombre moins élevé de tests répétés ou d'un traitement réduit de la maladie envahissante) est difficile à quantifier à l'aide des résultats des études économiques de cet examen. Dans les analyses économiques de ces tests, presque aucun effort n'est déployé pour quantifier les répercussions financières sur les patientes. Puisque aucune des études incluses n'a été réalisée au Canada, il y a des répercussions sur la généralisabilité des

constatations. De plus, certaines des études incluses ont été réalisées dans des pays moins développés.

Cet examen ne prend pas en considération l'utilisation de méthodes assistées par ordinateur dans le dépistage du cancer du col. Ces méthodes sont utilisées avec la CL dans bon nombre de laboratoires de cytopathologie, alors ce facteur devrait être pris en considération au moment d'évaluer l'incidence économique de la CL. Certaines des questions méthodologiques associées au test de détection du papillomavirus seront traitées dans l'analyse de rentabilité continue de l'ALTS et dans d'autres essais cliniques.

6.2 Limites de l'étude

La plus importante limite des essais cliniques fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus est que la sensibilité et la spécificité réelles des tests de dépistage, tant pour le test de PAP que pour les nouvelles technologies, ne peuvent être observées sans soumettre les femmes à des tests non nécessaires et envahissants. Moins de la moitié des essais cliniques de cet examen sont contrôlés ou ajustés pour tenir compte du biais de vérification. Le fait que ce ne soit pas toutes les femmes qui fassent l'objet du test de référence rend difficile l'interprétation des constatations. Le fait que les données provenant d'essais cliniques internationaux doivent être interprétées dans le contexte canadien est une autre limite.

6.3 Incidence sur les services de santé

Cet examen donne de l'information aux décideurs provinciaux et territoriaux et aux fournisseurs de programmes au sujet des tests fondés sur la CL et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col. Même si les données probantes permettent une considération plus rationnelle de ces questions, il est impossible de dire si l'investissement dans de telles technologies réduira le fardeau du cancer du col chez les femmes au Canada lorsqu'elles sont comparées à d'autres stratégies de santé publique conçues pour augmenter le recrutement de femmes dans les programmes de dépistage actuels. Puisque les ressources sont limitées, la répartition relative des ressources dans ces secteurs sera reflétée dans la politique élaborée au niveau du secteur de compétence. Dans le contexte du système de soins de santé du Canada, il est important de veiller à ce que l'investissement dans les nouvelles technologies apporte des avantages à la population plutôt qu'à un groupe limité de personnes. De même, la santé de toute personne ne devrait pas être compromise par un investissement dans la population.

Un enjeu important au moment de prendre en considération le test de détection du papillomavirus à titre d'outil de dépistage est d'avoir à abandonner une technologie du domaine public (test de PAP) en faveur d'une technologie qui ferait en sorte que le budget des services de santé soit dépendant d'un monopole commercial (à ce jour Digene Diagnostics). Près de 75 % des essais cliniques fondés sur la détection du papillomavirus dans cet examen ont recours au test HC. Cette situation est susceptible de changer si le test de détection du papillomavirus devient accepté et si d'autres entreprises de la biotechnologie en profitent pour empiéter sur le marché. Un règlement du gouvernement local ou international pourrait devenir impératif si le producteur du test de détection du papillomavirus actuel perd sa protection par brevet. De plus, la décision d'utiliser le test de détection du papillomavirus plutôt que la cytologie conventionnelle doit être prise en considération. Cela signifie que l'on doit porter une

attention particulière au cancer du col à titre de maladie transmise sexuellement et à la pratique de santé actuelle sur bon nombre de femmes, qui subissent un test de PAP régulièrement.

6.4 Lacunes

L'objet des tests de dépistage est de réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer envahissant du col. Idéalement, on obtient ce résultat par des essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR). Les ECR qui utilisent l'incidence du cancer ou la mortalité à titre de mesures de résultats sont toutefois difficiles à entreprendre dans ce contexte, en partie en raison de l'évolution naturelle prolongée de la maladie, de la faible prévalence du cancer envahissant et des questions de consentement associées à la recherche. Nous avons besoin d'essais cliniques générant des résultats de haute qualité financés par des sources indépendantes pour obtenir des estimations valides de la sensibilité et de la spécificité des tests. Il y a quelques ECR importants en cours au Canada et ailleurs. On peut noter le Canadian Cervical Cancer Screening Trial (CCCaST)[98] et les essais cliniques du R.-U. sur le test de détection du papillomavirus dans le dépistage primaire du cancer du col (ARTISTIC)[99] et sur la gestion des tests de détection des anomalies à la limite de la malignité et de bas grade (TOMBOLA)[100].

Le CCCaST inscrira 12 000 femmes entre 30 et 69 ans provenant de divers centres au Québec et à Terre-Neuve[25,98]. Les femmes subiront un test de détection du papillomavirus et un test de PAP, mais elles seront assignées aléatoirement pour ce qui est de l'ordre dans lequel les tests seront effectués. Toutes les femmes qui ont ASCUS comme résultat au test de PAP ou un résultat positif au test de détection du papillomavirus subiront une colposcopie et une biopsie, de même qu'un échantillon aléatoire de femmes associées à des résultats de test négatifs[25]. Une évaluation économique du test de PAP par rapport au test de détection du papillomavirus est également prévue avec le CCCaST[101]. Les résultats définitifs de ces essais cliniques seront vraisemblablement disponibles d'ici deux à cinq ans.

7 CONCLUSIONS

Les données probantes indiquent que comparativement au test de PAP, la technique de CL réduit le nombre de résultats faussement négatifs dans les populations ordinaires de femmes, mais que ce n'est pas le cas dans les populations à risque élevé. La CL réduit aussi la proportion de spécimens non satisfaisants par rapport au test de PAP.

Les données probantes indiquent que les tests s'attachant à la détection du papillomavirus, pratiqués seuls ou avec des examens cytologiques, sont plus sensibles mais moins spécifiques que le test de PAP dans le dépistage primaire et le triage.

Il est difficile d'interpréter les résultats, compte tenu de certains essais cliniques qui ne satisfont pas à plusieurs critères de validité, y compris la limite qui vient de ce que les participantes n'ont pas toute fait l'objet du test de référence. Les résultats d'essais cliniques de haute qualité, qui sont contrôlés pour tenir compte du biais de vérification, sont nécessaires pour former un jugement valide et fiable concernant l'exactitude diagnostique de la CL et du test de détection du papillomavirus.

Les données probantes d'ordre économique indiquent que la pratique d'un test fondé sur la CL aux trois ans ou à intervalles plus longs pourrait être rentable par rapport au dépistage faisant appel au test de PAP. Il faudra établir des modèles économiques fondés sur l'utilisation de la CL en contexte canadien avant qu'il ne soit possible de tirer des conclusions sur le rapport coût-efficacité du test s'attachant à la détection du papillomavirus.

8 RÉFÉRENCES

1. National Cancer Institute of Canada. *Canadian cancer statistics 2003*. Toronto: The Society; 2003. Available: http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_776/61/38/56158640niw_stats_en.pdf (accessed 2003 Apr 28).

2. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(1):24-31.

3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.

4. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3(14):i-196.

5. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer* 2000;83(5):561-5.

6. *Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality*. Canberra: Medical Services Advisory Committee; 2002. MSAC reference 12b. Available: http://www.msac.gov.au/pdfs/msacref12b.pdf (accessed 2003 Apr 3).

7. *Cervical cancer screening in Canada: 1998 surveillance report*. Ottawa: Health Canada; 2002. Cat no H39-616/1998E. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccsic-dccuac/pdf/cervical-e3.pdf.

8. Cervical cancer screening programs. *CMAJ* 1976;114(11):1003-33.

9. Cervical cancer screening programs: summary of the 1982 Canadian Task Force report. *CMAJ* 1982;127(7):581-9.

10. Miller AB, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P, et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *CMAJ* 1991;145(10):1301-25.

11. Carmichael JA, Jeffrey JF, Steele HD, Ohlke ID. The cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(5):685-90.

12. Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(5):690-4.

13. Sweet L, Tesch M, Dryer D, McAleer C. A review of the cervical cytology screening history of PEI women diagnosed with carcinoma of the cervix: 1981-1986. *Chronic Dis Can* 1991;12:1-3.

14. Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation JG. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical cancer. *CMAJ* 1997;157(5):513-9. Available: http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/157/5/513.pdf (accessed 2003 Sep 29).

15. Anderson GH, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Thompson JE. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: a review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988. *Obstet Gynecol* 1992;80(1):1-4.

16. *Interchange '95: a Canadian forum to collaborate on cervical cancer screening: program implementation strategies, February 27, 28 and March 1, 1995, Ottawa, Ontario, Canada*. Ottawa: Health Canada; 1995. Cat no H39-357/1995E.

17. Society of Canadian Colposcopists, College of Family Physicians of Canada, Canadian Society of Cytology, Society of Gynecologic Oncologists of Canada, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *Programmatic guidelines for screening for cancer of the cervix in Canada*. Ottawa: Society of Gynecologic Oncologists of Canada; 1998. Cat no H39-436/1998E. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/ahi/cervicalcancer/pubs/screening.pdf.

18. Noorani HZ. *Assessment of techniques for cervical cancer screening*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1997. CCOHTA report 1997: 2E. Available: http://www.ccohta.ca/entry_e.html.

19. *Liquid based cytology for cervical screening*. Canberra: Medical Services Advisory Committee; 2002. MSAC reference 12a. Available: http://www.msac.gov.au/pdfs/msacref12a.pdf (accessed 2003 Apr 3).

20. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E. *Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review*. Sheffield (UK): School of Health and Related Research, University of Sheffield; 2003.

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

22. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. *Evaluation of cervical cytology* [Evidence report/technology assessment no 5]. Rockville (M.D.): Agency for Health Care Policy and Research; 1999. AHCPR Publ no 99-E010. Available: http://hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/db/9/screen/DocTitle/odas/1/s/54797.

23. Broadstock M. *Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices: a systematic review of the literature* [NZHTA report vol 3, no 1]. Christchurch (NZ): New Zealand Health Technology Assessment; 2000. Available: http://nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/csv3n1.PDF.

24. *Guidance on the use of liquid-based cytology screening for cervical cancer: review of existing guidance number 5* [Final appraisal determination]. London: The Institute; 2003. Available: http://www.nice.org.uk/pdf/FAD_LBC.pdf (accessed 2003 Aug 27).

25. Franco EL. Chapter 13: primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):89-96.

26. Khan KS, ter Rief G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews*. 2nd ed. York (UK): NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2001. CRD report no 4. Available: http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm.

27. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49(1):7-18.

28. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326(7379):41-4.

29. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-9.

30. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287(16):2120-9.

31. Wacholder S. Chapter 18: statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):125-30.

32. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342-62. Available: http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/52/6/342.pdf (accessed 2003 Sep 30).

33. Solomon D. Chapter 14: role of triage testing in cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):97-101.

34. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, et al. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001;45(4):519-24.

35. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.

36. Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *JAMA* 1999;281(4):347-53. Available: http://jama.ama-assn.org/issues/v281n4/rpdf/joc81634.pdf.

37. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Pleotis Howell L, McIntosh KM, et al. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998;42(1):189-97.

38. Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998;42(1):209-13.

39. Corkill M, Knapp D, Hutchinson ML. Improved accuracy for cervical cytology with the ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. *J Lower Genital Tract Dis* 1998;2(1):12-6.

40. Inhorn S, Wilbur D, Zahniser D, Linder J. Validation of the ThinPrep Papanicolaou test for cervical cancer diagnosis. *J Lower Genital Tract Dis* 1998;2(4):208-12.

41. Sherman ME, Mendoza M, Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, et al. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998;11(9):837-43.

42. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999;87(2):48-55.

43. Ferris DG, Heidemann NL, Litaker MS, Crosby JH, Macfee MS. The efficacy of liquid-based cervical cytology using direct-to-vial sample collection. *J Fam Pract* 2000;49(11):1005-11.

44. Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyte Prep® system vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2,156 cases. *J Reprod Med* 2000;45(3):179-84.

45. Bishop JW. Comparison of the CytoRich system with conventional cervical cytology. Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997;41(1):15-23.

46. Vassilakos P, Schwartz D, de Marval F, Yousfi L, Broquet G, Mathez-Loic F, et al. Biopsy-based comparison of liquid-based, thin-layer preparations to conventional Pap smears. *J Reprod Med* 2000;45(1):11-6.

47. Vassilakos P, Griffin S, Megevand E, Campana A. CytoRich liquid-based cervical cytologic test. Screening results in a routine cytopathology service. *Acta Cytol* 1998;42(1):198-202.

48. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, et al. Accuracy of thin layer cytology in patients presenting for cone biopsy [abstract]. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):93.

49. Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* 2001;45(4):525-31.

50. Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP, Carozzi FM, Cecchini S, Cipparrone I, et al. Conventional pap smear and liquid-based cervical cytology smear: comparison from the same patient. *Tumori* 2002;88(4):288-90.

51. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326(7392):733-7.

52. Cochand-Priollet B, Le Galès C, de Cremoux P, Molinié V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC, et al. Cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus testing compared to that of conventional Papanicolaou smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol* 2001;24(6):412-20.

53. Levert M, Clavel C, Graesslin O, Masure M, Birembaut P, Quereux C, et al. Typage des Papillomavirus humains dans les frottis cervicaux de routine. Résultats sur une série de 3 778 patientes. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28(10):722-8.

54. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 1999;353(9156):869-73. Available: http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.353.9156.original_research.4630.1&x=x.pdf.

55. Paraskevaidis E, Malamou-Mitsi V, Koliopoulos G, Pappa L, Lolis E, Georgiou I, et al. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):355-9.

56. Petry KU, Menton M, Böhmer G, Iftner T. Human papillomavirus DNA-testing for primary cervical cancer screening in Germany [abstract]. *Anticancer Res* 2002;22(1B):482.

57. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81(3):554-8.

58. Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union. *J Lower Genital Tract Dis* 2002;6(2):97-110.

59. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999;80(9):1306-11.

60. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kühne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.

61. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-51.

62. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283(1):87-93.

63. Herrero R, Schiffman MH, Bratti C, Hildesheim A, Balmaceda I, Sherman ME, et al. Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Project. *Rev Panam Salud Publica* 1997;1(5):362-75.

64. Wright TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283(1):81-6.

65. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(10):818-25.

66. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer* 2000;89(4):826-33.

67. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):47-53.

68. Womack SD, Chirenje ZM, Blumenthal PD, Gaffikin L, McGrath JA, Chipato T, et al. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *BJOG* 2000;107(1):33-8.

69. Bergeron C, Jeannel D, Poveda JD, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):821-7.

70. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, et al. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *CMAJ* 2000;163(6):701-7. Available: http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/163/6/701.pdf.

71. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 2001;46(9):799-805.

72. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(11):1453-7.

73. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281(17):1605-10.

74. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, de Schipper FA, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;195(3):300-6.

75. Adam E, Kaufman RH, Berkova Z, Icenogle J, Reeves WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(6):1235-44.

76. Zdenek H, Lukac J, Jabor A, Chvalova M, Voracek J, Brozkova MH. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in screening of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Saudi Med J* 1999;20(11):861-4.

77. Holub Z, Lukác J, Chválová M, Brozková H, Nováková M, Poustková M. [Evaluation of the role of the HPV test in common clinical practice: prospective study]. *Cesk Gynekol* 1999;64(4):238-41.

78. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 1):833-6.

79. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84(6):796-801.

80. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Toronto: Oxford University Press; 1997.

81. Laupacis A. Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs: who is making these decisions, and are they the right ones? *CMAJ* 2002;166(1):44-7. Available: http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/166/1/44.

82. Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL. Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. *Am J Manag Care* 2000;6(7):766-80.

83. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):781-8.

84. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):740-8.

85. Méréa E, Le Galès C, Cochand-Priollet B, Cartier I, de Crémoux P, Vacher-Lavenu MC, et al. Cost of screening for cancerous and precancerous lesions of the cervix. *Diagn Cytopathol* 2002;27(4):251-7.

86. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285(24):3107-15. Available: http://jama.ama-assn.org/issues/v285n24/rpdf/joc10234.pdf.

87. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287(18):2382-90. Available: http://jama.ama-assn.org/issues/v287n18/rpdf/joc11842.pdf.

88. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287(18):2372-81. Available: http://jama.ama-assn.org/issues/v287n18/rpdf/joc11104.pdf.

89. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1469-83.

90. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br J Cancer* 1997;76(5):651-7.

91. Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 2001;50(12):1040-6.

92. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):308-17.

93. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003;348(6):489-90.

94. Cuzick J. Time to consider HPV testing in cervical screening. *Ann Oncol* 2001;12(11):1511-4.

95. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ALTS Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal LIHG cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001;116(3):386-94.

96. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):102-7.

97. Sherman ME, Wang SS, Tarone R, Rich L, Schiffman M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(4):372-9.

98. *CCCaST: Canadian Cervical Cancer Screening Trial* [web site]. Montreal: CCast Study, Dept. of Oncology, McGill University; 2003. Available: http://www.mcgill.ca/ccast/ (accessed 2003 Sep 29).

99. A randomised trial of human papillomavirus testing in primary cervical screening. In: *metaRegister of Controlled Trials (mRCT)* [database online]. London: Current Controlled Trials, Ltd.; 2003. Available: http://www.controlled-trials.com/mrct/ (accessed 2003 Oct 2).

100. Trial of management of borderline and other low-grade abnormal smears (TOMBOLA). In: *metaRegister of Controlled Trials (mRCT)* [database online]. London: Current Controlled Trials, Ltd.; 2003. Available: http://www.controlled-trials.com/mrct/ (accessed 2003 Oct 2).

101. *NCIC's database of funded research* [database online]. Toronto: National Cancer Institute of Canada; 2003. Available: http://66.59.133.168/grsearch/demncic_en.html (accessed 2003 Sep 29).

102. Schiffman M, Adrianza ME. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol* 2000;44(5):726-42.

103. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):293-9.

104. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):397-402.

Annexe 1 : Terminologie du dépistage du cancer du col

Les établissements canadiens utilisent principalement le système de classification cytologique de Bethesda[29], qui a été modifié en 2001. La version abrégée présentée ici précise les catégories cytologiques utilisées dans cet examen. La cytologie du col utérin est principalement un test de dépistage des lésions épithéliales malpighiennes et du cancer malpighien[29]. En se basant sur la nomenclature du système de Bethesda, une femme dont le résultat de l'examen cytologique du col utérin est interprété comme étant ASC a de 5 à 17 % de chance d'avoir une CIN 2/3 confirmée par biopsie. Le risque de cancer envahissant du col chez une femme atteinte d'une lésion ASC est faible (approximativement 0,1 % à 0,2 %)[30]. Approximativement 15 à 30 % des femmes atteintes de LIBG confirmées par une cytologie du col utérin auront une CIN 2/3, que l'on déterminera dans le cadre d'une biopsie du col subséquente[30]. Les femmes qui ont reçu un diagnostic par voie cytologique de LIHG ont approximativement de 70 % à 75 % de chance d'avoir une CIN 2/3 confirmée par biopsie et de 1 à 2 % de chance d'avoir un cancer envahissant du col[30].

Exactitude du spécimen
- Satisfaisant pour l'évaluation
- Non satisfaisant pour l'évaluation (préciser la raison)
  - Spécimen rejeté ou non traité
  - Spécimen traité ou examiné, mais non satisfaisant en raison… (préciser la raison)

Catégorisation générale
- Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou une malignité
- Anomalie des cellules épithéliales : voir interprétation et résultat
- Autres : cellules de l'endomètre chez les femmes ≥40 ans

Examen automatisé et test auxiliaire
- Préciser si le cas a été examiné par un dispositif automatisé, le type et le résultat; décrire les méthodes utilisées dans le test et indiquer le résultat

Interprétation et résultat
- Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou une malignité
- Anomalies des cellules épithéliales
  - Cellule malpighienne
    - Cellules malpighiennes atypiques (ASC) à caractère non déterminé (ASC-US)
    - Cellules malpighiennes atypiques, ne peut exclure les LIHG (ASC-H)
    - Lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade (LIBG) comprenant le papillomavirus, la dysplasie légère, la néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) 1
    - Lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade (LIHG) comprenant la dysplasie modérée et sévère, le carcinome in situ, la CIN 2, la CIN 3
    - Carcinome spino-cellulaire malpighien
  - Cellule glandulaire : cellules glandulaires atypiques, adénocarcinome endocervical in situ, adénocarcinome

---

Annexe 2 : Dépistage du cancer du col – Stratégie de recherche

?	Truncation symbol, one character only
*	Truncation symbol, any number of characters
n	Near/next (i.e., terms are near/next to one another, any order)
“ ”	Phrase
l	Link (i.e., to subheading)
ti	Title
ab	Abstract
au	Author
de	Descriptor
dt	Publication type
tn	Trade name
mn	Manufacturer name
nd	Device name
md	Device manufacturer
rn	Registry number (i.e., CAS)
tw	Text word

DATABASES	**LIMITS**	**KEYWORDS/DESCRIPTORS**
DIALOG® BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	1997- Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Clinical Search: MEDLINE/CANCERLIT: cervical intraepithelial neoplasia(l)di/de *OR* cervical intraepithelial neoplasia(l)pa/de *OR* cervical intraepithelial neoplasia(l)pc/de *OR* cervical intraepithelial neoplasia(l)vi/de *OR* cervix neoplasms(l)/di/de *OR* cervix neoplasms(l)pa/de *OR* cervix neoplasms(l)pc/de *OR* cervix neoplasms(l)vi/de *OR* cervix dysplasia(l)di/de *OR* cervix dysplasia(l)pa/de *OR* cervix dysplasia(l)pc/de *OR* cervix dysplasia(l)vi/de EMBASE: uterine cervix cancer!/de *OR* uterine cervix dysplasia/de BIOSIS: cervical cancer/de *OR* cervical carcinoma/de *OR* cervical dysplasia/de *OR* cervical intraepithelial neoplasia/de *OR* cervical neoplasia/de *OR* cervical squamous cell carcinoma/de All databases: “cancer(2n)cervix” *OR* “cervical cancer” *OR* “cervical neoplasm*” *OR* “cervix neoplasm*” *OR* “cervix cancer” *OR* “neoplas* cervical” *OR* “neoplas* cervix” *OR* “neoplas* cervical intraepithelial” *OR* “cervical intraepithelial neoplas*” *OR* “intraepithelial neoplas* cervical” *OR* “cervix dysplasia” *OR* “cervical dysplasia” *OR* “cervical carcinoma” *OR* “cervix carcinoma” *OR* MEDLINE/CANCERLIT: [(papillomavirus infections!(l)di/de *OR* papillomavirus infections!(l)pa/de *OR* papillomavirus infections!(l)pc/de *OR* papillomavirus infections!(l)vi/de

		AND MEDLINE/CANCERLIT: papillomavirus, human/de) *OR* EMBASE: papilloma virus!/de BIOSIS: human papillomavirus infection/de All databases: “papillomavirus* infection*”/ti,ab *OR* “papilloma virus* infection*”/ti,ab *OR* “human papillomavirus*”/ti,ab *OR* “human papilloma virus*”/ti,ab *OR* “papilloma virus* human”/ti,ab *OR* “infectious human wart virus*”/ti,ab *OR* “human wart virus* infectious”/ti,ab *OR* HPV/ti,ab] *AND* MEDLINE/CANCERLIT: mass screening!(l)is/de *OR* mass screening!(l)/mt/de *OR* mass screening!(l)st/de *OR* mass screening!(l)td//de *OR* vaginal smears(l)is/de *OR* vaginal smears(l)mt/de *OR* vaginal smears(l)st/de *OR* vaginal smears(l)td/de *OR* cytological techniques!(l)is/de *OR* cytological techniques!(l)mt/de *OR* cytological techniques!(l)st/de OR cytological techniques!(l)td/de EMBASE: cancer screening/de *OR* vagina smear/de *OR* cancer cytodiagnosis/de BIOSIS: cervical cancer screening/de *OR* cervical smear/de *OR* pap smear/de All databases: “cervical screening”/ti,ab *OR* “cervix screening”/ti,ab *OR* “cervical cancer screening”/ti,ab *OR* “cervix cancer screening”/ti,ab *OR* “pap smear*”/ti,ab *OR* “pap test*”/ti,ab *OR* “Papanicolaou smear*”/ti,ab *OR* “Papanicolaou test*”/ti,ab *OR* “cervical smear*”/ti,ab *OR* “cervical test*”/ti,ab *OR* “vagina* smear*”/ti,ab *OR* “vagina* test*”/ti,ab *OR* “cervical cytolog* screening*”/ti,ab *OR* “cervical cytolog* test*”/ti,ab *OR* “HPV test*”/ti,ab OR “HPV screening*”/ti,ab *OR* papilloma*(3n)screen*/ti,ab *OR* papilloma*(3n)test*/ti,ab *AND* MEDLINE/CANCERLIT: DNA Probes, HPV/de EMBASE: DNA Probe/de BIOSIS:

		DNA probes/de All databases: thinprep/ti,ab,tn *OR* autocyte/ti,ab,tn *OR* cytorich/ti,ab,tn *OR* cytosavant/ti,ab,tn alts/ti,ab *OR* "thin-layer cytolog*"/ti,ab *OR* "thin layer cytolog*"/ti,ab *OR* "thin-layer preparation*"/ti,ab *OR* "thin layer preparation*"/ti,ab *OR* "fluid-based cytolog*"/ti,ab *OR* "fluid based cytolog*"/ti,ab *OR* "fluid-based preparation*"/ti,ab *OR* "fluid based preparation*"/ti,ab *OR* "fluid-based techn*"/ti,ab *OR* "fluid based techn*"/ti,ab *OR* "fluid-based smear*"/ti,ab *OR* "fluid based smear*"/ti,ab *OR* "fluid-based test*"/ti,ab *OR* "fluid based test*"/ti,ab *OR* "liquid-based cytolog*"/ti,ab *OR* "liquid based cytolog*"/ti,ab *OR* "liquid-based preparation*"/ti,ab *OR* "liquid based preparation*"/ti,ab *OR* "liquid-based techn*"/ti,ab *OR* "liquid based techn*"/ti,ab *OR* "liquid-based smear*"/ti,ab *OR* "liquid based smear*"/ti,ab *OR* "liquid-based test*"/ti,ab *OR* "liquid based test*"/ti,ab *OR* "HPV test*"/ti,ab *OR* "HPV screen*"/ti,ab *OR* "HPV techn*"/ti,ab *OR* "HPV probe*"/ti,ab *OR* "HPV DNA"/ti,ab *OR* "human papillomavirus DNA"/ti,ab *OR* "DNA assay*"/ti,ab *OR* "DNA probe*"/ti,ab *OR* "DNA test*"/ti,ab *OR* "DNA screen*"/ti,ab *OR* papilloma*(3n)screen*/ti,ab *OR* papilloma*(3n)test*/ti,ab *AND* MEDLINE/CANCERLIT: Evaluation Studies/dt *OR* Meta-Analysis/dt *OR* Review/dt Case-Control Studies/de *OR* Diagnostic Errors!/de *OR* Evaluation Studies!/de *OR* Evidence-Based Medicine/de *OR* Program Evaluation/de *OR* Quality Control/de *OR* Quality Assurance, Health Care!/de *OR* Reproducibility of Results/de *OR* Sensitivity and Specificity/de *OR* Outcome Assessment (Health Care)!/de *OR* Quality Control/de EMBASE: comparative study/de *OR* diagnostic error/de *OR* evaluation and follow up/de *OR* evidence based medicine/de *OR* practice guideline/de *OR* quality control!/de *OR* reproducibility/de *OR* sensitivity and specificity/de *OR* review/de *OR* short survey/de BIOSIS: literature review/dt *OR* product review/dt clinical evaluation/de *OR* clinical practice guidelines/de *OR* comparative study/de *OR* diagnostic accuracy/de *OR* evaluation/de *OR* evidence-based medicine/de *OR* meta-analysis/de *OR* practice guidelines/de *OR* quality assurance/de *OR* quality control/de *OR* reproducibility/de *OR* sensitivity/de *OR* specificity/de *OR* validity/de All databases: accura*/ti,ab *OR* comparison*/ti,ab *OR* "comparative (study or studies or trial or trials)"/ti,ab *OR* diagnos*(2n)error*/ti,ab *OR* effective*/ti,ab *OR* efficac*/ti,ab *OR* evaluation*/ti,ab *OR* evidence-based/ti,ab *OR* "evidence based"/ti,ab *OR* false-negative/ti,ab *OR* "false negative"/ti,ab *OR* false-positive/ti,ab *OR* "false positive"/ti,ab *OR* matched-pair*/ti,ab *OR* "matched pair*"/ti,ab *OR* "paired comparison*"/ti,ab *OR* meta-analys*/ti,ab *OR* "meta analys*"/ti,ab *OR* metaanalys*/ti,ab *OR*

		"observer variation*"/ti,ab *OR* "interobserver variation*"/ti,ab *OR* "practice guideline*"/ti,ab *OR* cpg/ti,ab *OR* cpgs/ti,ab *OR* "predictive value*"/ti,ab *OR* "quality control*"/ti,ab *OR* "quality assurance*"/ti,ab *OR* "receiver operat* characteristic*"/ti,ab *OR* reliability/ti,ab *OR* reproducibility/ti,ab *OR* "ROC analys*"/ti,ab *OR* "ROC curve?"/ti,ab *OR* sensitivity/ti,ab *OR* specificity/ti,ab *OR* validity/ti,ab *OR* "systematic* (review* OR overview*)"/ti,ab *OR* random*/ti,ab *OR* "single (blind* *OR* dumm* *OR* mask*)/ti,ab" *OR* "double (blind* *OR* dumm* *OR* mask*)"/ti,ab *OR* "triple (blind* *OR* dumm* *OR* mask*)"/ti,ab *OR* "treble (blind* *OR* dumm* *OR* mask*)"/ti,ab *OR* placebo*/ti,ab *OR* "meta analy*" /ti,ab *OR* metaanaly*/ti,ab *OR* "quantitative* (review* *OR* overview*)"/ti,ab *OR* "methodologic* (review* *OR* overview*)"/ti,ab *OR* "control* (study *OR* studies *OR* trial*)"/ti,ab *OR* RCT?/ti,ab *Performed 29 Nov 2002* *559 unique records* BIOSIS – 40 records CANCERLIT – 1 record EMBASE - 100 hits MEDLINE - 395 records PASCAL - 23 hits
National Library of Medicine PubMed	1997- Human, Female	Clinical search: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE search, adjusting syntax where necessary. All keywords limited to title and abstract fields.* *Performed 29 Nov 2002* *616 records*
The Cochrane Collaboration & Update Software Ltd. The Cochrane Library, 2003, Issue 1		Clinical Search: cervical intraepithelial neoplasia/de *OR* cervix neoplasms/de *OR* cervix dysplasia/de *OR* (papillomavirus infections!/de *AND* papillomavirus, human/de) *AND* mass screening!/de *OR* vaginal smears/de *OR* cytological techniques!/de *AND* DNA Probes, HPV/de *Same keywords as per DIALOG® MEDLINE search, excluding filter for test quality and adjusting syntax where necessary* The Cochrane Database of Systematic Reviews = 1 complete review; The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness = 4 records; CENTRAL = 32 references; Abstracts by INAHTA and other healthcare technology agencies = 5 records; The NHS Economic Evaluation Database = 5 records

DIALOG® *Alerts:* BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Clinical Search: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE, etc.*
DIALOG® BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	1997- Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Economic Search: *Same descriptors and keywords as per clinical search, excluding filter for test quality* *AND* MEDLINE/CANCERLIT: economics!/de *OR* quality-adjusted life years/de *OR* models, economic/de *OR* value of life/de EMBASE: economics/de *OR* economic aspect/de *OR* economic evaluation/de *OR* cost effectiveness analysis/de *OR* cost benefit analysis/de *OR* cost utility analysis/de *OR* health care cost/de *OR* quality adjusted life year/de BIOSIS: economics/de *OR* economic factors/de *OR* economic impact/de *OR* pharmacoeconomics/de *OR* cost/de *OR* costs/de *OR* cost-benefit analysis/de *OR* cost analysis/de *OR* cost effectiveness/de *OR* cost savings/de *OR* health care cost/de *OR* quality of life/de *OR* quality-of-life/de All databases: economic*/ti,ab *OR* cost/ti,ab *OR* costs/ti,ab *OR* cost-benefit/ti,ab *OR* price*/ti,ab *OR* pricing/ti,ab *OR* expenditure*/ti,ab *OR* budget*/ti,ab *OR* "quality adjusted life year*"/ti,ab *OR* "quality-adjusted life year*"/ti,ab *OR* qaly*/ti,ab *OR* "willingness to pay"/ti,ab *OR* "value of life"/ti,ab *OR* "life value*"/ti,ab *OR* econometric*/ti,ab *Performed 29 Nov 2002* *128 unique records* BIOSIS – 11 records CANCERLIT – 0 records EMBASE - 40 records MEDLINE - 71 records PASCAL - 6 records
National Library of Medicine PubMed	1997- Human, Female	Economic Search: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE search, adjusting syntax where necessary. All keywords limited to title and abstract fields.* *Performed 29 Nov 2003* *93 records*

The Cochrane Collaboration & Update Software Ltd. The Cochrane Library, 2003, Issue 1		Economic Search: cervical intraepithelial neoplasia/de *OR* cervix neoplasms/de *OR* cervix dysplasia/de *OR* (papillomavirus infections!/de *AND* papillomavirus, human/de) *AND* mass screening!/de *OR* vaginal smears/de *OR* cytological techniques!/de *AND* DNA Probes, HPV/de *Same keywords as per DIALOG® MEDLINE search, adjusting syntax where necessary* The Cochrane Database of Systematic Reviews = 1 complete review; The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness = 2 records; CENTRAL = 1 references; Abstracts by INAHTA and other healthcare technology agencies = 3 records; The NHS Economic Evaluation Database = 4 records
OHE-IFPMA Database Ltd. HEED: health economic evaluations database Mar 2003 issue	1997-	Economic Search: (cervical *OR* cervix *OR* papilloma)/tw *AND* (cancer *OR* cancers *OR* neoplasm *OR* neoplasms *OR* carcinoma *OR* dysplasia *OR* virus)/tw *AND* (screening *OR* smear *OR* smears *OR* pap *OR* papanicolaou *OR* cytology)/tw *80 records*
DIALOG® *Alerts:* BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Economic Search: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE, etc.*

DIALOG® BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	 1997- Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Program Overview: *Same descriptors and keywords as per clinical search, excluding filters for new technologies and test quality* *AND* MEDLINE/CANCERLIT: National Health Programs/de *OR* Government programs/de *OR* Outcome Assessment (Health Care)!/de *OR* Program Evaluation!/de *OR* Community Health Services!/de *OR* Utilization Review!/de EMBASE: national health service/de *OR* outcomes research/de *OR* community care!/de *OR* utilization review/de BIOSIS: outcome measures/de All databases: "screening program*"/ti,ab *OR* "screenig polic*"/ti,ab *OR* "screening strateg*"/ti,ab *OR* community-based(2n)program*/ti,ab *OR* "community based"(2n)program*/ti,ab *OR* community(2n) program*/ti,ab *OR* program*(2n)appropriateness/ti,ab *OR* program*(2n)effectiveness/ti,ab *OR* program*(2n)sustainability/ti,ab *OR* "outcome* study"/ti,ab *OR* "outcome* studies"/ti,ab *OR* "outcome* assessment*"/ti,ab *OR* "outcome* measure*"/ti,ab *OR* "outcome* research"/ti,ab *OR* "government-sponsored program*"/ti,ab *OR* "government sponsored program*"/ti,ab *OR* "state medicine"/ti,ab *OR* "national health insurance"/ti,ab *OR* "national health service*"/ti,ab *OR* "utili?ation review*"/ti,ab *AND* MEDLINE/CANCERLIT/EMBASE: Canada!/de BIOSIS: Canada/de *OR* British Columbia/de *OR* Alberta/de *OR* Saskatchewan/de *OR* Manitoba/de *OR* Ontario/de *OR* Quebec/de *OR* Nova Scotia/de *OR* New Brunswick/de *OR* Prince Edward Island/de *OR* Newfoundland/de *OR* Yukon/de *OR* Northwest Territories/de *OR* Nunavut/de All databases: Canada/ti,ab *OR* "British Columbia"/ti,ab *OR* Alberta/ti,ab *OR* Saskatchewan/ti,ab *OR* Manitoba/ti,ab *OR* Ontario/ti,ab *OR* Quebec/ti,ab *OR* "Nova Scotia"/ti,ab *OR* "New Brunswick"/ti,ab *OR* "Prince Edward Island"/ti,ab *OR* Newfoundland/ti,ab *OR* Yukon/ti,ab *OR* "Northwest Territories"/ti,ab *OR* Nunavut/ti,ab *Performed 29 Nov 2002* *36 unique records* BIOSIS – 0 records CANCERLIT – 0 records EMBASE - 5 records MEDLINE - 31 records

		PASCAL - 0 records
National Library of Medicine PubMed	1997- Human, Female	Program Overview: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE search, adjusting syntax where necessary. All keywords limited to title and abstract fields.* *Performed 29 Nov 2003* *32 records*
DIALOG® *Alerts:* BIOSIS Previews® CANCERLIT® EMBASE® MEDLINE® PASCAL	Human *(BIOSIS, CANCERLIT EMBASE, MEDLINE only)*	Program Overview: *Same descriptors and keywords as per MEDLINE, etc.*
National Health Service (UK) Cervical Cancer Screening Literature Database		"Trials, Epidemiology & Evaluation" and "Automation/New Technology" categories
Websites of health technology assessment (HTA) and related agencies; clinical trial registries; other databases		e.g. NZHTA; AHRQ; National Research Register; University of York NHS Centre for Reviews and Dissemination – CRD databases; LILACS

Annexe 3 : Formule d'inclusion et d'exclusion des études

A. Examen clinique

N^{o} de l'étude Référence Année Examinateur

1.	Étude comparative	Oui____	Non____	Incertain___
2.	Femmes courant le risque de développer un cancer du col	Oui____	Non____	Incertain___
3.	Objectifs de l'étude (répondre à l'une des sections, a ou b)			
a.	CL c. test de PAP	Oui____	Non____	Incertain___
b.	Test de détection du papillomavirus c. test de PAP (répondre à i, ii ou iii)			
i)	Dépistage primaire	Oui____	Non____	Incertain___
ii)	Triage	Oui____	Non____	Incertain___
iii)	Surveillance	Oui____	Non____	Incertain___
4.	Évalue les anomalies des cellules épithéliales ou l'exactitude des prélèvements cervicaux	Oui____	Non____	Incertain____

NOTATION

Surligner une option : « Oui » aux questions de 1 à 4 : inclure l'étude; « Incertain » à une ou à plusieurs questions et « Oui » aux autres questions, ou « Incertain » à toutes les questions de 1 à 4, obtenir le document en version intégrale; « Non » à l'une des questions de 1 à 4, exclure l'étude.

B. Examen économique

N° de l'étude Référence Année Examinateur

1. Type d'étude (répondre à l'une des sections, a ou b)

Évaluation économique complète*	Oui____	Non____	Incertain___
Étude sur les coûts	Oui____	Non____	Incertain___

2. Femmes courant le risque de développer un cancer du col — Oui____ Non____ Incertain___

3. Objectifs de l'étude (répondre à l'une des sections, a ou b)

a.	CL c. test de PAP	Oui____	Non____	Incertain___
b.	Test de détection du papillomavirus c. test de PAP	Oui____	Non____	Incertain___

4. Évalue les coûts, le rapport coûts-efficacité des tests fondés sur la CL ou sur la détection du papillomavirus — Oui____ Non____ Incertain____

NOTATION

Surligner une option : « Oui » aux questions de 1 à 4 : inclure l'étude; « Incertain » à une ou à plusieurs questions et « Oui » aux autres questions, ou « Incertain » à toutes les questions de 1 à 4, obtenir le document en version intégrale; « Non » à l'une des questions de 1 à 4, exclure l'étude.

* Se dit d'une analyse comparative portant sur les coûts et les conséquences d'au moins deux modalités thérapeutiques. Comprend l'analyse de minimisation des coûts (qui doit reposer sur des données probantes indiquant que les conséquences des diverses modalités sont identiques); l'analyse coûts-efficacité, l'analyse coûts-utilité et l'analyse coûts-avantages.

Annexe 4 : Formule d'extraction et d'évaluation de la qualité des données pour l'examen clinique

Examinateur
Date
N° de l'étude
Référence au complet*
Pays dans lequel ou lesquels l'étude a été effectuée
Langue de publication
Conflits d'intérêt
Autres comptes rendus de cet essai clinique† (indiquer la référence au complet)

1. Source des données

☐ Publiées ☐ Non publiées ☐ Publiées et non publiées

2. Dates de l'essai clinique

☐ Début du recrutement ☐ Fin du recrutement

3. Plan d'étude

☐ Échantillons fractionnés ☐ Cohortes ☐ Autres (veuillez préciser) :

4. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

a. Critères d'inclusion

b. Critères d'exclusion

c. Nombre d'échantillons et de femmes exclus‡

---

* Si un groupe de chercheurs a effectué plusieurs études, présenter le compte rendu le plus complet (dont le suivi est le plus récent)
† Conformément à la liste de références du compte rendu
‡ Si ce résultat est indiqué, présenter une répartition de l'ensemble des exclusions entre les catégories

5. Description de la population étudiée

a. Intervention I

Nombre _____ Âge (moyenne et ET) _____

b. Intervention II

Nombre _____ Âge (moyenne et ET) _____

c. Test de PAP

Nombre _____ Âge (moyenne et ET) _____

6. Description de l'intervention et de l'intervention comparative présentée

a. Intervention I

b. Intervention II

c. Test de PAP

d. Contexte

☐ Multicentrique ☐ Un seul centre

7. Résultats réunis : cocher toutes les réponses pertinentes

☐ Carcinome* ☐ LIHG ☐ LIBG ☐ ASC

☐ Autres lésions du col utérin (veuillez la nommer)

☐ Spécimens classifiés comme étant inadéquats ou non satisfaisants

* La terminologie pour les mesures de résultats cliniques est basée sur le système de Bethesda 2001 pour la présentation des résultats d'une cytologie du col utérin[29]. Ces lésions du col utérin seront confirmées au moyen de biopsies dirigées par colposcopie.

8. Résultats

a. ☐ ≥ LIBG ☐ ≥ LIHG ☐ Autres (veuillez préciser)

b. Sensibilité et spécificité

Intervention I			Intervention II			Test de PAP		
Inadéquat (n/N)	Sens. (n/N)	Spéc. (n/N)	Inadéquat (n/N)	Sens. (n/N)	Spéc. (n/N)	Inadéquat (n/N)	Sens. (n/N)	Spéc. (n/N)

9. Autres notes ou observations

10. Évaluation de la qualité

Donner une description qualitative à chacune des quatre questions ci-dessous.

1. Le test a-t-il été comparé à un étalon de référence valide?

☐ Histologie (colposcopie ou biopsie)

☐ Examen par un groupe de spécialistes (examen cytologique mené par un groupe indépendant composé d'au moins deux examinateurs, techniciens-spécialistes en cytologie ou pathologistes)

2. Quel était le lien entre l'industrie et le projet?

☐ Pas de soutien
☐ Soutien partiel (un certain financement de la part de l'industrie aux auteurs ou au projet)
☐ Soutien total
☐ Pas déclaré

3. Est-ce que la répartition des méthodes de dépistage a été tenue secrète pendant l'évaluation des résultats (examen des résultats du test à l'insu)?

☐ Oui ☐ Non ☐ Pas déclaré

4. De quelle façon l'échantillon de l'étude a-t-il été recueilli?

☐ Aléatoire ☐ Non aléatoire

Annexe 5 : Formule d'extraction des données pour l'examen économique

Auteur
Titre
Date de publication
Contexte géographique
Méthode
Plan d'étude
Perspective de l'étude
Actualisation
Population cible et fréquence de l'intervention
Sensibilité
Spécificité
Source de financement
Monnaie
Année de la monnaie
Stratégie utilisée
Coût moyen
Journées-personnes obtenues (ou autre mesure de résultat)
Coût par année-personne obtenue (ou autre mesure du rapport coûts-efficacité)
Analyse de la sensibilité

Annexe 6 : Rapports exclus

Examen clinique

(1) La CL par rapport au test de PAP (46 rapports)

1. Corkill M, Knapp D, Martin J, Hutchinson ML. Specimen adequacy of ThinPrep sample preparations in a direct-to-vial study. *Acta Cytol* 1997;41(1):39-44.

2. Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe JK, Grieves A, Bowditch R. Evaluation of the CytoRich slide preparation process. *Anal Quant Cytol Histol* 1997;19(3):239-45.

3. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):278-84.

4. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Laverty CR. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust* 1997;167(9):466-9.

5. Takahashi M, Naito M. Application of the CytoRich monolayer preparation system for cervical cytology. A prelude to automated primary screening. *Acta Cytol* 1997;41(6):1785-9.

6. Weintraub J. The coming revolution in cervical cytology: a pathologist's guide for the clinician. *Ref Gynecol Obstet* 1997;5(2):169-75.

7. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkison KM. Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. *Acta Cytol* 1997;41(1):24-9.

8. Bednov YM, Brosky KR, Sidawy MK. Comparison of the efficacy of the ThinPrep method with the conventional cervical smear [abstract]. *Lab Invest* 1998;78(1):36A.

9. Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology: the Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer* 1998;84(4):202-7.

10. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J. The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998;42(1):171-7.

11. Kunz J, Rondez R, Yoshizaki C, Fivian M, Held G, Lind B. Vergleich konventioneller PAP-Abstriche mit Dünnschicht-Präparaten (Liquid-Based PAP-Test) und Korrelation der zytopathologischen Befunde mit dem HPV-Status nach Hybrid Capture System [Comparison of conventional PAP-smears with thin layer specimen (liquid-based PAP-test) and correlation of cytopathological findings with HPV-status detected by Hybrid Capture System]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998;87(43):1434-40.

12. Papillo JL, Zarka MA, St.John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998;42(1):203-8.

13. Stevens MW, Nespolon WW, Milne AJ, Rowland R. Evaluation of the CytoRich® technique for cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1998;18(3):236-42.

14. Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep® Pap Test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer* 1999;87(3):105-12.

15. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(9):817-21.

16. Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the Thin Prep® Pap Test™ in clinical practice. *Diagn Cytopathol* 1999;20(2):70-3.

17. Saurel J, Rabreau M, Landi M, Bondu C, Montoya G, Morancé C, et al. Dépistage cytologique du cancer du col utérin par prélèvements en milieu liquide (CytoRich®). Étude préliminaire d'une série de 111 292 patientes. *Contracept Fertil Sex* 1999;27(12):853-7.

18. Shield PW, Nolan GR, Phillips GE, Cummings MC. Improving cervical cytology screening in a remote, high risk population. *Med J Aust* 1999;170(6):255-8.

19. Vassilakos P, Saurel J, Rondez R. Direct-to-vial use of the AutoCyte PREP liquid-based preparation for cervical-vaginal specimens in three European laboratories. *Acta Cytol* 1999;43(1):65-8.

20. Wang TY, Chen HS, Yang YC, Tsou MC. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc* 1999;98(7):500-5.

21. Yeoh GP, Chan KW. Cell block preparation on residual ThinPrep® sample. *Diagn Cytopathol* 1999;21(6):427-31.

22. Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice: 6-month study of 16 541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J* 1999;5(3):233-9.

23. Benoit JL, Ezzat WM, Murray RB. Evaluation of the ThinPrep Pap test in a Canadian screening population [abstract]. *Pathol Int* 2000;50 Suppl:A53.

24. Bishop JW, Cheuvront DA, Sims KL. Evaluation of the AutoCyte SCREEN system in a clinical cytopathology laboratory. *Acta Cytol* 2000;44(2):128-36.

25. Ishag MT, Keyhani-Rofagha S. Cervical cytohistologic correlation: a comparison between ThinPrep and conventional Pap smear methods [abstract]. *Acta Cytol* 2000;44(5):860.

26. Shumate A, Lang E, Rubenchik I. ThinPrep pap test - evaluation of diagnostic accuracy through biopsy comparison [abstract]. *Lab Invest* 2000;80(3):53A.

27. Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyte PREP. Direct-to-vial performance. *J Reprod Med* 2000;45(11):912-6.

28. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22(1):52-9.

29. Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, Younes P, Chakraborty S, Mody DR. Should the cytologic diagnosis of "atypical squamous cells of undetermined significance" be qualified? An assessment including comparison between conventional and liquid-based technologies. *Cancer* 2001;93(2):93-9.

30. Gupta PK, Baloch ZW, Cobbs C, Bibbo M. Processing liquid-based gynecologic specimens: comparison of the available techniques. *Acta Cytol* 2001;45(6):995-8.

31. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A, et al. Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sex Transm Dis* 2001;28(12):694-700.

32. Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Callicott J, Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparations vs. conventional Pap smears in a blinded, split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001;46(10):880-6.

33. Marino JF, Fremont-Smith M. Direct-to-vial experience with AutoCyte PREP in a small New England regional cytology practice. *J Reprod Med* 2001;46(4):353-8.

34. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001;84(3):360-6.

35. Monsonégo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Cytologie en phase liquide dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin : une étude multicentrique. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29(11):799-807.

36. Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001;45(5):709-14.

37. Baker JJ. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: a comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol* 2002;27(3):185-8.

38. Biscotti CV, O'Brien DL, Gero MA, Gramlich TL, Kennedy AW, Easley KA. Thin-layer Pap test vs. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples. *J Reprod Med* 2002;47(1):9-13.

39. Chhieng DC, Talley LI, Roberson J, Gatscha RM, Jhala NC, Elgert PA. Interobserver variability: comparison between liquid-based and conventional preparations in gynecologic cytology. *Cancer* 2002;96(2):67-73.

40. Day SJ, Deszo EL, Freund GG. Dual sampling of the endocervix and its impact on AutoCyte Prep endocervical adequacy. *Am J Clin Pathol* 2002;118(1):41-6.

41. Luthra UK, Chishti M, Dey P, Jolly SV, Abdulla M, Das DK, et al. Performance of monolayered cervical smears in a gynecology outpatient setting in Kuwait. *Acta Cytol* 2002;46(2):303-10.

42. Ring M, Bolger N, O'Donnell M, Malkin A, Bermingham N, Akpan E, et al. Evaluation of liquid-based cytology in cervical screening of high-risk populations: a split study of colposcopy and genito-urinary medicine populations. *Cytopathology* 2002;13(3):152-9.

43. Robyr R, Nazeer S, Vassilakos P, Matute JC, Sando Z, Halle G, et al. Feasibility of cytology-based cervical cancer screening in rural Cameroon. *Acta Cytol* 2002;46(6):1110-6.

44. Vassilakos P, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer* 2002;86(3):382-8.

45. Veneti S, Katsaneva C, Nassioutziki M, Zervoudis S. The Pap-test of the 21st century: a comparative study of Autocyte Prep liquid-based cytology and the conventional smear [abstract]. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):249.

46. Wang N, Emancipator SN, Rose P, Rodriguez M, Abdul-Karim FW. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. *Acta Cytol* 2002;46(3):453-7.

(2) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP (53 rapports)

(a) 47 rapports

1. Ferris DG, Kriegel D, Cote L, Litaker M, Woodward L. Women's triage and management preferences for cervical cytologic reports demonstrating atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions. *Arch Fam Med* 1997;6(4):348-53.

2. McLachlin CM, Alanen K, Raymond L, Elit L, Kerkvliet N, Smith E. Evaluation of hybrid capture HPV testing in the management of patients with ASCUS/LSIL pap smears [abstract]. *Clin Invest Med* 1997;20(4 Suppl):S70.

3. Raymond L, Elit L, Kerkvliet N, McLachlin CM. Evaluation of hybrid capture HPV testing as an aid to the management of colposcopy patients [abstract]. *Lab Invest* 1997;76(1):38A.

4. Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, Herrero R, Hutchinson ML, Bratti C, et al. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer* 1997;81(2):89-97.

5. Sigurdsson K, Árnadóttir T, Snorradottir M, Benediktsóttir K, Saemundsson H. Human papillomavirus (HPV) in an Icelandic population: the role of HPV DNA testing based on hybrid capture and PCR assays among women with screen-detected abnormal Pap smears. *Int J Cancer* 1997;72(3):446-52.

6. Clavel C, Bory JP, Rihet S, Masure M, Duval-Binninger I, Putaud I, et al. Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. *Int J Cancer* 1998;75(4):525-8.

7. Ferris DG, Wright TC, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract* 1998;46(2):125-34.

8. Ferris DG, Wright TC, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL. *J Fam Pract* 1998;46(2):136-41.

9. Nyirjesy I, Billingsley FS, Forman MR. Evaluation of atypical and low-grade cervical cytology in private practice. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 1):601-7.

10. Recio FO, Sahai Srivastava BI, Wong C, Hempling RE, Eltabbakh GH, Piver MS. The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19(3):203-8.

11. Vassilakos P, de Marval F, Muñoz M, Broquet G, Campana A. Human papillomavirus (HPV) DNA assay as an adjunct to liquid-based Pap test in the diagnostic triage of women with an abnormal Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(1):45-50.

12. Wright TC, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):962-6.

13. Cruickshank ME, Buchan S, Melvin WT, Kitchener HC. Human papillomavirus type 16 and 18 detection in the management of mild dyskaryosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(9):969-76.

14. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999;8(3):157-64.

15. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, Liotta DJ, Bos PD, Galuppo JA, et al. Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7(5):237-43.

16. Tranovich V, Balliett C, Keyhani-Rofagha S. HPV testing improves the sensitivity of detecting HGSIL [abstract]. *Mod Pathol* 1999;12(1):52A.

17. Birner P, Schindl M, Stani J, Oberhuber G, Czerwenka K, Vutuc C, et al. Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112(17):761-6.

18. Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S, et al. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. *Br J Cancer* 2000;83(11):1462-7.

19. Costa S, Sideri M, Syrjänen K, Terzano P, De Nuzzo M, De Simone P, et al. Combined Pap smear, cervicography and HPV DNA testing in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Acta Cytol* 2000;44(3):310-8.

20. Fait G, Kupferminc MJ, Daniel Y, Geva E, Ron IG, Lessing JB, et al. Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):177-80.

21. Kuperman L, Krumholz BA. The triage of women with ASCUS cytology using human papillomavirus DNA testing. *J Lower Genital Tract Dis* 2000;4(1):1-6.

22. Simsir A, Sun CC, Ioffe O, Khanna N. Is HPV testing useful in qualifying the ASCUS pap smear (PS)? [abstract]. *Lab Invest* 2000;80(3):54A.

23. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang HJ, Law KS. High-risk HPV DNA detection by Hybrid Capture II. An adjunctive test for mildly abnormal cytologic smears in women > or = 50 years of age. *J Reprod Med* 2000;45(4):345-50.

24. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):410-6.

25. Zuna RE, Dunn ST. Utility of HPV testing as a quality assurance monitor for cervical cytology [abstract]. *Lab Invest* 2000;80(3):219A.

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

27. Lanham S, Herbert A, Watt P. HPV detection and measurement of HPV-16, telomerase, and survivin transcripts in colposcopy clinic patients. *J Clin Pathol* 2001;54(4):304-8.

28. Lee CN, Cavanagh HM, Lo ST, Ng CS. Human papillomavirus infection in non-neoplastic uterine cervical disease in Hong Kong. *Br J Biomed Sci* 2001;58(2):85-91.

29. Oh YL, Shin KJ, Han J, Kim DS. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology* 2001;12(2):75-83.

30. Rebello G, Hallam N, Smart G, Farquharson D, McCafferty J. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ* 2001;322(7291):893-4.

31. Schneede P, Hillemanns P, Ziller F, Hofstetter A, Stockfleth E, Arndt R, et al. Evaluation of HPV testing by Hybrid Capture II for routine gynecologic screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(8):750-2.

32. Tanaka H, Karube A, Tanaka T, Nakagomi O. Much higher risk of premalignant and malignant cervical diseases in younger women positive for HPV16 than in older women positive for HPV16. *Microbiol Immunol* 2001;45(4):323-6.

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

34. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, van der Linden HC, Runsink AP, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001;85(3):398-404.

35. Bourgain CM, De Sutter PN, Willocx FJ, Arbyn MA. Combined HPV testing and liquid based cervical cytology: experience in primary and triage screening. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):99.

36. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA -positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002;95(10):2145-51.

37. Dzuba IG, Díaz EY, Allen B, Leonard YF, Lazcano Ponce EC, Shah KV, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the Pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11(3):265-75.

38. Hong IS, Marshalleck J, Williams RH, Gaiter TE, Mielzynska-Lohnas I, Kim K. Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases. *Acta Cytol* 2002;46(5):828-34.

39. Hughes SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping,or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):396-403.

40. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288(14):1749-57.

41. Neumann HH, Kleijer G. Correlation between cytologic results and Hybrid Capture II: comparison between conventional Pap smears and AutoCyte PREP™ slides [abstract]. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):194.

42. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002;55(6):435-9.

43. Keyhani-Rofagha S, Tranovich V, Balliett C. HPV testing improves the sensitivity of detecting HSIL [abstract]. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):152.

44. Levi AW, Ronnett BM, Kelly DP, Rosenthal DL. The triage of ASCUS: correlation of AutoCyte PREP cytology with results of reflex HPV testing by Hybrid Capture II® (HC 2) and clinical follow-up [abstract]. *Lab Invest* 2002;82(1):78A.

45. Nene BM, Sankaranarayanan R, Dinshaw KA, Jayant K, Keskar VR, Rajeshwarkar R, et al. Comparative efficacy of visual inspection with acetic acid, HPV testing and conventional cytology in cervical cancer screening: a randomised intervention trial in Maharashtra State, India [abstract]. *Int J Cancer Suppl* 2002;(13):98.

46. Scott DR, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Cuzick J, et al. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer* 2002;96(1):14-20.

47. Volkov VG, Koroleva LN. A comparative study of cervical cytology and human papillomavirus testing in females in Russia [abstract]. *Int J Cancer Suppl* 2002;(13):169.

(b) ALTS (6 rapports)

1. Schiffman M, Adrianza ME. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol* 2000;44(5):726-42.

2. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):397-402.

3. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):293-9.

4. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ALTS Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001;116(3):386-94.

5. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):102-7.

6. Sherman ME, Wang SS, Tarone R, Rich L, Schiffman M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(4):372-9.

Examen des études économiques

(1) La CL par rapport au test de PAP (5 rapports)

1. Candel A, Davis B, Bakhos R, Selvaggi S. The ThinPrep Pap test: a cost savings perspective [abstract]. *Lab Invest* 1998;78(1):36A.

2. Raab SS, Zaleski MS, Silverman JF. The cost-effectiveness of the cytology laboratory and new cytology technologies in cervical cancer prevention. *Am J Clin Pathol* 1999;111(2):259-66.

3. Johnson T, Maksem JA, Belsheim BL, Roose EB, Klock LA, Eatwell L. Liquid-based cervical-cell collection with brushes and wooden spatulas: a comparison of 100 conventional smears from high-risk women to liquid-fixed cytocentrifuge slides, demonstrating a cost-effective, alternative monolayer slide preparation method. *Diagn Cytopathol* 2000;22(2):86-91.

4. Le Galès C, Méréa E, Cartier I, Coste J, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, et al. Cost and effectiveness of human papillomavirus testing compared to that of conventional Pap smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology [abstract]. *Acta Cytol* 2002;46(1 Suppl):167.

5. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):740-8.

(2) Le test de détection du papillomavirus par rapport au test de PAP (13 rapports)

1. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):410-6.

2. Philips Z, Whynes DK. Early withdrawal from cervical cancer screening: the question of cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2001;37(14):1775-80.

3. Taylor LA, Sorensen SV, Ray NF, Halpern MT, Harper DM. Cost-effectiveness of the conventional Papanicolaou test with a new adjunct to cytological screening for squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its precursors. *Arch Fam Med* 2000;9(8):713-21. Available: http://archfami.ama-assn.org/issues/v9n8/fpdf/foc9048.pdf.

4. Gamzu R, Almog B, Levin I, Fainaru O, Niv J, Lessing JB, et al. Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):129-33.

5. McLachlin CM, Alanen KW, Elit LM, Smith EA, Kerkvliet NA. Hybrid Capture human papillomavirus testing as an adjunct to the follow-up of patients with ASCUS and LGSIL Pap smears: a study of a screening population. *J Lower Genital Tract Dis* 2000;4(1):12-7.

6. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):930-6.

7. Cardosi RJ, Arango HA, Phillips R, Towsley GA, Hoffman MS. Atypical squamous cells of undetermined significance: do we need colposcopy? *J Gynecol Surg* 1999;15(1):13-7.

8. Costa S, Sideri M, Bucchi L, Schettino F, Maini I, Spinaci L, et al. Cervicography and HPV DNA testing as triage criteria for patients with abnormal pap smear. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):404-9.

9. Amestoy GM, Crimi G, Polverini G, Monge F, Abalo ER. Evaluación del rol de los DNA -- tests en el diagnóstico de la patología del cuello uterino [Evaluation of the role of DNA testing in the diagnosis of uterine cervical cancer]. *Prensa Med Argent* 1999;86(7):653-6.

10. Duttagupta C, Sengupta S, Roy M, Sengupta D, Chakraborty S, Bhattacharya P, et al. Oncogenic human papillomavirus (HPV) infection and uterine cervical cancer: a screening strategy in the perspective of rural India. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(5):447-56.

11. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Evaluating cervical cancer screening programmes for developing countries. *Int J Cancer* 1997;72(2):210-6.

12. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1158-71.

13. Goldie SJ, Freedberg KA, Weinstein MC, Wright TC, Kuntz KM. Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001;111(2):140-9.

Annexe 7 : Essais cliniques portant sur l'exactitude diagnostique de la CL par rapport à celle du test de PAP

Auteur, année (contexte)	Plan	Caractéristiques des participantes			CL				Test de PAP			Qualité
		Échantillon (nombre)	Âge (années)	Lésion	Technique	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Bishop, 1998 (É.-U., Canada, Kenya, Vietnam)[37]	Échan-tillons frac-tionnées	Dépistage de routine à partir de huit centres (n=9 835)	de 16 à 87	LIBG+	AutoCyte Prep	54/ 9 212 (0,6)	83/93 (89)	13/29 (45)	89/9 212 (1)	73/93 (78,5)	5/29 (17)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, total.
Bolick, 1998 (É.-U.)[38]	Deux cohortes	Dépistage de routine à partir d'une variété de pratiques cliniques (n=10 694 pour la CL, n=39 408 pour le test de PAP)	≥15 (moyenne de 30 à 39 ans)	LIBG+	ThinPrep-2000	31/ 10 964 (0,3)	40/42 (95)	7/12 (58)	427/ 39 408 (1)	57/67 (85)	8/22 (36)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
Corkill, 1998 (É.-U.)[39]	Échan-tillons frac-tionnées	Dépistage de routine dans le cadre de cliniques régionales planifiées sur la condition parentale (n=1 583)	de 18 à 66	LIBG+	ThinPrep-2000	ND	60/84 (71)	ND	ND	29/84 (34,5)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et 5 % de résultats négatifs aléatoires; étalon de référence, examen indépendant; vérification à l'insu, oui; industrie : total.

Auteur, année (contexte)	Plan	Caractéristiques des participantes			CL				Test de PAP			Qualité
		Échantillon (nombre)	Âge (années)	Lésion	Technique	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Inhorn, 1998 (É.-U.)[40]	Deux essais cliniques par échan-tillons frac-tionnées de la FDA et deux essais cliniques portant sur la valida-tion	Participantes atteintes du cancer du col (n=47)	ND	Cancer envahis-sant	ThinPrep-Beta/2000	ND	45/47 (96)	ND	ND	44/47 (94)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui dans le volet ThinPrep 2000; industrie, total.
Sherman, 1998 (É.-U.)[41]	Échan-tillons frac-tionnées	Dépistage de routine à partir d'un plus gros groupe participant à l'essai clinique, à partir de trois centres de dépistage et de trois centres hospitaliers (1 780)	ND	LIBG+	ThinPrep-2000	ND	443/ 549 (81)	ND	ND	374/ 549 (68)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et 5 % de résultats négatifs aléatoires; étalon de référence, examen indépendant; vérification à l'insu, oui; industrie, total.

Auteur, année (contexte)	Plan	Caractéristiques des participantes			CL				Test de PAP			Qualité
		Échantillon (nombre)	Âge (années)	Lésion	Technique	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Hutchinson, 1999 (Costa Rica)[42]	Échan-tillons frac-tionnées	Participantes volontaires chez qui l'incidence du cancer est de 30/100 000 par année, (dans l'essai clinique du National Cancer Institute des É.-U.) (n=10 049)	ND	LIBG+	ThinPrep-Beta	ND	284/ 323 (88)	ND	ND	222/ 323 (69)	ND	Recrutement, aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie ou cytologie; vérification à l'insu, oui; industrie, partiel.
Ferris, 2000 (É.-U.)[43]	Deux cohortes	Dépistage de routine à partir de trois centres; 80 % d'une cohorte de dépistage général et 20 % d'une cohorte de colposcopie (CL, 1 004; test de PAP, 2 110)	≥18	LIBG+	ThinPrep-2000	12/ 1 004 (1)	61/116 (53)	825/ 829 (99,5)	76/ 2 110 (4)	36/57 (63)	1 846/ 1 851 (99,7)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, partiel.
Minge, 2000 (É.-U.)[44]	Échan-tillons frac-tionnées	Population chez qui la prévalence de lésions intra-épithéliales malpighiennes est de 6,5 % à partir de trois pratiques obstétriques-gynécologiques (n=2 156)	de 15 à 57	LIBG+	AutoCyte Prep	2/2 156 (0,1)	ND (53)	ND (79)	19/ 2 156 (0,9)	ND (62)	ND (89)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, partiel.

Auteur, année (contexte)	Plan	Caractéristiques des participantes			CL				Test de PAP			Qualité
		Échantillon (nombre)	Âge (années)	Lésion	Technique	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Vassilakos, 2000 (Suisse)[46]	Deux cohortes	Population à risque élevé (≥ASC) d'un secteur géographique, avec la participation de 97 médecins (n=101 043)	≥10 (moyenne de 25 à 44 ans)	LIBG+	AutoCyte Prep	126/ 32 655 (0,4)	690/ 758 (91)	ND	290/ 15 402 (2)	124/ 140 (89)	ND	Recrutement, aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
Bergeron, 2001 (France)[34]	Échan-tillons frac-tionnées	Patientes touchées par des anomalies cytologiques précédentes référées à des fins de gestion (n=500)	ND	LIBG+	AutoCyte Prep	4/500 (0,8)	273/ 408 (82)	ND	58/500 (12)	249/ 408 (61)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Park, 2001 (Corée)[49]	Échan-tillons frac-tionnées	Patientes touchées par des anomalies du col utérin connues ou soupçonnées (n=483)	ND	LIBG+	ThinPrep-2000	5/483 (1)	72/87 (83)	44/53 (83)	5/483 (1)	76/87 (87)	37/53 (70)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, partiel.

Auteur, année (contexte)	Plan	Caractéristiques des participantes			CL				Test de PAP			Qualité
		Échantillon (nombre)	Âge (années)	Lésion	Technique	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	Non satis. (%)	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Confortini, 2002 (Italie)[50]	Échan-tillons frac-tionnées	Participantes soumises à une colposcopie dans le programme de dépistage d'un district (n=99)	ND	LIBG+	ThinPrep-2000	ND	20/22 (91)	ND	ND	19/22 (86)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Coste, 2003 (France)[51]	Échan-tillons frac-tionnées	Participantes référées pour une colposcopie (n=828)	moyenne (ET) 38 (12)	LIBG+	ThinPrep-2000	11/ 2 580 (0,4)	ND (83)	ND (85)	3/2 582 (0,1)	ND (86)	ND (89)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
		Dépistage de routine (n=1 757)	33 (11)				ND (61)	ND (95)		ND (57)	ND (96)	

ND = non déclaré
Sens. = sensibilité
Spéc. = spécificité
Non satis. = spécimens non satisfaisants pour l'évaluation

Annexe 8 : L'étude ALTS (étude du triage des ASCUS/LIBG)

L'étude ALTS, parrainée par le National Cancer Institute des É.-U., est un essai clinique randomisé et multicentrique qui compare la sensibilité et la spécificité de trois stratégies visant à détecter la CIN 3 : la colposcopie immédiate (considérée la norme de référence), le triage pour la colposcopie basé sur les résultats relatifs au papillomavirus du HC-II et sur les résultats de ThinPrep, ou le triage basé sur les résultats cytologiques. Notre inspection du rapport publié sur le plan et les méthodes de l'ALTS[102] nous a permis de voir que les lames des participantes au volet triage par voie cytologique étaient préparées à l'aide de ThinPrep et pas à l'aide du test de PAP. Tout au long du suivi, seuls les résultats cytologiques de ThinPrep étaient utilisés pour un aiguillage vers une colposcopie. La justification de l'utilisation de ThinPrep était basée sur les données préliminaires recueillies par les enquêteurs de l'essai clinique. Ces données non publiées faisaient preuve d'une sensibilité équivalente de ThinPrep et du test de PAP en ce qui a trait à la détection des LIHG[102]. De plus, les caractéristiques diagnostiques présentées dans l'ALTS ne sont pas réellement représentatives des femmes choisies par randomisation pour le volet triage relativement au papillomavirus, puisque le rendement du test est « … basé sur les volets combinés du triage du papillomavirus et de la colposcopie immédiate… »[103].

L'ALTS a publié ses constatations cliniques[95-97,102-104] et les données sur le rapport coûts-efficacité seront publiées à titre de rapports distincts. Les principales constatations cliniques sont énumérées ci-dessous.

- Le volet triage du papillomavirus pour les femmes qui ont été aiguillées en raison d'un diagnostic cytologique de LIBG (n=642) a été fermé plus tôt, parce qu'une analyse provisoire indiquait que 83 % de ces femmes feraient l'objet d'un triage pour une colposcopie basé sur un résultat positif au test de détection du papillomavirus. Cette haute fréquence a été confirmée par des essais faisant appel à la PCR dans un sous-ensemble de 210 spécimens jumelés testés par HC-II et par PCR (81 % étaient positifs selon les deux méthodes)[104].

- Le volet triage du papillomavirus pour les femmes qui ont été aiguillées en raison d'un diagnostic cytologique de ASCUS (n=3 488) indiquait que 56 % des femmes feraient l'objet d'un triage pour une colposcopie basé sur un résultat positif au test de détection du papillomavirus (sensibilité globale de 96 % pour détecter CIN 3 ou plus)[103]. Le taux de sensibilité variait légèrement selon l'âge (de 94 % à 98 %), mais le test de détection du papillomavirus à ce seuil aiguillerait 31 % des femmes âgées de 29 ans ou plus vers une colposcopie, comparativement à plus de 65 % chez les femmes plus jeunes[96]. Parmi les femmes âgées de 29 ans ou plus ayant un diagnostic de ASCUS, l'aiguillage pour une cytopathologie répétée (à l'aide de ThinPrep) avait un taux de sensibilité de 91 %, conjugué à un aiguillage de 50 % des femmes vers une colposcopie[96].

- Selon les auteurs, « pour les femmes touchées par un diagnostic de ASCUS, le test de détection du papillomavirus était considérablement sensible pour ce qui est de détecter une CIN 3 et le cancer, associé à beaucoup moins d'aiguillages de femmes plus âgées. Pas un seul test de détection du papillomavirus et pas une seule cytopathologie répétée offre un triage utile pour les femmes atteintes de LIBG »[96].

Annexe 9 : Essais cliniques portant sur l'exactitude diagnostique du test de détection du papillomavirus par rapport à celle du test de PAP

Auteur, année (contexte)	**Caractéristiques des participantes**		**Papillomavirus**				**Test de PAP**			**Qualité**
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Dépistage primaire										
Cuzick, 1999 (R.-U.)[57]	Dépistage de routine dans 40 pratiques générales (n=2 988)	46 (de 34 à 70)	HC-II[*]	CIN 2+	20/21 (95)	(95)	LIBG+	(79)	(99)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
			PCR		(74)	(97)				
Levert, 2000 (France)[53]	Participantes soumises à un dépistage de routine (n=3 778)	36 (de 15 à 85)	HC-II	CIN 2+	85/85 (100)	3 187/ 3 693 (86)	LIHG	73/85 (86)	3 472/ 3 693 (94)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, pas déclaré; industrie, aucun.
Ratnam, 2000 (Canada)[61]	Dépistage de routine dans 10 cliniques représentant différentes régions à Terre-Neuve (n=2 098)	30 (de 18 à 69)	HC-I ou II	CIN 2+	(68)	(91)	LIBG+	(27)	(96)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et 10 % de résultats négatifs aléatoires; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
					HPV+ PAP (76)	HPV+ PAP (89)				
Schiffman, 2000 (Costa Rica)[62]	Sous-ensemble d'un plus grand essai clinique fondé sur la population; participantes sans antécédent d'hystérectomie (n=8 554)	37 (de 18 à 90)	HC-II[†]	CIN 2+	(88)	(89)	ASCUS+	(78)	(94)	Recrutement, aléatoire; vérification, résultats positifs et 2 % de résultats négatifs aléatoires; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, partiel.

[*] Échantillon stratifié de 1 703 participantes
[†] Échantillon stratifié de 1 119 participantes

Auteur, année (contexte)	Caractéristiques des participantes		Papillomavirus				Test de PAP			Qualité
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Dépistage primaire										
Schneider, 2000 (Allemagne)[60]	Participantes qui ont visité huit bureaux de 10 gynécologues privés (n=4 761)	35 (de 18 à 70)	PCR	CIN 2+	(89)	(94)	LIBG+	(20)	(99)	Recrutement, non aléatoire; vérification, la véritable prévalence de CIN 2+ estimée par la projection de sous-groupes vérifiés sur le plan histologique (estimations corrigées par Begg); étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Wright, 2000 (Afrique du Sud)[64]	Dépistage de routine à l'aide d'un échantillon obtenu auprès d'un clinicien à un emplacement clinique de soins primaires dans un établissement périurbain (n=1 415)	de 35 à 65	HC-II	CIN 2+	47/56 (84)	1 072/ 1 269 (84,5)	LIBG+	34/56 (61)	1 102/ 1 269 (87)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Blumenthal, 2001 (Zimbabwe)[67]	Participantes à 15 séances de soins primaires dans deux secteurs périurbains (n=2 073)	de 25 à 55	HC-II	CIN 2+	(80) HPV+ PAP (43)	(61) HPV+ PAP (91)	LIBG+	(44)	(91)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Clavel, 2001 (France)[35]	Participantes soumises à un dépistage de routine biennal ou triennal dans le département d'obstétrique et de gynécologie (n=7 932)	34 (de 15 à 76)	HC-II	CIN 2+	47/47 (100)	1 950/ 2 234 (87)	LIHG	32/47 (68)	2 130/ 2 234 (95)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
Paraskevaidis, 2001 (Grèce)[55]	Participantes à des services de consultations externes du département d'obstétrique et de gynécologie de l'hôpital universitaire (n=1 000)	38 (de 17 à 79)	PCR	CIN 2+	25/28 (89) HPV+ PAP (96)	ND	LIBG+	25/28 (89)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, pas déclaré.

Auteur, année (contexte)	Caractéristiques des participantes		Papillomavirus				Test de PAP			Qualité
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Dépistage primaire										
Petry, 2002 (Allemagne)[56]	Gynécologues traitants dans deux régions pour le dépistage de routine (n=8 468)	de 30 à 55	HC-II	CIN 2+	(98)	(96)	ASCUS+	(42)	(98)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et 5 % de résultats négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, pas déclaré.
Syrjänen, 2002 (Russie, Belarus, Lettonie)[58]	Participantes de six cliniques (dépistage, examen gynécologique ou patientes atteintes de MTS) (n=3 175)	33 (de 15 à 85)	HC-II	CIN 3+	(97) HPV+ PAP (93,5)	(16) HPV+ PAP (17)	LIHG	(64)	(89)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
Coste, 2003 (France)[51]	Dépistage de routine (n=1 757)	33 (11)	HC-II	CIN 2+	96	85	LIHG+	60	99	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.

Auteur, année (contexte)	Caractéristiques des participantes		Papillomavirus				Test de PAP			Qualité
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Triage										
Adam, 1998 (É.-U.)[75]	Participantes aiguillées après deux tests de PAP donnant comme résultats ASCUS ou LIBG (n=454); 553 ont été aiguillées après un test ayant donné comme résultats LIHG	ND	PCR	CIN 2+	(67,5)*	(35)	ASCUS+	(62)	(62)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, pas déclaré; industrie, aucun.
Manos, 1999 (É.-U.)[73]	995 participantes ayant obtenu le résultat de ASCUS au test de PAP; d'une cohorte (n=46 009) ayant fait l'objet d'un dépistage de routine dans une importante organisation de maintien de la santé	37 (de 15 à 78)	HC-II	CIN 2+	(89)†	(64)	LIHG+	(76)	ND	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, pas déclaré; industrie, partiel.
Zdenek, 1999 (République tchèque)[76]	Patientes (ASCUS+) aiguillées en raison d'une cytologie et d'une colposcopie anormales ou les deux, provenant de 102 services de consultations externes (n=1 158)	35 (de 16 à 73)	HC-II	CIN 2+	160/ 245 (66) HPV+ PAP (83)	603/913 (66) HPV+ PAP (69)	LIHG	84/245 (35)	840/913 (92)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, non; industrie, aucun.
Bergeron, 2000 (France)[69]	Participantes ayant des ASCUS (n=111) ou des LIBG (n=267) évaluées en laboratoire privé	35 (de 15 à 75)	HC-II	CIN 2+	(88)‡ HPV+ PAP (94)	(53) HPV+ PAP (57)	ASCUS+	(83)	(58)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, partiel.

* La sensibilité du test de détection du papillomavirus est de 71 % pour les ASCUS ou les LIBG et de 64 % pour les LIHG; la spécificité est de 23,5 % et de 46 %.
† Test effectué sur un spécimen prélevé à l'aide de la CL.
‡ La sensibilité du test de détection du papillomavirus est de 83 % pour les ASCUS et de 93 % pour les LIBG; la spécificité est de 62 % et de 44 %. Pour ce qui est du test de PAP, les valeurs respectives sont de 66 % et de 100 % pour la sensibilité et de 71 % et de 45 % pour la spécificité.

Auteur, année (contexte)	Caractéristiques des participantes		Papillomavirus				Test de PAP			Qualité
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Triage										
Lytwyn, 2000 (Canada)[70]	Participantes ayant un résultat de ASCUS ou de LIBG au test de PAP; recrutées à partir de 52 centres de médecine familiale communautaires et d'une clinique de santé universitaire en Ontario (n=212)	30 (de 16 à 50)	HC-II	CIN 2+	7/8 (87,5)	40/79 (51)	ASCUS+	5/9 (56)	35/63 (56)	Recrutement, aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Lee, 2001 (Corée)[72]	Participantes chez qui on a diagnostiqué des ASCUS, des LIBG ou des LIHG (n=457)	de 19 à 85	HC-II	CIN 2+	(88) HPV+ PAP (93)	(67) HPV+ PAP (29)	ASCUS+	(93)	(31)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et une certaine fraction de résultats négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Morin, 2001 (Canada)[71]	Participantes chez qui on a diagnostiqué des ASCUS (n=360)	de 18 à 50	HC-II/ PCR	CIN 2+	(89,5)/ (89,5) HC-II+ PAP (95) PCR+ PAP (95)	(74)/ (59) HC-II+ PAP (73) PCR+ PAP (58)	LIBG+	(74)	(63)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, ND; industrie, aucun.
Zielinski, 2001 (Pays-Bas)[74]	Participantes ayant subi un seul test de PAP (n=172) ou deux tests séquentiels (n=106) dans une période de six mois, donnant comme résultat une dyskaryose limite ou de faible malignité	40 (de 20 à 76); 41 (de 24 à 67)	HC-II	CIN 2+	(96)	(60)	LIBG+	(56)	(76)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, ND; industrie, ND.

Auteur, année (contexte)	Caractéristiques des participantes		Papillomavirus				Test de PAP			Qualité
	Échantillon (nombre)	Âge (années)	Méthode	Étalon de référence	Sens. (%)	Spéc. (%)	Lésion	Sens. (%)	Spéc. (%)	
Triage										
Coste, 2003 (France)[51]	Participantes chez qui on a diagnostiqué des ASCUS+ aiguillées pour une colposcopie (n=828)	38 (12)	HC-II	CIN 2+	(81)	(50)	LIHG	(85)	(92)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
Surveillance										
Paraskevaidis, 2001 (Grèce)[78]	41 participantes qui ont développé une CIN après traitement et 82 sans CIN pendant cinq ans après le traitement (analyse rétrospective)	34 (de 31,5 à 40)	PCR	CIN 1+	À 4 mois (93)	(84)	LIBG+	À 4 mois (49)	(87)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs et négatifs; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, ND; industrie, aucun.
Nobbenhuis, 2001 (Pays-Bas)[79]	Participantes traitées pour une CIN 2/3 (n=184), comparaison post-traitement entre le test de détection du papillomavirus et le test de PAP	34 (de 21 à 70)	PCR	CIN 2/3	3 mois (93)	(86)	LIBG+	3 mois (58)	(91)	Recrutement, non aléatoire; vérification, résultats positifs seulement; étalon de référence, histologie; vérification à l'insu, oui; industrie, aucun.
					12 mois (90)	(96)		12 mois (72)	(95)	
					24 mois (93)	(99)		24 mois (93)	(96)	

ND = non déclaré
Sens. = sensibilité
Spéc. = spécificité