



APPEL A PROJETS 2010

Dépistage primaire par la recherche d'HPV oncogène



**Action 16.5.1
« Etudier par des expérimentations les modalités pratiques
et algorithmes décisionnels de
la recherche de l'HPV en dépistage primaire »**

Date limite de dépôt des projets : 31 août 2010

SOMMAIRE

ACTION 16.5.1	1
CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL À PROJETS	3
1.1 Contexte	3
1.2 Objectif de l'appel à projets	5
2 CHAMPS ET SPECIFICITES DE L'APPEL A PROJETS	6
2.1 Population ciblée	6
2.2 Modalités	6
2.3 Test de dépistage utilisé	7
2.4 Évaluation des résultats	7
3 MODALITÉ DE PARTICIPATION	8
3.1 Structure éligible	8
3.2 Durée des projets	8
4 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES PROJETS	8
4.1 Critères d'éligibilité	8
4.2 Critères d'évaluation	8
5 DISPOSITIONS GÉNÉRALES POUR LE FINANCEMENT	9
6 CALENDRIER	10
7 MODALITÉS DE SOUMISSION	10
8 PUBLICATION	10
9 CONTACT	10

Le Plan Cancer 2009-2013

Mesure 16

Action 16.5 Étudier l'impact des nouvelles technologies de recherche du papillomavirus et de la vaccination sur l'ensemble de la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus.

Point 16.5.1 - Définir par des expérimentations, les modalités pratiques, les algorithmes décisionnels en cas de positivité du test et évaluer l'opportunité d'organiser le dépistage en fonction notamment des expériences pilotes ainsi que le rapport coût efficacité.

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL À PROJETS

1.1 Contexte

L'Institut National du Cancer

Institution publique autonome créée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, L'Institut National du Cancer a une vocation d'agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. Il est chargé d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France, de mettre en oeuvre une politique de recherche sur le cancer et de garantir aux malades l'égalité d'accès aux soins.

La principale mission de l'Institut National du Cancer est l'expertise en cancérologie, à travers l'anticipation des problématiques, l'évaluation, le suivi, la diffusion, la gestion et l'animation de projets. L'Institut agit avec et à travers les opérateurs via des partenariats, appels à projets compétitifs, financement des projets, actions incitatives et accompagnement des expérimentations.

Il intervient notamment pour :

- Coordonner la prévention, le diagnostic précoce et impulser une dynamique sur le dépistage ;
- Accompagner l'évolution du système de soins pour permettre à chaque patient un accès égal, sur tout le territoire, à une prévention, un dépistage ou des soins de qualité ;
- Stimuler une recherche en cancérologie innovante et compétitive et accélérer le transfert entre la connaissance et la pratique de soins.

Contexte de l'appel à projets

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin dans le monde mais son incidence ainsi que sa mortalité ont régressé de moitié depuis une trentaine d'années dans les pays développés¹. Il représente actuellement le 10^{ème} cancer chez la femme en France. Son apparition est liée à une infection persistante par un virus de la famille des Papilloma virus. L'incidence estimée pour l'année 2005 est de 3068 cas.² (Projection 2009 : 2783)

Du fait de son évolution lente et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, le cancer du col peut être dépisté à un stade précoce et même prévenu par la

1 IARC. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer prevention. Vol 10. Lyon: IARC Press; 2005

2 Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et col (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun;56(3): 159-75. Epub 2008 Jun 10

détection des lésions qui le précèdent. Ce dépistage, qui repose actuellement sur un test cytologique : le FCU cervico-utérin (FCU), est recommandé par la Haute Autorité de Santé tous les trois ans après deux FCU annuels normaux chez les femmes de 25 à 65 ans³.

Le dépistage des cancers du col utérin est un dépistage individuel en France. Il existe cependant des programmes expérimentaux de dépistage organisé dans 4 départements avec une extension en cours dans 9 départements.

En absence d'enregistrement systématique des FCU, les estimations des taux de couverture à trois ans pour les femmes de la tranche d'âge cible, sont réalisées sur les données de remboursement de l'Assurance maladie. L'étude réalisée par l'InVS en 2008 sur ces données montre une couverture pour les années 2003-2005 de 58,7%, en progression modeste depuis les précédentes estimations⁴.

La sensibilité des FCU du col utérin est connue comme imparfaite et proche de 60%³. La répétition de l'examen tous les 3 ans permet de compenser partiellement cette insuffisance du fait de la lenteur d'évolution des lésions pré cancéreuses. Après deux FCU normaux à un an d'intervalle, il est recommandé un espacement de 3 ans avant le prochain examen. Cependant, les études des données de remboursement, montrent que l'intervalle moyen entre 2 examens est plus souvent inférieur à 2 ans, entraînant des coûts et des procédures probablement inutiles.

La HAS a publié à plusieurs reprises les préconisations en cas de résultat cytologique anormal. Pour les FCU ASC-US il est recommandé : soit un contrôle cytologique à 6, 18 et 30 mois, soit une recherche d'HPV oncogènes (il s'agit de la seule modalité remboursée à ce jour de prescription du test ADN HPV), soit une colposcopie d'emblée. Pour les LSIL (bas grade), il est recommandé, soit un contrôle cytologique à 6, 12 et 18 mois, soit une colposcopie d'emblée. Pour les ASC-H et HSIL (hauts grades) la colposcopie est impérative avec réalisation de biopsies en cas d'anomalie de la zone de jonction, de même que dans les lésions glandulaires. Si la colposcopie est non contributive, et en cas de persistance du haut grade, une conisation diagnostique peut être proposée.

Des études randomisées utilisant en dépistage primaire la recherche de l'ADN viral des génotypes d'HPV à haut risque (appelé communément « test HPV ») seule ou en association avec le FCU, ont permis de démontrer que ce test avait une meilleure sensibilité que le FCU pour la détection des CIN2+^{5, 6, 7, 8}. Cependant, les études montrent que la spécificité du test est significativement inférieure à celle du FCU. Il est donc nécessaire de mettre en place des procédures de « triage » des patientes dont le test est positif pour éviter un recours trop important à la colposcopie. Plusieurs modalités de triage ont été envisagées et testées dans le cadre d'études pilotes. La modalité la plus fréquemment retenue dans les expérimentations est la réalisation d'une cytologie de triage. Elle est suivie d'une colposcopie si le FCU montre un ASCUS ou une lésion plus sévère. Le test HPV est contrôlé à un an si le FCU est négatif⁷. D'autres modalités ont été testées comme la réalisation d'une cytologie

³ ANAES 2002

⁴ InVS 2008 Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Actualisation 2008

⁵ Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct;357(16):1579-88.

⁶ Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct;357(16):1589-97

⁷ Bulkmand NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov;370(9601):1764-7

⁸ Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as a primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 492-501.

avec recherche d'une sur-expression de la protéine P16⁸ ou la réalisation d'un génotypage en vue d'une surveillance spécifique des HPV 16 et 18.

En raison de la très forte valeur prédictive d'un test négatif, on considère qu'un espacement de 5 ans après test négatif est suffisant.

Du fait de l'importance de la présence de l'HPV sans signification pathologique avant l'âge de 30 voire 35 ans, des modalités différentielles en fonction de l'âge des femmes sont préconisées. Les femmes entre 25-30 ans, et jusqu'à 35 ans dans certaines études⁹, doivent poursuivre le dépistage cytologique.

Le Plan Cancer 2 a retenu l'importance d'étudier l'impact des nouvelles technologies de recherche du papillomavirus dans la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus. La mesure 15.3 propose de « définir les modalités pratiques d'utilisation de la recherche du papillomavirus en dépistage primaire, ainsi que les algorithmes décisionnels dans les cas de tests positifs, notamment par l'utilisation de la recherche de la sur expression de la protéine P16 ».

Ainsi, le département Dépistage de l'Institut National du Cancer lance un appel à projets auprès des Structures de gestion du dépistage organisé des cancers pour la mise en place et l'évaluation d'expérimentations de dépistage organisé en population générale, utilisant la recherche de l'HPV en dépistage primaire en remplacement du FCU cervical.

1.2 Objectif de l'appel à projets

Les études randomisées européennes ont permis de démontrer la meilleure sensibilité par rapport au FCU, du test HPV en dépistage primaire. Mais il est indispensable de tester les conditions en France de sa mise en place en population générale. Plusieurs aspects comme le choix des algorithmes à utiliser pour des femmes présentant un test positif, ou l'acceptabilité par la population et les médecins de modalités nouvelles restent en effet à explorer.

Les expérimentations permettront :

- De tester le schéma optimum de prise en charge des femmes présentant un test HPV positif: triage cytologique, triage cytologique accompagné d'une recherche d'une sur-expression de la protéine P16, ou associé à un génotypage...
- De mesurer l'observance d'un intervalle de temps augmenté entre 2 examens normaux. L'intervalle moyen entre 2 FCU est estimé actuellement à 21 mois, alors que la recommandation pour cet espacement est de 3 ans. Un intervalle de 5 ans entre 2 tests HPV normaux est le rythme préconisé à l'issue des études internationales effectuées.
- De suivre l'appropriation par les médecins d'une stratégie différenciée selon l'âge des femmes (passage de la cytologie avant 30 ou 35 ans au test HPV ensuite¹⁰).

⁹

○ ¹⁰ Différents âges pour le passage au test HPV peuvent être retenus.

Les expérimentations financées n'ont pas pour objet de comparer la sensibilité du test HPV à celle du FCU cervical, sa supériorité sur ce point étant une donnée considérée comme établie.

2 CHAMPS ET SPECIFICITES DE L'APPEL A PROJETS

Pour l'élaboration des dossiers, il conviendra de tenir compte des spécificités suivantes :

2.1 Population ciblée

Le projet de dépistage sera mené sur une base populationnelle de femmes ciblées par le dépistage du cancer du col utérin, c'est-à-dire les femmes entre 25 et 65 ans Elle peut être infra-départementale. Elle sera basée sur un fichier de bénéficiaires : canton, commune, régime d'assurance maladie, mutuelle, ... La population cible devra cependant avoir une taille suffisante au vu des objectifs précisés en 1.2. Elle ne pourra pas concerner une population féminine déjà impliquée dans un programme expérimental de dépistage du cancer du col afin de ne pas brouiller les messages formulés.

2.2 Modalités

S'agissant d'une mise en place à titre expérimental d'une stratégie de dépistage organisé, cette action se déroulera au sein d'une base populationnelle, utilisera un test identique pour toutes les femmes, pratiqué dans un ou des laboratoires souscrivant à des exigences d'assurance qualité. Un recueil des examens faits et du suivi des tests positifs aura lieu et une évaluation de l'action sera effectuée

Le dépistage sera basé sur la recherche de l'ADN des HPV oncogènes pour les femmes après 30 ou 35 ans, et sur le FCU avant cet âge. Le dossier devra définir l'âge à partir duquel le passage de la cytologie au test de recherche de l'HPV sera réalisé.

Les choix des exclusions, des algorithmes de prise en charge des femmes avec des anomalies au dépistage, de l'espacement entre les tests, suivront les préconisations en vigueur ou s'appuieront sur les résultats de la littérature. Ils devront être décrits précisément ainsi que les modalités d'invitation et relance des non répondantes.

Le programme expérimental, d'une durée de 4 ans, comprendra une période d'inclusion des femmes et une période de suivi qui permettra de colliger les résultats des procédures diagnostiques en cas de test HPV positif ou de FCU présentant des anomalies.

Un suivi minimum de 3 années après inclusion est indispensable.

Les procédures permettant d'obtenir le recueil exhaustif du suivi des femmes devront être précisées (données de remboursement de l'assurance maladie, questionnaires auprès des femmes ou des médecins...)

L'impact sur les examens pratiqués à partir de l'âge de 20 ans du fait d'une éventuelle contagion à la tranche d'âge inférieure peut être intéressant à collecter à partir de données agrégées dans cette tranche d'âge.

L'aspect communication/formation des praticiens impliqués dans la prescription/réalisation des tests et la communication vis-à-vis des femmes seront précisés.

Le porteur de projet devra se conformer aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés..

Les projets retenus devront faire l'objet d'un passage devant un Comité de Protection des Personnes afin de garantir la protection des personnes qui participeront au projet, en particulier du fait que le test HPV n'est pas pour le moment recommandé en dépistage primaire.

2.3 Test de dépistage utilisé

Le test utilisé pour la détection des HPV doit suivre les recommandations européennes telles qu'indiquées dans l'article de présentation des futurs guidelines européens sur ce dépistage publié en 2009¹¹. Sont préconisés les tests de recherche de l'ADN viral de type Hybrid Capture2, ou une recherche G5G6 par PCR qui permettent de détecter les 13 HPV oncogènes les plus fréquents. Le génotypage des HPV n'a pas été retenu comme test d'utilisation possible en première intention en population générale.

Le dossier devra préciser le type de test de détection des HPV retenu ainsi que le nombre de laboratoires qui pratiqueront la détection virologique et si ces derniers ont validé le contrôle de qualité externe organisé par le centre national de Référence des HPV.

Les liquides de conservation cellulaire, sur lesquels les tests virologiques seront effectués, doivent être ceux validés par les fabricants des tests.

L'expérimentation décrira les procédures visant à garantir les aspects d'assurance qualité de l'ensemble du processus, notamment pour la virologie et la cytologie. (confere Annexe 1 dans le cahier des charges du dépistage cytologique organisé¹²)

2.4 Évaluation des résultats

Les modalités de l'évaluation de l'expérimentation feront l'objet d'une description détaillée.

A titre d'exemple, l'Annexe1 présente des indicateurs utiles à l'évaluation d'u dépistage des cancers cervicaux.

Les candidats sont encouragés à prévoir la réalisation d'une étude qualitative sur le vécu des femmes vis-à-vis de la détection de la présence d'un HPV oncogène, ainsi qu'une étude sur le vécu des praticiens des difficultés à modifier leurs pratiques en direction d'un dépistage virologique.

¹¹ Meijer CJM and al, guidelines for HPV DNA tests requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer : 124, 516-520 (2009)

¹² Direction générale de la santé – Groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. DGS. Paris, 2006.

www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf (consulté le 26.05.10)

3 MODALITÉ DE PARTICIPATION

3.1 Structure éligible

Cet appel à projets a pour objectif d'étudier dans le contexte français, les conditions de la réalisation d'un dépistage organisé des cancers du col utérin, utilisant la recherche de l'HPV primaire. Il s'adresse de ce fait aux structures locales en charge du dépistage organisé des cancers, dénommées ci-après « structures de gestion »

La structure de gestion candidate pourra s'appuyer sur une collaboration avec des experts issus d'autres organismes publics ou privés à but non lucratif comme des centres de lutte contre le cancer, des établissements hospitaliers, des associations médicales ou sociétés savantes,.

La structure de gestion sera l'organisme gestionnaire, destinataire du financement.

Si, et seulement si, le projet prévoit un budget à répartir entre les différentes entités collaborant à l'expérimentation, la structure de gestion, signataire de la convention, devra impérativement être dotée d'un comptable public.

Le projet doit identifier un coordonnateur. En plus de son rôle scientifique et technique, le coordonnateur est responsable de la mise en place des modalités de l'expérimentation, du bon fonctionnement des collaborations, de la production des rapports scientifiques et bilans et de la communication des résultats.

3.2 Durée des projets

Les expérimentations auront une durée de 4 ans

4 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES PROJETS

4.1 Critères d'éligibilité

Pour être éligibles, les dossiers doivent répondre aux conditions suivantes :

- Ils doivent répondre aux spécificités décrites au point 2 et être portés par une structure éligible au sens de l'article 3.1 ci-avant ;
- Les dossiers doivent être complets et être soumis dans les délais, sous forme électronique et sous forme papier, au format demandé (cf. dossier de candidature) ;

4.2 Critères d'évaluation

Les dossiers de candidature seront évalués à partir des éléments descriptifs fournis et notamment à partir des critères ci-dessous :

4.2.1 Qualités techniques

- Cohérence des modalités retenues avec les préconisations issues des expérimentations internationales sur le dépistage primaire par l'HPV ;
- Rigueur dans la description des modalités détaillées de l'expérimentation ;
- Réactivité et rapidité de la mise en œuvre ;
- Pertinence de la méthodologie retenue pour mener à bien une évaluation de l'action ;
- Capacité à obtenir une exhaustivité des résultats sur la population observée.

4.2.2 Faisabilité

- Adéquation entre les ressources humaines, technologiques, sanitaires et les besoins de l'expérimentation ;
- Aptitude du coordonnateur à coordonner l'expérimentation ;
- Crédibilité du calendrier de mise en place ;
- Crédibilité et justification du financement demandé.

5 DISPOSITIONS GÉNÉRALES POUR LE FINANCEMENT

- Le budget prévisionnel sera présenté par année pour les 4 années du projet et devra prendre en compte les coûts différenciés des phases d'inclusion et de suivi ;
- Le financement accordé est non pérenne ;
- Les cofinancements sont possibles et doivent être précisés dans le dossier de candidature ;
- En règle générale, l'aide accordée peut financer :
 - de l'équipement¹³ ;
 - du fonctionnement relatif à la mise en œuvre notamment le financement des tests de recherche HPV ;
 - du personnel spécifique à la contribution ou à la mise en place de l'expérimentation. Le personnel permanent peut être imputé sur le budget à l'exclusion des fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux ;
- Le financement attribué n'a pas pour vocation à participer au fonctionnement structurel de la Structure de Gestion ;
- Les frais de gestion pris en compte dans le budget s'élèvent au maximum à 4% du montant du financement alloué par l'INCa ;
- Le financement attribué sera apporté sous forme d'une subvention dans le cadre d'une convention entre l'INCa et la Structure de Gestion
- Celle-ci est contractuellement responsable devant l'INCa de l'avancement du projet, de la transmission de l'ensemble des rapports scientifique et financier prévus dans la convention.

¹³ Est considéré comme entrant dans la rubrique équipement tout matériel dépassant 500 Euros

6 CALENDRIER

- Date de lancement de l'appel à projets: **21 Juin 2010**
- Date limite d'envoi à l'INCa des dossiers par voie électronique et postale (1 original et 2 copies, le cachet de la poste faisant foi) : **31 Aout 2010**
- Evaluation des dossiers : fin septembre 2010
- Publication des résultats : fin octobre 2010

7 MODALITÉS DE SOUMISSION

Le dossier de candidature devra comprendre l'ensemble des éléments requis et nécessaires à son évaluation.

La version électronique du dossier doit comprendre les parties I et II du dossier de candidature.

La version papier doit obligatoirement comprendre :

- les parties I, II à l'identique du dossier électronique et
- la partie III doit être dûment signée par le responsable légal de la structure de gestion et les responsables d'équipes le cas échéant, et comprendre les pièces justificatives relatives à l'organisme (voir dossier de candidature).

Le formulaire est disponible sur le site de l'INCa : <https://www.e-cancer.fr/>

Le dossier devra être transmis par courriel au plus tard le 31 Aout 2010 minuit à

hpv2010@institutcancer.fr

ET Par voie postale (1 original et 1 copie) au plus tard le 31 Aout 2010 le cachet de la poste faisant foi :

Institut National du Cancer – INCa
AAP Dépistage primaire HPV
52, avenue André Morizet
F - 92513 Boulogne-Billancourt cedex

8 PUBLICATION

Les résultats seront publiés sur le site Internet de l'Institut National du Cancer.

Ils seront communiqués par écrit au coordonnateur de l'expérimentation ainsi qu'au représentant légal de la structure de gestion.

9 CONTACT

Pour toute information de nature scientifique ou technique, contacter :

Dr Anne GARNIER au 01 41 10 15 28
Ou par mail : agarnier@institutcancer.fr

Annexe 1

Exemple d'indicateurs d'évaluation pour le dépistage des cancers du col utérin

Indicateurs de participation au dépistage :

- Taux de participation au dépistage de la population invitée
- Participation par âge des femmes
- Couverture des femmes à 3 ans à l'issue du programme expérimental
- Taux de femmes réalisant un examen à titre individuel dans le délai de 3 ans après un FCU ou un test HPV négatif

Indicateurs de qualité des tests :

- Pourcentage de FCU positifs (ASC-US et +) et non significatifs
- Pourcentage de test HPV positifs et indéterminés.
- Taux de cancers d'intervalle (taux de cancers in situ ou invasif du col utérin diagnostiqués dans les 3 ans suivant un test négatif) (faux négatifs)
- Taux de femmes ayant eu des procédures diagnostiques n'ayant pas abouti à un diagnostic de CIN2 et + (faux positifs)

Suivi des tests positifs

- Taux de réalisation des procédures prévues dans l'année suivant un test HPV ou FCU positif
- Taux de colposcopie
- Taux de femmes conisées
- Taux de femmes perdues de vues après un examen positif

Taux d'anomalies dépistées

- Taux de lésions de CIN2 et + dépistées suite à un FCU
- Taux de lésions de CIN2+ dépistées suite à un test HPV
- Taux de lésions découvertes CIN2+ dans la population à l'issue des 3 ans.

Observance des délais après test négatif :

- Délai moyen après un examen normal pour pratiquer un nouvel examen de dépistage