

JANVIER 2014

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE FEMME AYANT UN FROTTIS CERVICO-UTÉRIN ANORMAL

NOTE DE CADRAGE

CE PROJET S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2014-2019

Action 1.3 : Assurer aux femmes chez lesquelles une anomalie a été détectée une prise en charge adaptée.

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONTEXTE	3
2.	IDENTIFICATION DES BESOINS	4
3.	QUESTIONS CLINIQUES	6
4.	MÉTHODE D'ÉLABORATION	11
4.1.	<i>STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	11
4.2.	<i>CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE</i>	11
4.3.	<i>RELECTURE NATIONALE</i>	12
4.4.	<i>IMPLICATION DES ACTEURS DU PROJET</i>	13
4.5.	<i>ÉTAPES ET CALENDRIER PREVISIONNEL</i>	13
5.	ORGANISATION DE L'EXPERTISE	14
5.1.	<i>CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL</i>	15
5.2.	<i>RELECTEURS</i>	15
5.3.	<i>DISPOSITIF DE PREVENTION DES CONFLITS D'INTERET</i>	16

1. CONTEXTE

L'incidence et la mortalité des cancers invasifs du col de l'utérus (3 028 nouveaux cas et 1 102 décès estimés en 2012) diminuent depuis plus de 30 ans en France, notamment grâce au dépistage par frottis cervico-utérin (FCU), test de dépistage de référence, qui permet de diagnostiquer des lésions pré-invasives ou des cancers à un stade précoce¹. Le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les 3 ans, après 2 frottis négatifs réalisés à 1 an d'intervalle².

Le Plan cancer 2014-2019 porte parmi ses objectifs celui de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage du cancer du col utérin en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé³ dont les objectifs sont d'augmenter le taux de couverture du dépistage dans la population cible (femme de 25 à 65 ans) de 50-60 % à 80 %, de permettre un dépistage plus facilement accessible aux populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé et de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans.

Dans le cadre de la généralisation du dépistage en France, le taux de frottis anormal attendu est de 3,9 %, soit 235 000 femmes chaque année, et des lésions précancéreuses ou cancéreuses concerneront plus de 31 000 femmes. Au regard de la raréfaction des gynécologues, de nouveaux acteurs (en particulier médecins généralistes et sages femmes) seront de plus en plus souvent impliqués dans la prise en charge de ces femmes⁴. Il est donc essentiel que ce programme s'accompagne d'une diffusion de recommandations actualisées sur la conduite à tenir devant un frottis anormal pour garantir des prises en charge adaptées.

En 2002, des recommandations sur la conduite à tenir devant une femme ayant un FCU anormal ont été élaborées⁵. Depuis, l'évolution des pratiques a été marquée notamment par la mise en place de la vaccination anti-HPV, dont le Plan cancer 2014-2019 porte l'amélioration du taux de couverture (prévu à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées)⁶. D'autre part, de nouveaux tests de dépistage du HPV ont été développés et sont dorénavant disponibles (tests de détection, de génotypage et tests hybrides). Enfin, les données publiées depuis 2002 permettent également un meilleur recul sur les différentes stratégies de surveillance, une meilleure connaissance de l'efficacité des différentes approches diagnostiques ou thérapeutiques disponibles et de la morbidité notamment obstétricale des différents traitements.

Les questions posées devant la découverte d'anomalies au frottis sont celles de la stratégie diagnostique, thérapeutique et de surveillance afin d'éviter l'évolution vers une lésion

¹ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (juillet 2013), rapport disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>

² <http://www.e-cancer.fr/depistage/cancer-du-col-de-luterus/espace-professionnels-de-sante/frottis-cervico-uterin-et-vaccination>

³ Plan cancer 2014-2019 (février 2014), Objectif 1 - favoriser des diagnostics plus précoces ; faire reculer les inégalités face au cancer du col utérin et réduire son incidence ; disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/2755-plan-cancer/8644-lancement-du-plan-cancer-2014-2019>

⁴ Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France (septembre 2007), rapport disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/publications/70-depistage/401-etat-des-lieux-du-depistage-du-cancer-du-col-uterin-en-france>

⁵ Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

⁶ Guide calendrier des vaccinations des adolescents et des adultes disponible à l'adresse suivante : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_vaccinations_adolescents_adultes_2013.pdf

cancéreuse. L'Institut national du cancer (INCa) souhaite mettre à disposition des professionnels des recommandations actualisées sur la conduite à tenir devant une femme ayant un FCU anormal. Le travail devra par ailleurs préciser, sur avis d'experts et comme en 2002, les conditions optimales de réalisation d'un frottis, d'une colposcopie et d'une biopsie cervicale dirigée. De même, il devra être rappelé l'usage systématique de la classification de référence (Bethesda) dans la rédaction du compte rendu anatomopathologique d'un FCU.

Ces recommandations seront destinées aux professionnels impliqués dans la prise en charge des femmes confrontées à cette situation (notamment aux gynécologues, gynécologues colposcopistes, anatomopathologistes (pathologistes, cytologistes), virologues, microbiologistes, sages-femmes et médecins généralistes).

2. IDENTIFICATION DES BESOINS EN RECOMMANDATIONS

L'INCa a organisé le 7 janvier 2014 une réunion de consultation de sociétés savantes impliquées sur cette thématique. Cette consultation avait pour objectif de définir le périmètre des recommandations 2014 en d'identifiant des questions cliniques à traiter au regard notamment de l'évolution des pratiques et des connaissances, des risques identifiés de perte de chance pour les femmes (tels que ceux de surinvestigations ou surtraitements).

Les sociétés savantes consultées ont été⁷ :

- la **Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV)** représentée par Xavier Carcopino (Marseille) et Jean-Luc Mergui (Paris) ;
- le **Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)** représenté par Olivier Graesslin (Reims) ;
- la **Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)** représentée par Suzanne Dat (Toulouse) ;
- la **Société française de cytologie clinique (SFCC)** représentée par Christine Bergeron (Cergy Pontoise) ;
- le **Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV)** représenté par Michel Favre (Paris) ;
- la **Société française de microbiologie (SFM)** représentée par Jacques Izopet (Toulouse) ;
- le **Collège de la médecine générale (CMG)** représenté par Jean Godard (Paris) ;
- le **Collège national des sages-femmes (CNSF)** représenté par Adrien Gantois (Saint-Denis).

Un travail préparatoire a été mené afin d'identifier les enjeux cliniques pour lesquels les pratiques semblent hétérogènes sur le territoire national et/ou les connaissances ont évolué depuis 2002. Il a été mené selon 3 axes :

- une enquête électronique visant à recueillir les besoins des professionnels de terrain en termes de recommandations actualisées. Cette enquête a été adressée aux professionnels ayant participé à l'élaboration des recommandations en 2002 (groupe de travail et groupe

⁷ Les experts ont été désignés par leur société savante et ont participé à la réunion indépendamment des éventuels liens d'intérêts.

de lecture). Une sollicitation des 25 réseaux régionaux de cancérologie, des sociétés savantes sollicitées dans le cadre de la réunion de consultation et des structures de gestion du dépistage a également été réalisée afin de compléter le panel de professionnels. Au final, 313 professionnels représentatifs des spécialités médicales et paramédicales impliquées dans la prise en charge des femmes confrontées à cette situation (gynécologues, anatomopathologistes, virologues, sages-femmes, médecins généralistes), du mode d'exercice (public/privé/privé à but non lucratif) et de diverses origines géographiques ont constitué le panel de réponders. Les principaux besoins récurrents formulés dans le cadre de ce recueil concernaient l'actualisation de la conduite à tenir en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) ou de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade (LSIL et HSIL), de rediscuter la place du test HPV (conduite diagnostique et surveillance) en fonction du type de lésion, d'évaluer l'intérêt du double immunomarquage p16/Ki67 (ASC-US et LSIL), et de rediscuter le cas particulier de la conduite à tenir en cas d'anomalie découverte au frottis au cours de la grossesse ;

- un recueil du besoin des femmes confrontées à cette situation *via* la consultation des emails et appels téléphoniques sur le sujet sur la plateforme Cancer Info, de groupes facebook ouverts à la consultation pour tous (« Cancer du col de l'utérus, parlons-en »), articles, blogs et témoignages disponibles sur des sites internet traitant de cette thématique (www.aufeminin.com, www.1000femmes1000vies.org, www.doctissimo.fr, www.associationlucinabella.blogspot.fr). Les principaux enseignements de ce recueil ont été le manque d'information quelle que soit l'étape de prise en charge exprimé par certaines femmes, une incompréhension des résultats des examens, du bénéfice et des risques des différents traitements ou face à l'absence de prise en charge immédiate à la suite d'un frottis anormal dans certaines situations induisant stress, anxiété et souvent beaucoup de questionnements ;
- une recherche d'études permettant d'évaluer les pratiques ou mettant en exergue d'éventuelles hétérogénéités au niveau national, régional ou départemental entre les pratiques et les recommandations établies en 1998 puis actualisées en 2002 sur la base de données *Medline*[®] depuis 2003.

Les résultats de ce travail ont été partagés et discutés avec les représentants des sociétés savantes afin d'identifier les questions à traiter. Les questions cliniques identifiées lors de cette consultation sont précisées ci-après.

3. QUESTIONS CLINIQUES

Lors de la formulation des recommandations, la nature du test HPV à réaliser devra, le cas échéant, être précisée (test HPV de détection permettant de détecter une infection par certains HPV à haut risque sans identification du(des) génotype(s) responsable(s) de la lésion, test HPV de génotypage permettant d'identifier le(s) HPV responsable(s) de la lésion, test HPV hybride (mixte) permettant de détecter et d'identifier le(s) HPV responsable(s) de la lésion).

CONDUITE DIAGNOSTIQUE

Les éventuelles spécificités dans la conduite diagnostique des femmes suite à un auto-prélèvement seront précisées dans les recommandations le cas échéant.

FROTTIS AVEC ATYPIE DES CELLULES MALPIGHIENNES DE SIGNIFICATION INDETERMINEE (ASC-US)

Question 1 : quelles sont les places respectives de la colposcopie, du frottis à 6 mois, du test HPV et du double immunomarquage p16/Ki67 dans la conduite diagnostique des ASC-US ?

Il est nécessaire de hiérarchiser les 3 options proposées en 2002 (colposcopie, frottis à 6 mois et test HPV) et l'indication potentielle d'un immunotypage p16/Ki67 les unes par rapport aux autres.

En 2002, la surveillance par frottis de contrôle et la colposcopie apparaissaient comme des alternatives équivalentes, notamment du fait d'un accès plus limité à la colposcopie. A ce jour la colposcopie s'est déployée en France et les recommandations devraient permettre de préciser si le frottis de contrôle doit rester ou non une alternative à la colposcopie. L'indication de ce frottis doit être appréciée au regard de ses performances diagnostiques en comparaison à celle de la colposcopie, du risque de perdus de vue, et de la probabilité *in fine* de recourir à une colposcopie.

Des données publiées depuis 2002 permettront également de préciser les bénéfices attendus d'un test HPV et/ou du double immunomarquage p16/Ki67, en distinguant les situations selon l'âge de la femme (la réalisation d'un test HPV a en effet moins d'intérêt chez la femme jeune du fait de la forte proportion d'infections qui régresseront de manière spontanée dans cette sous-population).

Question 2 : quelle est la conduite diagnostique des ASC-US en cas de test HPV positif suivi d'une colposcopie normale ?

Les recommandations établies en 2002 ne précisent pas la conduite diagnostique à tenir dans cette situation. Plusieurs attitudes plus ou moins invasives sont proposées en pratique par les professionnels : frottis de contrôle, colposcopie ou 2nd test HPV à distance (1 an) pour vérifier la persistance ou non de l'infection (NB : test non remboursé dans cette situation). Devant cette hétérogénéité des pratiques, il apparaît donc nécessaire d'analyser les données publiées depuis 2002 concernant ces différentes approches diagnostiques afin de les hiérarchiser.

Question 3 : quel est le délai de réalisation du frottis de contrôle en cas d'ASC-US avec colposcopie normale et test HPV négatif ?

Les recommandations établies en 2002 proposent de réaliser un frottis de contrôle à 12 mois chez ces femmes. Compte tenu du caractère bénin d'une lésion ASC-US, le risque évolutif justifie-t-il une surveillance rapprochée à 12 mois en comparaison au suivi prévu chez les femmes dont le frottis est normal (tous les 3 ans) ?

FROTTIS AVEC LESION MALPIGHIENNE INTRA-EPITHELIALE DE BAS GRADE (LSIL)

Question 4 : quelles sont les places respectives de la colposcopie, du frottis, du test HPV et du double immunomarquage p16/Ki67 dans la conduite diagnostique des LSIL ?

La problématique est identique à celle des ASC-US. Il s'avère donc nécessaire de hiérarchiser les 2 options proposées en 2002 (colposcopie, frottis à 4-6 mois) et les indications potentielles d'un test HPV ou d'un immunomarquage p16/Ki67 les unes par rapport aux autres. Le double immunomarquage p16/Ki67 pourrait avoir comme intérêt de permettre une sélection des femmes pour lesquelles une colposcopie pourrait être proposée.

La formulation de recommandations précises permettrait de réduire le recours parfois excessif à des conisations diagnostiques (surinvestigation diagnostique) observé en pratique chez les femmes, notamment les plus jeunes.

Question 5 : suite à une colposcopie normale, la réalisation à 12 mois d'un test HPV a-t-elle un intérêt par rapport à un frottis de contrôle seul ?

Les recommandations établies en 2002 proposent la réalisation d'un frottis à 12 mois dans cette situation. La sensibilité du frottis reste faible. Dans cette situation, la réalisation d'un test HPV à distance (1 an) est-elle utile ? En effet, un test HPV négatif pourrait rassurer le professionnel et la femme et s'assurer si la femme est encore porteuse d'un HPV.

FROTTIS AVEC ANOMALIES DES CELLULES GLANDULAIRES (AGC)

Question 6 : la réalisation d'un test HPV est-elle utile pour compléter le bilan exploratoire d'un frottis avec AGC lorsque ce bilan est normal ?

En 2002, en cas d'AGC au frottis, il était recommandé de compléter le bilan d'une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol, éventuellement complété d'un contrôle histologique de l'endomètre. Au termes de ce bilan, si les examens sont normaux il est recommandé de le compléter d'un nouveau frottis à 6 mois. Lors de la formulation des recommandations en 2002, les données disponibles concernant la place d'un test HPV dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires n'étaient pas suffisantes pour l'évaluer. Depuis 2002, de nouvelles données pourraient permettre de mieux évaluer son intérêt dans cette situation. En effet, les examens recommandés dans ce bilan ne permettent pas d'éliminer de manière fiable une pathologie du col (faible valeur prédictive négative (VPN) de ces examens) induisant la réalisation de conisations excessives par les professionnels. La VPN d'un test HPV pourrait permettre d'éviter le recours à des conisations inutiles et de proposer un suivi normal. En cas de résultat positif, la poursuite des investigations serait alors proposée. Il est à noter qu'il s'agit également d'une demande formulée de manière récurrente par les professionnels interrogés dans le cadre du recueil de leur besoin.

Question 7 : la réalisation d'une exploration de l'endomètre en complément du contrôle histologique, de la colposcopie avec biopsie dirigée et/ou du curetage de l'endocol doit-elle être proposée en cas de frottis avec AGC chez la femme à partir de 50 ans ou ménopausée ?

En 2002, il était recommandé de réaliser un contrôle histologique de l'endomètre en cas d'AGC de type endométrial quel que soit l'âge de la femme. Chez la femme à partir de 50 ans ou ménopausée, il est par ailleurs important de confirmer l'absence d'une lésion endométriale, ce qui n'est pas précisé dans les recommandations établies en 2002.

Une exploration hystéroscopique, échographique et/ou biopsique de l'endomètre pourrait permettre d'apporter des informations complémentaires à celles fournies par le contrôle histologique, la colposcopie avec biopsie dirigée et/ou le curetage de l'endocol pour évaluer l'endomètre de manière plus complète. Il apparaît donc nécessaire d'évaluer l'intérêt de réaliser une exploration complémentaire de l'endomètre pour cette population de femmes.

FROTTIS ANORMAL PENDANT LA GROSSESSE

Question 8 : la réalisation systématique d'une colposcopie et d'une biopsie en cas de découverte d'un frottis anormal au cours de la grossesse doit-elle être recommandée ?

La découverte d'un frottis anormal au cours de la grossesse induit très souvent un stress important chez la femme, son gynécologue et/ou son médecin traitant. L'objectif prioritaire est de confirmer l'absence d'une lésion invasive pour s'assurer que la grossesse pourra être menée à bien, sans traitement, et que la femme pourra être revue après l'accouchement. En 2002, il était recommandé de réaliser une colposcopie et une biopsie à titre systématique, quelle que soit l'anomalie découverte au frottis. Or, toutes les anomalies ne nécessitent probablement pas systématiquement le recours à ces examens (ex : ASC-US). Afin d'éviter toute situation de surinvestigation diagnostique potentielle, il apparaît nécessaire de réévaluer l'indication d'une colposcopie et d'une biopsie dans cette situation en fonction de la nature de l'anomalie découverte au frottis.

Question 9 : quelle est la place d'un test HPV dans la conduite diagnostique en cas de frottis anormal pendant la grossesse ?

En 2002, la place de la réalisation d'un test HPV n'était pas précisée dans les recommandations. Une analyse des données actuelles pourrait permettre de préciser l'intérêt de réaliser un test HPV notamment chez la femme âgée de plus de 30 ans menant une première grossesse (situation de plus en plus fréquente).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

LESIONS HISTOLOGIQUES MALPIGHIENNES DE BAS GRADE (LSIL)

Question 10 : parmi les femmes présentant des LSIL, sur quels critères peut-on décider d'une surveillance simple ? et le cas échéant, quel délai de surveillance proposer ?

Il existe en pratique certaines situations pour lesquelles un traitement de ces lésions est réalisé à tort (surtraitement), ce qui n'est pas acceptable (ex : femme jeune en dessous de l'âge du dépistage). Depuis 2002, les données disponibles permettent un meilleur recul sur la surveillance. Il s'avère donc nécessaire d'identifier, dans un contexte de désescalade thérapeutique depuis 2002 parmi l'ensemble des femmes présentant ce type de lésions, celles qui doivent être traitées et celles devant être suivies (majorité des cas) en identifiant des critères pour indiquer une surveillance et le délai de surveillance à proposer.

Question 11 : en cas d'indication thérapeutique, quels sont les traitements à privilégier ?

Il apparaît nécessaire de réévaluer les traitements destructeurs (méthode majoritaire (laser, électrocoagulation, cryothérapie, etc.)) par rapport aux traitements d'exérèse (méthode minoritaire (conisation)) au regard des nouvelles données permettant une meilleure connaissance de la morbidité notamment obstétricale et de l'efficacité des différents traitements.

LESIONS HISTOLOGIQUES MALPIGHIENNES DE HAUT GRADE (HSIL)

Question 12 : une surveillance simple peut-elle être proposée pour certaines femmes présentant des HSIL ?

Dans les recommandations établies en 2002, un traitement systématique était indiqué en cas de lésion histologique malpighienne de haut grade. Or, il existe actuellement en pratique certaines situations pour lesquelles une surveillance pourrait être proposée aux femmes. Une analyse des données disponibles est nécessaire afin d'évaluer s'il est possible de distinguer parmi les femmes présentant une HSIL, celles qui doivent être traitées (majorité des cas) de celles pouvant bénéficier d'une surveillance simple, en particulier en cas de lésion CIN 2.

Question 13 : en cas d'indication d'un traitement local, quels sont les traitements à privilégier ?

Il apparaît nécessaire de réévaluer les traitements d'exérèse (méthode majoritaire) par rapport aux traitements de destruction par laser (méthode minoritaire). Des données publiées depuis 2002 pourraient permettre une meilleure connaissance de la morbidité notamment obstétricale et de l'efficacité des différents traitements.

ADENOCARCINOMES *IN SITU*

Question 14 : quelles sont les modalités de traitement des adénocarcinomes *in situ* ?

Les recommandations établies en 2002 concernant les modalités de traitement des adénocarcinomes *in situ* doivent être davantage précisées du fait de l'atteinte morphologique particulière de ces lésions induisant le recours à des traitements particuliers (ex : cylindrectomie plutôt que conisation standard, etc.) et de l'intérêt depuis quelques années d'un traitement conservateur en fonction des situations suivantes :

- Diagnostic établi à partir d'une biopsie pré-opératoire ;
- Diagnostic établi lors d'une conisation.

MODALITES DE SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

L'intérêt de réaliser un test HPV dans la surveillance post thérapeutique après conisation fait aujourd'hui débat. Cette question fait actuellement l'objet d'une évaluation au sein de la Haute autorité de santé (HAS) et ne sera donc pas abordée dans les recommandations menées par l'INCa sur la conduite diagnostique et les indications thérapeutiques devant une anomalie au FCU, les deux travaux étant complémentaires.

4. MÉTHODE D'ÉLABORATION

Ces recommandations seront élaborées selon la méthode des Recommandations pour la Pratique Clinique (méthode RPC). Il s'agit d'une méthode mixte reposant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis d'experts.

4.1. Stratégie de recherche bibliographique

La recherche documentaire est une démarche systématique et explicite d'identification des données disponibles et se doit de tendre vers l'exhaustivité. Pour cela, la base de données *Medline*[®] (interface OVID) sera interrogée sur la période 2009-2014 par des équations de recherches spécifiques pour chaque question. Les types d'études retenus seront prioritairement les essais randomisés, les méta-analyses sur données individuelles ou publiées et les revues systématiques. La stratégie de recherche sera limitée aux publications en français et en anglais.

Des critères de sélection des études seront définis pour chaque question à traiter. Dans le cas d'une littérature insuffisante, les critères de sélection pourront être définis *a minima* et/ou la période de recherche pourra être étendue. La bibliographie pourra également être complétée de références fournies par les experts du groupe de travail. Une présélection des études sera réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) puis la sélection finale sera établie sur la base des textes intégraux en lien avec les experts du groupe de travail. Les différents documents (résultats de la recherche bibliographique, articles, etc.) seront mis à disposition des experts du groupe de travail *via* un accès sécurisé au site collaboratif dédié (Sharepoint[®]).

4.2. Construction de l'argumentaire

La rédaction de l'argumentation des recommandations reposera :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. Tableau 1) ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Les conclusions de l'analyse de la littérature seront accompagnées de niveau de preuve ; Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées.

TABLEAU 1. NIVEAUX DE PREUVE

NIVEAU A	Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
NIVEAU B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
NIVEAU C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
NIVEAU D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Les recommandations formulées reposeront sur les niveaux de preuve des conclusions et sur l'avis d'experts. Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations seront proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité par les experts comme l'attitude clinique de référence ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée, envisagée ou proposée.

4.3. Relecture nationale

Le document présentant les recommandations sera soumis pour relecture et avis à des professionnels représentatifs des spécialités médicales et paramédicales impliquées dans la prise en charge des femmes confrontées à cette situation (gynécologues, gynécologues colposcopistes, anatomopathologistes (pathologistes, cytologistes), virologues, microbiologistes, sages-femmes, médecins généralistes, représentants de femmes confrontées à cette situation), du mode d'exercice (privé/public) et de diverses origines géographiques.

Cette étape de relecture nationale doit notamment permettre de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper des éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

L'ensemble des commentaires colligés sera revu avec les membres du groupe de travail. Ces commentaires permettront la finalisation du document avant sa validation finale puis diffusion.

4.4. Implication des acteurs du projet

ACTEURS	MISSIONS
Représentants des sociétés savantes consultées	
	discuter les questions cliniques pouvant être abordées dans la recommandation en fonction des enjeux et besoins des professionnels de terrain
Coordonnateur scientifique	
	<ul style="list-style-type: none"> co-animer le groupe de travail avec l'équipe projet INCa assurer la cohérence scientifique du projet assurer la cohésion du groupe de travail participer aux réunions prévues aider à l'élaboration d'une première version du plan de l'argumentaire, en lien avec l'équipe projet INCa aider à la sélection bibliographique, sur proposition de l'équipe projet INCa participer en tant qu'expert au groupe de travail (voir ci-dessous)
Groupe de travail	
	<ul style="list-style-type: none"> participer aux réunions de travail valider le plan de l'argumentaire sur proposition de l'équipe projet de l'INCa et du coordonnateur scientifique du projet valider la sélection bibliographique (avis sur proposition de l'équipe projet INCa) évaluer la pertinence clinique des études sélectionnées (des grilles de lecture seront proposées) relire et critiquer les argumentaires scientifiques proposés par l'équipe projet INCa fournir un jugement argumenté sur les données analysées formuler des conclusions et des recommandations adaptées aux données analysées
Equipe projet INCa	
	<ul style="list-style-type: none"> animer le groupe de travail en collaboration avec le coordonnateur scientifique organiser et gérer les réunions de travail réaliser la recherche bibliographique et proposition de sélection bibliographique mettre les documents à disposition effectuer l'analyse méthodologique et l'extraction des données de la littérature rédigier les argumentaires scientifiques coordonner l'étape de relecture nationale valider la version finale du document avant publication gérer et contrôler les épreuves avant publication assurer la diffusion nationale en lien avec les membres du groupe de travail
Relecteurs	
	apprécier la pertinence des informations présentées et la lisibilité du document

4.5. Étapes et calendrier prévisionnel

Ce calendrier est indiqué à titre prévisionnel (cf. tableau 2). Il devra être ajusté en tenant compte, en particulier des disponibilités effectives des membres du groupe de travail et du nombre d'articles à analyser.

TABLEAU 2. PRINCIPALES ETAPES DU PROJET ET CALENDRIER PREVISIONNEL

ÉTAPES/RÉUNIONS	OBJECTIFS	LIVRABLES	DATES
PHASE D'INITIATION DU PROJET			
Cadrage	Consultation des sociétés savantes : identification des questions cliniques à traiter	Proposition de note de cadrage	07/01/2014
Validation de la note de cadrage	Comité des expertises et des publications de l'INCa	Note de cadrage validée	06/02/2014
Constitution du GT	GT dont coordonnateur scientifique sur proposition des sociétés savantes ou sur candidature par appel à experts (sélection notamment selon l'expertise et les liens d'intérêt déclarés)	Tableau d'analyse des liens intérêts déclarés	Février à Mars 2014
MISE EN OEUVRE DU PROJET			
Stratégie de recherche bibliographique	Recherche et présélection bibliographique (critères PICO)	Liste des études retenues et des études exclues	Mars 2014
Plan détaillé de l'argumentaire (1^{ère} version)	Élaboration, à partir des questions cliniques du projet, d'une proposition de plan	-	Mars à Avril 2014
1^{ère} réunion (GT1)* : validation des éléments nécessaires à la construction de l'argumentaire	Présenter le projet Présenter les éléments travaillés pour finaliser et valider la stratégie de recherche et sélection bibliographique, le plan de l'argumentaire, un draft des tableaux d'extraction des données sur la base des éléments retenus avec le coordonnateur	Document présentant pour chaque question la structure des argumentaires avec définition des critères de recherche et sélection bibliographiques	Mai 2014
Élaboration des argumentaires scientifiques	Analyse critique des données Extraction et synthèse des données Analyse de la pertinence clinique des études en lien avec le GT Rédaction de l'argumentaire	Draft 1 : argumentaire scientifique, relatif à chaque question clinique	Mai à juin 2014
2^{ème} réunion (GT2)* : formulation des conclusions et des recommandations	Validation des argumentaires Rédaction des conclusions Formulation des recommandations	Draft 2 : document de travail présentant l'argumentation, les conclusions et les recommandations proposées par le GT	Juillet 2014
Relecture nationale	Relecture de l'argumentaire et des recommandations proposées par le GT auprès de relecteurs externes	Document élaboré par l'INCa synthétisant les commentaires des relecteurs	Septembre 2014
3^{ème} réunion (GT3)* : intégration des commentaires de la relecture nationale	Intégration des commentaires issus de la relecture nationale et révision, si nécessaire, des recommandations	Draft 3 : document revu par le GT après relecture nationale et proposition finale des recommandations	Octobre 2014
Validation/diffusion	Validation institutionnelle Publication et diffusion des recommandations	Document finalisé Plan de diffusion (articles, communications orales, etc.)	Octobre à janvier 2015

* : toutes les réunions se dérouleront à l'INCa ; GT : groupe de travail ; PICO : population, intervention, inervention comparée, critères de jugement.

5. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

La coordination nationale du projet sera assurée par le département Recommandations et Bon usage du Médicament de l'INCa (Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise) en lien avec les autres départements concernés au sein de l'INCa notamment au sein du Pôle Soins et Santé Publique (département Dépistage) et de la Direction de la communication et de l'information (Mission Parties prenantes).

L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et rédaction des argumentaires scientifiques sera réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique sera apportée par un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des disciplines concernées dans la prise en charge des femmes confrontées à cette situation, des modes d'exercice (privé/public) et d'origines géographiques diverses. Une consultation nationale des recommandations proposées par le groupe de travail sera assurée par des relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces

relecteurs apprécieront également la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

Les professionnels impliqués dans le projet (experts du groupe de travail et relecteurs) seront identifiés *via* la sollicitation de sociétés savantes, des 25 réseaux régionaux de cancérologie, des structures de gestion du dépistage et suite à un appel à experts sur le site de l'INCa. Au regard des questions cliniques qui seront abordées, les sociétés savantes qui seront sollicitées seront le Collège de la médecine générale (CMG), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), le Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV), le Collège national des sages-femmes (CNSF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société française de cytologie clinique (SFCC), la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), la Société française de gynécologie (SFG), la Société française de microbiologie (SFM), la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) et la Société française de pathologie (SFP).

Les experts du groupe de travail pluridisciplinaire seront nommés par l'INCa après analyse des déclarations d'intérêts et consultation des *curriculum vitae* des candidats identifiés.

5.1. Constitution du groupe de travail

Le groupe de travail pluridisciplinaire sera composé de 13 experts et de 2 représentants de femmes confrontées à cette situation. Les disciplines représentées dans le groupe de travail sont présentées dans le tableau 3.

Au sein du groupe de travail, 2 coordonnateurs scientifiques du projet seront désignés. Compte tenu des questions cliniques retenues, un gynécologue et un virologue seront nommés.

TABLEAU 3. CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

DISCIPLINES	NOMBRE D'EXPERTS ENVISAGES
gynécologues	5
anatomopathologistes (pathologistes, cytologistes)	2
virologues, microbiologistes	3
sage-femme	1
médecin généraliste	1
Médecin représentant les structures de gestion du dépistage	1
représentants de femmes confrontées à cette situation	2
TOTAL	15

5.2. Relecteurs

Les disciplines représentées seront les mêmes que celles du groupe de travail. La constitution de ce large panel de professionnels sera validée de manière concomitante avec le groupe de travail en début de projet. D'autres disciplines pourraient être impliquées au regard des problématiques qui émergeraient lors du projet. Les représentants de femmes seront également sollicités pour l'étape de relecture.

5.3. Dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Chaque participant potentiel au groupe de travail devra remplir une déclaration d'intérêts, analysée selon la grille de dépistage et conformément au dispositif prévu par l'INCa⁸.

Les situations à risque feront l'objet d'une analyse contextuelle confrontant les liens d'intérêts au sujet et à la portée de l'expertise.

Pour garantir l'indépendance de l'expertise produite, l'INCa s'assure par ailleurs la mise en œuvre des dispositions suivantes :

- mise à disposition de tous les membres du groupe de travail de la charte de l'expertise sanitaire ;
- mise à disposition de tous les membres du groupe de travail d'une synthèse des déclarations des uns et des autres afin de favoriser la transparence ;
- rappel des règles déontologiques lors de la première réunion ;
- mise en vigilance du coordonnateur scientifique et de l'équipe projet INCa dans l'animation des débats ;
- concertation publique *via* la relecture nationale.

Il est rappelé que l'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et rédaction des argumentaires scientifiques sera réalisée au sein de l'INCa.

⁸ Le dispositif de prévention des conflits d'intérêt et les déclarations d'intérêt sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets>