

cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-32.

[12] Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN 2/3 and invasive cervical cancer: the EDITH III study. *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):179-84.

[13] Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):38.

[14] Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Parisio F, Prandi S, et al. Interlaboratory reproducibility of

atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology*. 2003;14(5):263-8.

[15] Giorgi Rossi P, Bisanzio S, Paganini I, Di Iasi A, Angeloni C, Scalisi A, et al. Prevalence of HPV high and low risk types in cervical samples from the Italian general population: a population based study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:214.

Citer cet article

Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;(13-14-15):241-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_5.html

> ARTICLE // Article

PERFORMANCE DE L'AUTO-PRÉLÈVEMENT VAGINAL SEC POUR LA DÉTECTION DES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS À HAUT RISQUE ONCOGÈNE DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : UNE ÉTUDE TRANSVERSALE

// ACCURACY OF DRY VAGINAL SELF-SAMPLING FOR DETECTING HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CERVICAL CANCER SCREENING: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Ken Haguenoer^{1,2} (ken.haguenoer@univ-tours.fr), Bruno Giraudeau^{1,3,4}, Somany Sengchanh², Catherine Gaudy-Graffin^{4,5,6}, Julie Boyard², Isabelle de Pinieux⁷, Henri Marret^{4,8}, Alain Goudeau^{4,5,6}

¹ Inserm, U738, Paris, et CHRU, Tours, France

² CHRU, Centre de coordination des dépistages des cancers, Tours, France

³ CHRU, Inserm CIC1415, Tours, France

⁴ Université François-Rabelais, PRES Centre-Val de Loire Université, Tours, France

⁵ Inserm, U966, Tours, France

⁶ CHRU, Service de bactériologie et de virologie, Tours, France

⁷ Institut inter-régional pour la santé (Irsa), Tours, France

⁸ CHRU, Service de gynécologie, Tours, France

Reçu le 23.12.2013 // Date of submission: 12.23.2013

Résumé // Abstract

La participation au dépistage du cancer du col de l'utérus reste insuffisante dans de nombreux pays. La recherche de papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR) sur des auto-prélèvements pourrait être une alternative au frottis cervico-utérin (FCU). Notre objectif était de comparer la performance diagnostique de deux méthodes d'auto-prélèvement vaginal (APV), un écouvillon sec (APV-Sec) ou un écouvillon avec milieu de transport liquide (APV-Liq), pour la détection d'infections cervicales à HPV-HR, en comparaison avec un prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien (PCC-Liq).

Des femmes de 20 à 65 ans ont été recrutées en consultation hospitalière de gynécologie, d'orthogénie ou en centre d'examen de santé entre septembre 2009 et mars 2011. Une recherche d'HPV était réalisée sur chaque prélèvement (3 par femme).

Sur les 734 femmes incluses, le résultat des 3 tests HPV était disponible pour 722. La sensibilité et la spécificité de détection des HPV-HR dans les APV-Sec étaient estimées à 88,7% et 92,5%, respectivement ; elles étaient de 87,4% et 90,9% pour les APV-Liq. Parmi les 27 lésions cytologiques de bas grade, 25 étaient HPV-HR+ pour les 3 prélèvements. Parmi 6 lésions de haut grade, toutes étaient HPV-HR+ pour les APV-Sec et 1 était HPV-HR- sur APV-Liq et sur PCC-Liq.

L'APV sec est une méthode performante pour la détection d'infections cervicales à HPV-HR. Son efficacité et son rapport coût-efficacité pour atteindre les femmes ne réalisant pas de FCU dans un programme de dépistage organisé doivent être évalués avant que ce test ne puisse être utilisé à grande échelle.

Cervical cancer screening coverage remains insufficient in many countries. Testing self-collected samples for high-risk human papillomavirus (HPV-HR) could be an alternative to the Pap-smear. Our objective was to compare diagnostic accuracy of two vaginal self-collection methods, a dry swab (vsc-DRY) or a swab in liquid medium (vsc-LIQ), for detecting HR-HPV cervical infection assessed by a cervical clinician-collected sample in liquid medium (ccc-LIQ).

Women aged from 20 to 65 years were recruited in outpatient gynaecology, family-planning clinic or medical check-up centers between September 2009 and March 2011. Each sample (3 per woman) underwent HPV DNA testing.

Among 734 women included, the results of the three HPV tests were available for 722 women. Sensitivity and specificity to detect HR-HPV in vsc-DRY samples was 88.7% and 92.5%, respectively, and in vsc-LIQ samples, 87.4% and 90.9%. Among 27 samples of low-grade squamous intraepithelial lesions, 25 were HR-HPV+ in vsc-DRY, vsc-LIQ and ccc-LIQ samples. Among 6 samples of high-grade squamous intraepithelial lesions, all were HR-HPV+ in vsc-DRY samples, 1 was HR-HPV- in vsc-LIQ samples and 1 was HR-HPV- in ccc-LIQ samples.

Vaginal self-sampling using a dry swab is an accurate method for detecting HR-HPV cervical infection. Its efficacy and cost-effectiveness ratio have to be evaluated before large-scale implementation.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Dépistage, Papillomavirus humains, Auto-prélèvement, Écouvillon sec

// **Keywords:** Cervical cancer, Screening, Human papillomavirus, Self sampling, Dry swab

Introduction

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes, avec plus de 600 000 cas incidents et 300 000 décès annoncés en 2015¹. Le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) a permis une réduction importante de l'incidence et de la mortalité liées à ce cancer. Cependant, la couverture de ce dépistage, estimée à 63% dans les pays développés, reste insuffisante².

L'infection persistante à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR) est un facteur nécessaire pour le développement du cancer invasif du col utérin³. Des études récentes ont montré que la recherche d'HPV était une alternative performante au FCU pour dépister les femmes de plus de 30 ans⁴. De plus, la recherche d'HPV peut être réalisée sur des auto-prélèvements génitaux, comme la recherche de certaines autres infections sexuellement transmissibles⁵, et pourrait être une technique efficace pour augmenter la participation au dépistage pour les femmes qui ne sont jamais ou rarement dépistées⁶. Le choix du dispositif et les modalités de transport des prélèvements doivent être évalués avant l'utilisation en population générale. Une grande variété de dispositifs d'auto-prélèvement (écouvillons, brosses, tampons, serviettes et lavages cervico-vaginaux) a été testée⁶. Les dispositifs sont généralement placés dans un milieu de transport liquide lors du prélèvement. Les aspects peu pratiques et le coût de transport du liquide peuvent limiter l'introduction à grande échelle des méthodes d'auto-prélèvements dans les programmes de dépistage organisé. Un écouvillon sec pourrait constituer un réel progrès en termes de prélèvement, de coût et de facilité d'expédition ; l'écouvillon pourrait être adressé aux femmes non dépistées et renvoyé à un laboratoire par la poste.

Nous avons cherché à comparer la performance diagnostique de deux méthodes d'auto-prélèvement vaginal (APV) : un écouvillon sec (APV-Sec) ou un écouvillon avec un milieu de transport liquide (APV-Liq) pour la détection d'infection cervicale à HPV à haut risque (HPV-HR), en comparaison avec un prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien (PCC-Liq).

Matériel et méthodes

Une étude transversale multicentrique a été menée dans quatre centres : un centre d'orthogénie et un centre de consultation de gynécologie au Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours, et deux centres d'exams de santé à Tours et au Mans (Institut inter-régional pour la santé, Irsa). Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes de Tours et toutes les femmes ont signé un consentement éclairé.

Toute femme consultant pour un dépistage par frottis pouvait être incluse si elle était âgée de 20 à 65 ans, déclarait ne pas être vierge, ni enceinte, ni vaccinée contre l'HPV, n'était pas en période menstruelle et n'avait pas eu de frottis depuis au moins 2 ans, ni subi une hystérectomie.

Trois prélèvements génitaux étaient réalisés pendant la consultation : un APV-Sec (écouvillon sec), un APV-Liq (écouvillon placé dans un milieu de transport liquide) et un PCC-Liq (prélèvement cervical réalisé par un clinicien avec une cyto-brosse, placé dans un milieu de transport liquide).

Les écouvillons en nylon floqués ont été sélectionnés pour leurs capacités de prélèvement et d'élution, leur prix bas et leur aspect plus acceptable que d'autres dispositifs de prélèvement (brosses, lavages cervico-vaginaux).

Un kit d'auto-prélèvement était remis aux femmes pendant la consultation. Ce kit contenait : 1) une notice élaborée en collaboration avec une illustratrice médicale avec des instructions écrites et des dessins expliquant comment réaliser les deux auto-prélèvements ; 2) pour l'APV-Sec, une enveloppe contenant un écouvillon en nylon floqué dans un tube en plastique souple incassable ; 3) pour l'APV-Liq, une enveloppe contenant un écouvillon en nylon floqué et un tube de 12x80 mm contenant 2 mL d'un milieu de transport liquide. L'ordre de réalisation des APV avait été déterminé *a priori* (randomisation). Les femmes réalisaient les APV dans le bureau du médecin ou à proximité (toilettes, vestiaires) avant l'examen gynécologique et la réalisation du FCU en phase liquide (PCC-Liq). Après les auto-prélèvements, il était demandé aux femmes, par un court questionnaire

administré en face-à-face, si elles avaient rencontré des difficultés et si cela était douloureux.

Les deux APV étaient ensuite envoyés séparément à température ambiante, après anonymisation, au laboratoire centralisé de virologie du CHRU de Tours. Les PCC-Liq étaient adressés au laboratoire de cytologie (Irsa, Tours) où ils étaient techniqués en phase liquide (Thinprep 2000®, Hologic), colorés par la méthode de Papanicolaou, puis lus par un anatomo-cytopathologiste selon la classification de Bethesda 2001, puis ils étaient envoyés au laboratoire de virologie pour la recherche d'HPV. Chaque prélèvement était identifié avec un numéro unique afin que les biologistes ne puissent pas rapprocher les 3 prélèvements d'une même femme pendant la réalisation des tests HPV.

Les tests HPV étaient réalisés et validés par deux virologues expérimentés. Les APV-Sec étaient élués avec 3 mL de PBS (*phosphate buffered saline*). Les autres prélèvements étaient homogénéisés. Les tests HPV étaient ensuite réalisés selon les recommandations du fabricant. Le test HPV utilisé en routine dans le laboratoire centralisé de virologie était le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (Innogenetics, Gand, Belgique), qui est basé sur une technique PCR permettant de détecter 28 génotypes d'HPV, dont 15 HPV-HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), 3 probables haut risque (26, 53, 66), 7 bas risque (6, 11, 40, 43, 44, 54, 70) et 3 types additionnels de risque inconnu (69, 71, 74). Le test pouvait également être positif sans préciser le génotype (non-typable). Enfin, une bande de contrôle indiquait si le test était interprétable. Ce test avait initialement été sélectionné pour ses possibilités de génotypage (non exploitées dans cette étude), ainsi que pour sa sensibilité analytique élevée qui semblait nécessaire pour des APV, compte tenu d'une charge virale généralement moins importante dans le vagin qu'au niveau du col de l'utérus⁷.

Les prélèvements étaient classés HPV-HR+ si au moins un HPV-HR ou un probable HPV-HR était détecté et HPV-HR- dans les autres cas (aucun HPV détecté, présence d'HPV de bas risque ou de risque inconnu ou non-typable).

Le nombre de femmes à inclure était calculé sur la base de la sensibilité de l'APV-Sec et de l'APV-Liq pour détecter des infections cervicales à HPV-HR par rapport au prélèvement de référence (PCC-Liq). En considérant une sensibilité attendue de 85%, et pour montrer l'existence d'une différence significative par rapport à une sensibilité théorique de 75%, nous devons inclure 133 femmes avec un test HPV positif (HPV-HR+) sur le prélèvement de référence (PCC-Liq), en considérant un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%. En prenant l'hypothèse d'une prévalence des infections cervicales à HPV-HR de 15%, nous devons recruter un total de 887 femmes, arrondi à 900 femmes.

Nous avons calculé la sensibilité, la spécificité et les coefficients Kappa avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les analyses ont été réalisées avec SAS® v9.2 (SAS Inc., Cary, NC).

Résultats

Entre le 11 septembre 2009 et le 9 mars 2011, 734 femmes ont été recrutées. Le nombre de femmes éligibles n'était pas recueilli. Les inclusions ont été arrêtées prématurément car l'effectif attendu de 133 femmes avec un résultat HPV-HR+ sur le PCC-Liq avait été atteint. L'analyse a porté sur les 722 femmes (98,4%) pour lesquelles des données complètes étaient disponibles pour les tests HPV (3 résultats) (figure). La plupart des femmes (74,2%) avaient entre 30 et 65 ans.

Le résultat des tests HPV était HPV-HR+ pour 151 PCC-Liq (20,9%), 177 APV-Sec (24,5%) et 184 APV-Liq (25,5%) (tableau 1). La sensibilité et la spécificité pour détecter un HPV-HR (ou probable HR) était de 88,7% (IC95%:[82,6-93,3]) et de 92,5% [90,0-94,5] pour l'APV-Sec ; elles étaient de 87,4% [81,0-92,3] et 90,9% [88,2-93,1] pour l'APV-Liq. Selon la classification de Landis et Koch⁸, les coefficients Kappa étaient presque parfaits entre les deux APV et forts entre le PCC-Liq et les APV (tableau 2).

En limitant l'analyse aux femmes de plus de 30 ans (N=536), la sensibilité et le coefficient Kappa étaient très légèrement inférieurs (non significatif) à ceux observés lors de l'analyse de la population globale ; la spécificité et la concordance étaient très proches de celles obtenues lors des analyses de l'ensemble de la population.

Au total, 79 femmes (10,9%) avaient un frottis anormal ; chez ces femmes, le résultat des tests HPV était HPV-HR+ sur 64,6% des PCC-Liq, 65,8% des APV-Sec et 67,1% des APV-Liq. Parmi 46 ASC-US (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée), 21 étaient HPV-HR+ sur le PCC-Liq, 21 étaient HPV-HR+ sur l'APV-Sec et 23 étaient HPV-HR+ sur l'APV-Liq. Parmi les 27 LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade), 25 étaient HPV-HR+ pour les 3 prélèvements. Parmi 6 HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade), toutes étaient HPV-HR+ pour les APV-Sec et 1 était HPV-HR- sur APV-Liq et sur PCC-Liq. Parmi les 634 résultats cytologiques normaux, le résultat était HPV-HR+ sur 15,6% des PCC-Liq, 19,6% des APV-Sec et 20,5% des APV-Liq. Le résultat cytologique était non satisfaisant pour 9 PCC-Liq (tableau 3).

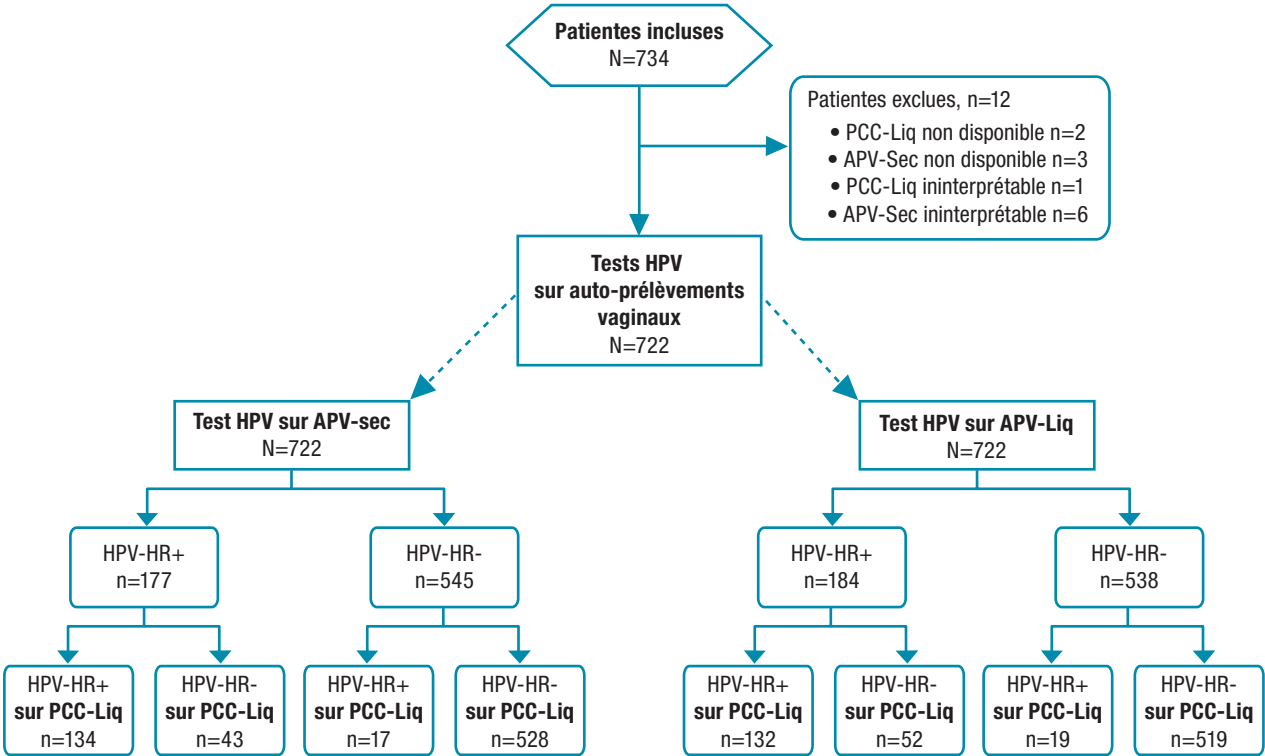
Au total, 104 femmes (14,4%) déclaraient avoir rencontré des difficultés pour réaliser les APV. Elles avaient notamment des difficultés pour évaluer la profondeur préconisée de l'APV ou pour trouver où et comment introduire l'écouvillon. Une douleur ou sensation désagréable étaient rapportées chez 64 femmes (8,9%).

Discussion

Sur un large échantillon de 722 femmes, notre étude montre qu'un APV est un moyen performant pour détecter une infection cervicale à HPV-HR en comparaison avec un prélèvement cervical réalisé par un clinicien. Ces résultats sont valables aussi

Figure

Diagramme des flux de l'étude selon les résultats des tests HPV par type de prélèvement



HPV : papillomavirus humain.
HPV-HR+ : présence d'au moins un HPV à haut risque oncogène (ou probable haut risque oncogène).
HPV-HR- : absence d'HPV à haut risque oncogène et d'HPV à probable haut risque oncogène.
PCC-Liq : prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien.
APV-Sec : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon sec.
APV-Liq : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide.
Le test de référence était le test HPV réalisé sur le PCC-Liq.

Tableau 1
Prévalence des papillomavirus humains par groupe oncogène, méthode de prélèvement et âge

HPV groupe oncogénique	Méthode de prélèvement	Prévalence des HPV, n (%)		
		Âge (années)		Total (N=722)
		<30 (N=186)	≥30 (N=536)	
Tout HPV	PCC-Liq	81 (43,6%)	123 (23,0%)	204 (28,2%)
	APV-Sec	86 (46,2%)	155 (28,9%)	241 (33,4%)
	APV-Liq	87 (46,8%)	163 (30,4%)	250 (34,6%)
HPV-HR	PCC-Liq	65 (35,0%)	86 (16,0%)	151 (20,9%)
	APV-Sec	70 (37,6%)	107 (20,0%)	177 (24,5%)
	APV-Liq	70 (37,6%)	114 (21,3%)	184 (25,5%)
HPV 16/18	PCC-Liq	16 (8,6%)	24 (4,5%)	40 (5,5%)
	APV-Sec	16 (8,6%)	26 (4,9%)	42 (5,8%)
	APV-Liq	18 (9,7%)	29 (5,4%)	47 (6,5%)
HPV-BR et types additionnels	PCC-Liq	28 (15,1%)	43 (8,0%)	71 (9,8%)
	APV-Sec	29 (15,6%)	52 (9,7%)	81 (11,2%)
	APV-Liq	33 (17,7%)	55 (10,3%)	88 (12,2%)

HPV : papillomavirus humain.
HPV-HR : HPV à haut risque oncogène et/ou à probable haut risque oncogène.
HPV-BR : HPV à bas risque oncogène.
PCC-Liq : prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien.
APV-Sec : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon sec.
APV-Liq : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide.

Tableau 2

Performance diagnostique et concordance entre les auto-prélèvements et le prélèvement réalisé par le clinicien pour la détection d'HPV à haut risque oncogène (N=722)

Résultats des tests HPV					Sensibilité * [IC95%]	Spécificité * [IC95%]	Kappa [IC95%]	Concordance [IC95%]
PCC-Liq								
APV-Sec		HPV-HR+	HPV-HR-	Total				
	HPV-HR+	134	43	177	88,7%	92,5%	0,76	91,7%
	HPV-HR-	17	528	545	[82,6-93,3]	[90,0-94,5]	[0,71-0,82]	[89,4-93,6]
	Total	151	571	722				
PCC-Liq								
APV-Liq		HPV-HR+	HPV-HR-	Total				
	HPV-HR+	132	52	184	87,4%	90,9%	0,72	90,2%
	HPV-HR-	19	519	538	[81,0-92,3]	[88,2-93,1]	[0,66-0,78]	[87,8-92,2]
	Total	151	571	722				
APV-Liq								
APV-Sec		HPV-HR+	HPV-HR-	Total				
	HPV-HR+	155	22	177			0,81	92,9%
	HPV-HR-	29	516	545			[0,76-0,86]	[90,8-94,7]
	Total	184	538	722				

HPV : papillomavirus humain.

HPV-HR+ : présence d'au moins un HPV à haut risque oncogène (ou de probable haut risque oncogène).

HPV-HR- : absence d'HPV à haut risque oncogène et d'HPV à probable haut risque oncogène.

PCC-Liq : prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien.

APV-Sec : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon sec.

APV-Liq : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide.

* Le test de référence était le test HPV réalisé sur le PCC-Liq.

Tableau 3

Résultats cytologiques comparés aux résultats des tests HPV par type de prélèvement (N=722)

Résultats des tests HPV				Nombre de femmes					
				Résultat cytologique *					Total (N=722)
				Non satisfaisant (N=9)	Normal (N=634)	ASC-US (N=46)	LSIL (N=27)	HSIL (N=6)	
PCC-Liq		HPV-HR+		1	99	21	25	5	151
		HPV-HR-		8	535	25	2	1	571
APV-Sec		HPV-HR+		1	124	21	25	6	177
		HPV-HR-		8	510	25	2	0	545
APV-Liq		HPV-HR+		1	130	23	25	5	184
		HPV-HR-		8	504	23	2	1	538
PCC-Liq	HPV-HR+	et APV-Sec	HPV-HR-	0	17	0	0	0	17
	HPV-HR-		HPV-HR+	0	42	0	0	1	43
PCC-Liq	HPV-HR+	et APV-Liq	HPV-HR-	0	17	1	0	1	19
	HPV-HR-		HPV-HR+	0	48	3	0	1	52

HPV : papillomavirus humain.

HPV-HR+ : présence d'au moins un HPV à haut risque oncogène (ou probable haut risque oncogène).

HPV-HR- : absence d'HPV à haut risque oncogène et d'HPV à probable haut risque oncogène.

PCC-Liq : prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien.

APV-Sec : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon sec.

APV-Liq : auto-prélèvement vaginal réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide.

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée.

LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

* Selon la classification de Bethesda 2001.

bien pour un APV sec que pour un APV avec milieu de transport liquide.

Les études précédentes évaluant la concordance entre des APV et des prélèvements réalisés par un clinicien avaient produit des résultats très hétérogènes⁶. Les études mettant en évidence un haut niveau de concordance étaient toutes basées sur des tests HPV utilisant des techniques de PCR⁶. La méta-analyse récente d'Arbyn et coll. a montré que la sensibilité et la spécificité d'un test HPV réalisé sur APV sont inférieures à celles d'un test HPV réalisé sur un prélèvement cervical réalisé par un clinicien lorsqu'une méthode par *Hybrid capture* est utilisée. En revanche, les tests HPV utilisant la PCR montraient généralement une sensibilité similaire sur les APV et sur les prélèvements cervicaux réalisés par un clinicien⁹. Ainsi, si l'*Hybrid capture* semble être une méthode de référence pour le dépistage primaire par test HPV sur des prélèvements cervicaux réalisés par un clinicien, il semble préférable d'utiliser des tests ayant une sensibilité analytique plus élevée pour des APV.

La plupart des études évaluant la performance des APV dans le dépistage du cancer du col utilisaient des milieux de transport liquide, alors que des APV secs seraient plus simples à utiliser et moins chers à envoyer par courrier. Seules quatre études, incluant chacune moins de 140 femmes, avaient évalué l'APV sec, utilisant des dispositifs de prélèvements variés, avec de bons résultats en termes de concordance variant de 84,3% à 86,6% et des coefficients Kappa compris entre 0,67 et 0,72, proches de nos résultats ; ces études utilisaient des techniques de PCR¹⁰⁻¹³. Quatre autres études ont évalué la performance d'auto-prélèvements appliqués sur des matrices en papier imprégné permettant l'extraction, le stockage et le transport de l'ADN ; ces dispositifs, plus coûteux, ont également montré de bons résultats de concordance sur de petits effectifs¹⁴.

Dans notre étude, le calcul d'effectif théorique était basé sur un nombre de femmes ayant un test HPV positif. Afin d'atteindre cet objectif d'inclusion, nous avons décidé d'inclure également les femmes de moins de 30 ans (environ un quart des femmes dans notre étude), car les infections à HPV sont plus fréquentes chez les femmes jeunes. Ceci peut représenter une limite de notre travail, car les femmes de moins de 30 ans ne sont habituellement pas ciblées par un dépistage par test HPV. Toutefois, notre objectif était d'évaluer un dispositif et des méthodes de transport et non la prévalence de l'infection à HPV. Ainsi, la prévalence observée des infections cervicales à HPV-HR (20,9%) était supérieure à notre hypothèse (15%). La prévalence à HPV était plus élevée sur les auto-prélèvements que sur les prélèvements cervicaux quel que soit le niveau de risque des HPV considérés, et plus élevée chez les femmes de moins de 30 ans.

La proportion de femmes ayant déclaré des difficultés (14,4%) et/ou des douleurs (8,9%) lors de la réalisation des auto-prélèvements était supérieure à nos attentes. En effet, les études sur l'APV rapportent

habituellement une bonne acceptabilité des APV⁶. Il est possible que ce taux élevé soit en partie lié à la formulation des questions. En ce qui concerne la douleur, il aurait été préférable de comparer la douleur ressentie lors de l'APV à celle éprouvée lors du frottis, en l'évaluant sur une échelle visuelle. Les difficultés évoquées pour évaluer la profondeur préconisée de l'APV ou pour trouver où et comment introduire l'écouvillon, pourraient être des pistes pour faire évoluer l'écouvillon (repère visuel ou physique pour la profondeur) et la notice d'utilisation.

À notre connaissance, cette étude est la première à comparer, sur un grand effectif, l'APV sec à un APV avec milieu de transport liquide et à un prélèvement de référence cervical réalisé par un clinicien.

L'APV sec semble une méthode performante pour détecter des infections cervicales à HPV. Son efficacité et son rapport coût-efficacité pour atteindre les femmes ne réalisant pas de FCU dans un programme de dépistage organisé doivent être évalués avant d'envisager une utilisation à grande échelle. ■

Remerciements

Nous souhaitons remercier les femmes ayant accepté de participer à l'étude et les investigateurs (Trignol-Viguié, Dubreuil, Joly, Blin-Zbiegiel, Neny, Ciavaldini, Charpentier, Jacquet, Acker, Royer, Marquet, Bourderieux, Grenier, Mercat-Caudal, Thivet-Pipelier, Falaise, Teinturier, Cogneau, Cailleau, Seban, Jousse, Masson, Barthelemy, Novak, Contre, Moutarde, d'Hour, Bourges, Chaar, Roncin, Katzantonis, Bodet, Jestin-Depond, Uzureau, Achkar, Freneaux). Nous remercions Carine Coffre et Aurélie Avargues pour le *data management* et le *monitoring*.

Cette étude a été financée par l'Institut national du cancer (INCa) et cofinancée par la Ligue contre le cancer (comités 18, 37 et 44). Les écouvillons et les tubes contenant le milieu de transport liquide des auto-prélèvements ont été fournis gracieusement par le laboratoire Copan (Brescia, Italie).

Références

- [1] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010. <http://globocan.iarc.fr>
- [2] Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008;5(6):e132.
- [3] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al*. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
- [4] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, *et al*. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
- [5] Goulet V, de Barbeyrac B, Raherison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J, *et al*. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*: results from the first national population-based survey in France. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4):263-70.
- [6] Schmeink CE, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening. *Rev Med Virol*. 2011;21(3):139-53.

- [7] Zhang S-K, Ci P-W, Velicer C, Kang L-N, Liu B, Cui J-F, *et al.* Comparison of HPV genotypes and viral load between different sites of genital tract: The significance for cervical cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(2):168-73.
- [8] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
- [9] Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, *et al.* Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172-83.
- [10] Cerigo H, Coutlée F, Franco EL, Brassard P. Dry self-sampling versus provider-sampling of cervicovaginal specimens for human papillomavirus detection in the Inuit population of Nunavik, Quebec. *J Med Screen.* 2012;19(1):42-8.
- [11] Van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BWA, Melchers WJG, Quint WGV, Bekkers RLM. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3937-43.
- [12] Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol.* 2013;56(1):52-6.
- [13] Eperon I, Vassilakos P, Navarria I, Menoud PA, Gauthier A, Pache JC, *et al.* Randomized comparison of vaginal self-sampling by standard vs. dry swabs for human papillomavirus testing. *BMC Cancer.* 2013;13:353.
- [14] Guan Y, Gravitt PE, Howard R, Eby YJ, Wang S, Li B, *et al.* Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and clinician-collected specimens. *J Virol Methods.* 2013;189(1):167-71.

Citer cet article

Haguenoer K, Giraudeau B, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, de Pinieux I, *et al.* Performance de l'auto-prélèvement vaginal sec pour la détection des infections à papillomavirus à haut risque oncogène dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus : une étude transversale. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(13-14-15):248-54. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_6.html

ARTICLE // Article

ÉVALUATION INTERMÉDIAIRE DE START-HPV, PROGRAMME PILOTE DE DÉPISTAGE PRIMAIRE PAR TEST HPV DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL UTÉRIN DANS LE DÉPARTEMENT DES ARDENNES, FRANCE, 2012-2013

// INTERIM EVALUATION OF START-HPV, PILOT PROGRAMME OF HPV-BASED PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL PRECANCEROUS AND CANCEROUS LESIONS IN THE ARDENNES AREA, FRANCE, 2012-2013

Véronique Dalstein^{1,2} (vdalstein@chu-reims.fr), Béatrice Charlier³, Jean Botokeky³, Émile Mereb⁴, Didier Fabre⁵, Olivier Graesslin⁶, Élisabeth Rousselot-Marche³, Christine Clavel^{1,2}

¹ Centre hospitalier universitaire (CHU) de Reims, Laboratoire Pol Bouin, Histologie-cytologie-biologie cellulaire, Reims, France

² Inserm UMR-S 903, Reims, France

³ Société ardennaise de cancérologie (SAC08), structure de gestion du dépistage organisé des cancers, Charleville-Mézières, France

⁴ Centre hospitalier de Charleville-Mézières, Service de gynécologie-obstétrique, Charleville-Mézières, France

⁵ Centre hospitalier de Sedan, Service de gynécologie-obstétrique, Sedan, France

⁶ CHU de Reims, Service de gynécologie-obstétrique, Reims, France

Soumis le 30.10.2013 // Date of submission: 10.30.2013

Résumé // Abstract

Cet article présente un bilan intermédiaire des résultats du programme pilote START-HPV pour le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. L'objectif de ce programme est de tester les conditions pratiques de mise en place d'un dépistage primaire par test HPV.

La population éligible est constituée des 32 444 femmes résidant dans les Ardennes, âgées de 31 à 65 ans, n'ayant pas fait de frottis cervico-utérin depuis 3 ans et qui sont invitées à faire un prélèvement cervico-utérin (PCU) de dépistage analysé par test HPV.

À l'issue des phases d'invitation initiale et de relance 1, le taux de participation provisoire s'établit à 6,2%. Les PCU ont été réalisés par des médecins généralistes (50,6%), des gynécologues (46,6%) ou d'autres professionnels de santé (2,8%). Le taux de PCU non conformes est de 2,2%. Le taux de tests HPV positifs est de 6,4%, la moyenne d'âge de la population participant étant de 51 ans. Parmi les femmes HPV positives, la cytologie de triage comporte des anomalies dans 43,3% des cas.

Le processus de relance 2 comprenant une proposition d'auto-prélèvement est encore en cours et se terminera courant 2014.

Malgré une phase d'inclusion non finalisée, la participation est faible dans cette population, en dépit de l'implication significative des médecins généralistes. Ceci témoigne probablement de la difficulté à mettre en place une nouvelle organisation de dépistage. Les résultats finaux de l'expérimentation START-HPV seront disponibles fin 2014.