

Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses

// Cervico-uterine pathology: screening and surveillance of precancerous and cancerous lesions

Coordination scientifique // Scientific coordination

Nicolas Duport, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : **Nathalie Jourdan-Da Silva**, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France & **Isabelle Villena**, CHU de Reims, Centre national de référence de la Toxoplasme, Reims, France

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Des études essentielles pour la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus
// Essential studies for the generalization of organized cervical cancer screeningp. 218

Nicolas Duport & Jérôme Viguier

FOCUS // Focus

Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014
// Cervical cancer: 2014 overview on current knowledge.....p. 220

Nicolas Duport et coll.

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013
// Organized cervical cancer screening programmes in Europe: overview of the situation in 2013.....p. 222

Anne Garnier et coll.

Office de lutte contre le cancer, Meylan, France

ARTICLE // Article

Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012
// First results of the experimental programme for organized cervical cancer screening, France, 2010-2012p. 228

Nicolas Duport et coll.

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim
// Monitoring of precancerous and cancerous lesions of the cervix by the FRANCIM Network Cancer Registriesp. 234

Anne-Sophie Woronoff et coll.

Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181, Centre hospitalier régional universitaire, Besançon, France

ARTICLE // Article

Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France
// Distribution of Human Papillomavirus types in organized cervical cancer screening in France.....p. 241

Isabelle Heard et coll.

Centre national de référence pour les papillomavirus, Institut Pasteur, Paris, France

(Suite page 218)

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Anne Bruant-Bisson, directrice générale de l'InVS par intérim
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnachel-Messaï
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé; Dr Juliette Bloch, CNSA; Cécile Brouard, InVS; Dr Sandrine Danet, ATIH; Dr Claire Fuhrman, InVS; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS; Dorothée Grange, ORS Île-de-France; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS; Agnès Lefranc, InVS; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes; Dr Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, InVS; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Dr Philippe Tuppin, CnamTS; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.
Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

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 studyp. 248

Ken Haguenoer et coll.
Inserm, U738, Paris, et CHRU, Tours, France

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.....p. 254

Véronique Dalstein et coll.
Centre hospitalier universitaire (CHU) de Reims, Laboratoire Pol Bouin, Histologie-cytologie-biologie cellulaire, Reims, France

> **ÉDITORIAL // Editorial**

DES ÉTUDES ESSENTIELLES POUR LA GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

// ESSENTIAL STUDIES FOR THE GENERALIZATION OF ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING

Nicolas Duport¹ & Jérôme Viguier²

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France
² Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

La pathologie cancéreuse cervico-utérine fait l'objet, depuis plusieurs années, d'une attention accrue. D'une part, l'arrivée en 2006 des vaccins ciblant leur principale cause, soit différents virus de la famille des papillomavirus humains (*Human Papilloma Virus*, HPV), a conduit à la mise en place d'une surveillance de l'impact de cette vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. D'autre part, le Président de la République a annoncé la généralisation du dépistage organisé de ce cancer dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, en se basant notamment sur les résultats encourageants de son expérimentation menée dans 13 départements français entre 2010 et 2013.

Dans les pays où le taux de couverture de dépistage (correspondant à la proportion de femmes ayant réalisé un dépistage au cours des trois dernières années) est très bas, ce qui est souvent le cas dans les pays en développement, le cancer du col de l'utérus est le 2^e ou 3^e cancer le plus fréquent chez la femme. En revanche, dans les pays, comme la France, où un dépistage par frottis cervico-utérin existe depuis plus de 60 ans, avec une couverture estimée proche de 60%, ce cancer devient beaucoup plus rare. En France, il se situe désormais à la 11^e place parmi les 17 localisations de tumeurs solides surveillées chez la femme.

La situation est très hétérogène sur le territoire français. Les départements d'outremer ont en général une couverture de dépistage moindre qu'en métropole et le cancer du col de l'utérus se situe alors parmi les cancers les plus fréquents chez la femme.

Cette couverture basse est partagée avec certains départements métropolitains du fait parfois de leur faible démographie en gynécologues, médecins généralistes ou anatomo-cytopathologistes.

Les vaccins anti-HPV actuellement disponibles sur le marché sont dirigés contre deux génotypes de HPV à haut risque oncogène (sur la vingtaine d'HPV oncogènes ou potentiellement oncogènes) et n'atteignent logiquement leur pleine efficacité que chez les jeunes filles non préalablement infectées par ces génotypes, d'où le schéma précoce de vaccination. En France, la couverture vaccinale peine à dépasser 30% de la population ciblée. Dans tous les cas, la vaccination ne protégera que la cohorte des jeunes filles vaccinées et non, dans la situation actuelle, la majorité des 19 millions de femmes de 25 à 65 ans, qui représentent la cible du dépistage. La vaccination, surtout avec une couverture insuffisante et une mise en place récente, ne doit en aucun cas conduire à un abandon du dépistage.

Ce numéro constitue le premier BEH entièrement dédié à cette thématique, et paraît à l'occasion de la 5^e édition de *Juin vert*, mois national de mobilisation contre le cancer du col de l'utérus initié en 2010 par l'Institut national du cancer. Il réunit un ensemble de travaux présentant des données récentes sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, par frottis ou à l'aide de tests innovants, et des études sur l'impact de la vaccination sur l'écologie virale et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Cet éditorial invite à leur lecture, et vise à en présenter les principales thématiques.

Le premier article (A. Garnier et coll.) dresse un panorama des programmes européens de dépistage du cancer du col utérin. Comme en France, la tendance est à la généralisation du dépistage organisé après une phase expérimentale. La France fait d'ailleurs partie des pays précurseurs dans l'expérimentation du test HPV en dépistage primaire (V. Dalstein et coll.). Les auteurs soulignent néanmoins les difficultés importantes de comparaison entre pays, notamment du fait de modalités d'organisation différentes.

L'article suivant (N. Duport et coll.) présente les premiers résultats, encourageants, de l'évaluation des expérimentations de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans 13 départements français (dont deux d'outremer), menées selon des modalités proches, avec une incitation ciblée des femmes qui ne font pas spontanément de frottis et en recueillant les résultats de suivi pour l'ensemble des femmes de la tranche d'âge de ce dépistage. Le gain de couverture dans ces départements a été estimé à 13,2 points, atteignant 24 points dans le Cher, département où la couverture est passée de 27,3% (couverture de dépistage individuel) à 51,3% (couverture obtenue grâce au dépistage organisé).

Ensuite, les données de la surveillance des lésions précancéreuses par les registres du cancer, ainsi que le travail de standardisation de ces enregistrements qu'il a été nécessaire de réaliser en amont, sont analysés par A.S. Woronoff et coll. Ces données permettront, à terme, la mesure et le suivi dans le temps de l'impact des actions de santé publique mises en place concernant les vaccins anti-HPV et le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Dans un quatrième article, I. Heard et coll. décrivent les différents génotypes d'HPV identifiés chez les femmes en fonction des résultats de leur frottis. Les auteurs relèvent que près de 14% des frottis normaux étaient néanmoins positifs pour un HPV à haut risque oncogène, ce qui devra être pris en compte si une stratégie de dépistage basée sur le test HPV en première intention devait voir le jour. De plus, les auteurs ont montré que le génotype 18 (l'une des deux cibles des vaccins actuels) n'était pas très fréquemment isolé dans les frottis de haut grade (HSIL) ; la prévalence des infections par des HPV de génotypes 16 et 18 était de 47,2%, correspondant alors à l'impact

maximal potentiel des vaccins HPV actuels sur ces anomalies cytologiques.

Des méthodes alternatives au frottis cervico-utérin peuvent être envisagées dans un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Elles visent à mieux atteindre les femmes non dépistées malgré l'incitation, en leur proposant des techniques simples et peu coûteuses pouvant être réalisées à domicile : c'est l'objet du travail de K. Haguenoer et coll., qui décrivent et comparent plusieurs modalités d'auto-prélèvement vaginal en milieu sec par rapport à un prélèvement réalisé par un professionnel à la recherche d'une infection par un HPV à haut risque oncogène. Leur conclusion est que l'auto-prélèvement vaginal en milieu sec est une méthode qui pourrait être utilisée pour atteindre les femmes non dépistées. Ces résultats sont encourageants mais devront être complétés par des études de suivi des femmes avec un test positif, pour lesquelles un frottis de triage serait alors probablement justifié.

Enfin, l'article de V. Dalstein et coll. présente la première expérimentation française de dépistage primaire par test HPV, menée dans le département des Ardennes. L'étude visait notamment à analyser son acceptabilité par la population et les professionnels de santé. Le principal constat est que la mise en place d'une organisation du dépistage reposant sur un nouveau test s'avère difficile et ne pourra s'envisager que progressivement.

Ce BEH thématique offre donc plusieurs pistes de réflexion susceptibles d'éclairer les pouvoirs publics dans le choix des modalités d'organisation à mettre en place dans les mois qui viennent. Du point de vue des auteurs de cet éditorial, le principal message à porter dans les actions de communication et d'information en 2014 est simple et clair : le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus est l'absence de dépistage, y compris chez les jeunes femmes vaccinées. ■

Citer cet article

Duport N & Viguier J. Éditorial. Des études essentielles pour la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(13-14-15):218-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_0.html

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : ÉTAT DES CONNAISSANCES EN 2014

// CERVICAL CANCER: 2014 OVERVIEW ON CURRENT KNOWLEDGE

Nicolas Duport¹ (n.duport@invs.sante.fr), Isabelle Heard^{2,3}, Stéphanie Barré⁴, Anne-Sophie Woronoff^{5,6}

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Centre national de référence pour les Papillomavirus, Institut Pasteur, Paris, France

³ Inserm UMR_S 1136 ; AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁴ Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

⁵ Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181, Centre hospitalier régional universitaire, Besançon, France

⁶ Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, France

Soumis le 06.02.2013 // Date of submission: 02.06.2013

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Épidémiologie, Prévention

// **Keywords:** Cervical cancer, Epidemiology, Prevention

Quelques définitions

- Le libellé « cancer du col de l'utérus », utilisé dans l'évaluation du dépistage, les estimations de l'incidence et de la mortalité, les projections et les études de survie brute et nette, correspond uniquement aux carcinomes du col de l'utérus. Ce sont des tumeurs d'origine épithéliale parmi lesquelles on distingue les carcinomes épidermoïdes, qui sont les plus fréquents (autour de 80%), et les adénocarcinomes, plus rares (entre 10 et 20%) et moins accessibles au dépistage. Les tumeurs cervicales non épithéliales (sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires), beaucoup plus rares, ne sont pas incluses.
- Les lésions cervicales précancéreuses correspondent à des modifications des cellules de l'épithélium du col de l'utérus appelées néoplasies intraépithéliales (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* – CIN). Il en existe trois grades selon le degré de désorganisation de l'épithélium, les CIN3 étant les plus sévères (toute l'épaisseur de l'épithélium est désorganisée).
- Cancer *in situ* : cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif). Cette dénomination ne concerne que l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde *in situ* n'étant plus véritablement individualisé de la CIN3.
- Cancer invasif : un cancer est dit invasif (ou infiltrant) lorsqu'il franchit la membrane basale pour infiltrer le chorion.

Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

- Le cancer invasif du col de l'utérus (CCU) était, en 2012, le 11^e cancer chez la femme en France métropolitaine avec 3 028 cas estimés, et le 12^e le plus meurtrier avec 1 102 décès estimés¹.
- L'incidence du CCU ne cesse de diminuer depuis 1980. Le taux d'incidence standardisé (monde)

a baissé en France de 2,5% par an entre 1980 et 2012 (de 15,0 cas pour 100 000 personnes-années (PA) en 1980 à 6,7 en 2012). Cette baisse est cependant moindre depuis 2000. Elle n'était plus que de 1,3% par an entre 2000 et 2012¹.

- La mortalité du CCU diminue aussi régulièrement depuis 1980. Le taux de mortalité standardisé (monde) a baissé de 3,2% par an entre 1980 et 2012 (de 5,0 cas pour 100 000 PA en 1980 à 1,8 en 2012). Cette baisse est cependant moindre depuis 2000. Elle n'était plus que de 2,0% par an entre 2000 et 2012¹.
- L'épidémiologie du CCU est marquée par des disparités sociales et géographiques notables².
- La survie nette du CCU est la proportion de patientes survivant après diagnostic de ce cancer, si la seule cause de décès possible était le CCU. La survie des personnes pour lesquelles le diagnostic a été posé entre 1989 et 2004 est de 66% cinq ans après le diagnostic et de 59% dix ans après le diagnostic. Elle varie selon l'âge au diagnostic, passant de 76% dix ans après le diagnostic chez les femmes de moins de 45 ans à 23% pour celles de 75 ans et plus. Pour ces dernières, la mortalité la plus élevée survient immédiatement après le diagnostic. Il faut noter que la survie à 5 ans diminue avec la période de diagnostic : elle est passée de 68% pour les cas diagnostiqués en 1990 à 64% pour ceux diagnostiqués en 2002³. L'hypothèse évoquée pour expliquer ce phénomène est que, grâce à l'effet du dépistage, on diagnostique moins de cancers au stade invasif, mais que ceux qui sont diagnostiqués sont de plus mauvais pronostic (cancers non dépistés, cancers de femmes n'effectuant pas de dépistage).

Histoire de la maladie : un continuum lésionnel

- Le CCU est le premier cancer à être reconnu par l'Organisation mondiale de la santé comme étant attribuable, dans près de 100% des cas,

à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV). À ce jour, une vingtaine d'HPV ont été identifiés comme étant à l'origine du CCU. Les plus fréquemment en cause en Europe de l'Ouest sont les HPV de génotypes 16 et 18, responsables de près de 70% des CCU⁴.

- L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible virale la plus fréquente en population générale et survient surtout avant 30 ans, même si les infections plus tardives ne sont pas rares. Elle est la plupart du temps asymptomatique et disparaît spontanément en un à deux ans sans provoquer de lésions⁴.
- La persistance de l'infection par des HPV à haut risque oncogène peut entraîner la formation de lésions précancéreuses dans un délai d'environ 5 ans. Ces lésions précancéreuses peuvent régresser ou progresser vers un CCU dans un délai de 5 à 20 ans⁴.

Prévention du cancer du col de l'utérus

- Les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces.
- La prévention repose sur la vaccination (prévention primaire), qui vise à éviter l'infection par les deux génotypes d'HPV responsables d'environ 70% des CCU, et sur le dépistage (prévention secondaire) qui permet notamment de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter avant la transformation maligne.
 - La vaccination prophylactique permet de protéger contre l'infection par les HPV 16 et 18 et contre le développement de lésions précancéreuses liées à ces deux virus.
 - Ce vaccin ne protège pas les femmes déjà infectées par ces génotypes et n'a aucune efficacité thérapeutique.
 - La vaccination prophylactique est recommandée en France pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans, depuis le 28 septembre 2012, avec rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 19 ans révolus qui ne seraient pas encore vaccinées^{5,6}.
 - Le dépistage du CCU est universellement jugé comme un moyen de prévention efficace. Ce dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) doit être également effectué chez les femmes vaccinées qui ne sont pas protégées contre l'infection par des génotypes viraux non contenus dans le vaccin et responsables de 50% des lésions précancéreuses et de 30% des cancers invasifs.
 - Le FCU est recommandé chez toutes les femmes de 25 à 65 ans (sauf celles ayant subi une hystérectomie totale et celles n'ayant jamais eu de rapport sexuel), tous les trois ans, après deux frottis négatifs (*i.e.* normaux) réalisés à un an d'intervalle⁷.
 - Tout FCU positif (*i.e.* anormal) doit être suivi d'investigations diagnostiques complémentaires⁸.

Entre les années 1990 et 2010, le dépistage organisé du CCU n'existait que sous la forme d'initiatives locales selon différentes modalités. Depuis 2010, 13 départements ont expérimenté une organisation selon un cahier des charges commun. Cette même année, la Haute Autorité de santé recommandait d'organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau national⁹.

En 2014, le nouveau Plan cancer 2014-2019 a inscrit dans ses actions l'accès pour chaque femme au dépistage du CCU *via* un programme national de dépistage organisé¹⁰. Il prévoit également des mesures pour améliorer le taux de couverture par les vaccins anti-HPV. ■

Références

[1] Woronoff AS, Trétarre B, Guizard AV, Arveux P. Col de l'utérus. In: Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619

[2] Garnier A, Brindel P. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer ; 2013. 8 p. <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/735-prevention-et-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus>

[3] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 – Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758

[4] Centre national de référence des Papillomavirus humains (CNR HPV), Institut Pasteur. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/info-hpv>

[5] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination. Janvier 2013. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

[6] Chemlal K, Heard I. Prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Repères pour votre pratique. Saint-Denis : Inpes, 2013. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1136.pdf>

[7] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM). Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col. Recommandations et références médicales, 1995;T2,9-24.

[8] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

[9] Haute Autorité de santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Saint-Denis : HAS, 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france?xtmc=&xtrc=5

[10] Plan cancer 2014-2019. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/11521-plan-cancer-2014

Citer cet article

Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):220-1. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html



LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN EUROPE : ÉTAT DES LIEUX EN 2013

// ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMMES IN EUROPE: OVERVIEW OF THE SITUATION IN 2013

Anne Garnier¹ (anne.garnier@odlc.org), Pauline Brindel²

¹ Office de lutte contre le cancer, Meylan, France

² Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

Soumis le 31.12.2013 // Date of submission: 12.31.2013

Résumé // Abstract

Introduction – Le dépistage organisé (DO) des cancers est soutenu depuis 2003 par une recommandation du conseil de l'Union européenne (UE) et par la publication de préconisations pour l'assurance qualité des dépistages. L'objectif de l'article est d'identifier les programmes de DO du cancer du col utérin en Europe et de situer la France parmi eux.

Matériel et méthodes – Il n'existe pas de recensement des programmes de DO du cancer du col utérin sur le continent européen. À partir d'une revue de la littérature, un état des lieux a pu être réalisé.

Résultats – En Europe, 14 pays ont un programme national de DO du cancer du col utérin, dont 8 depuis plus de 20 ans. Sept pays, dont la France, développent des programmes régionaux, qui touchent entre 4 et 72% des femmes potentiellement concernées (13% en France). Enfin, 11 pays disposent uniquement d'un dépistage spontané d'initiative individuelle.

Les modalités de dépistage sont hétérogènes. Le seul test utilisé à ce jour est le frottis cervical à visée cytologique. Deux pays envisagent d'utiliser la recherche des HPV oncogènes, mais ne l'ont pas encore mise en place. Les taux de couverture observés dans les pays où des programmes nationaux existent depuis plus de 20 ans atteignent 70%. En France, ce taux est dépassé en Alsace, pour les femmes de 25 à 65 ans.

Discussion – conclusion – On observe une tendance à la généralisation du DO du cancer du col de l'utérus dans les pays d'Europe. Les disparités organisationnelles rendent difficile la comparaison entre pays. On peut souhaiter un réseau plus actif des pays avec un programme existant ou projeté, de façon à mutualiser les expériences acquises.

Introduction – Organized cancer screening programmes are supported since 2003 by a recommendation of the Council of the European Union (EU) and by European guidelines for quality assurance in cancer screening. The objective of this article is to identify organized cervical cancer screening programmes in Europe and to compare France with these situations.

Material and methods – There is no inventory of programmes for mandatory reporting of cervical cancer in Europe. The current situation of cervical cancer screening programmes in Europe is described based on a literature review.

Results – On the European continent, 14 countries have a nationwide organized cervical cancer screening programme. For 8 of them, these programmes started more than 20 years ago. Seven countries, including France, have developed regional programmes, covering between 4 to 72% of potentially concerned women (13% in France). Lastly, 11 countries rely solely on opportunistic screening.

Screening techniques may vary. Pap smear is the unique technique currently offered as a cervical cancer screening test. Two countries are considering the possibility of using an HPV-based screening, but its implementation is still pending. Among countries where nationwide programmes have been operational for more than 20 years, coverage reaches up to 70%. It is even higher in the Alsace region (France) for women aged between 25 and 65 years old.

Discussion – conclusion – A tendency for generalized organized uterine cervical cancer screening programmes is observed in Europe. Organizational variations make comparisons between countries difficult. The development of a more active network of collaborative work within Europe is recommended in order to share acquired experiences.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Dépistage organisé, Europe, Modalités

// **Keywords**: Cervical cancer, Organized screening, Europe, Modalities

Introduction

En Europe, le cancer du col utérin touche beaucoup moins de femmes que les cancers du sein ou colorectal ; il reste cependant le second cancer chez la femme entre 30 et 45 ans. Grâce au dépistage et à la prévention par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), il s'agit d'un cancer en théorie totalement évitable, ce qui en fait un candidat pertinent pour des actions de santé publique. En matière de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU) a montré son efficacité en réduisant l'incidence et la mortalité de ce cancer¹. Son impact est visible entre autres dans de nombreux pays du continent européen où la diffusion de sa pratique depuis les années 1960 a été contemporaine d'une forte régression de cette pathologie. Par ailleurs, dans les pays nordiques en particulier, l'impact majeur supplémentaire des programmes de dépistage organisé (DO) sur la réduction de la mortalité par cancer du col a été démontré².

Dans l'Union européenne (UE), la lutte contre le cancer est l'une des priorités de la politique de santé publique depuis 1985 et trois programmes d'action successifs, intitulés « L'Europe contre le cancer », ont été mis en œuvre entre 1987 et 2002³. Ces programmes avaient pour objet d'aider les États membres à coordonner leurs actions dans la lutte contre le cancer et, entre autres, en matière de dépistage. En décembre 2003, une recommandation du Conseil de l'UE a été publiée ; elle encourage les États membres à mettre en place une organisation du dépistage pour les cancers ciblés (cancer du sein et du col utérin, cancer colorectal) de préférence à un dépistage spontané, d'initiative individuelle⁴. En complément, des préconisations en matière d'assurance qualité pour les DO ont été émises ; celles concernant le dépistage des cancers du col ont été publiées en 1993⁵ et réactualisées en 2008⁶. Parmi les pays du continent européen non membres de l'UE, l'Islande⁷ et la Norvège⁸ ont également fait partie des précurseurs pour ce dépistage.

Depuis cette période, l'Europe a connu d'importantes modifications, avec la création de plusieurs nouveaux États, issus notamment de la partition de l'ancienne Yougoslavie ou de la partie européenne de l'ex-URSS. Dans ces pays, l'incidence moyenne des cancers cervicaux est le double de celle observée dans les anciens pays de l'Europe de l'Ouest et, fait inquiétant, elle est en augmentation dans la plupart d'entre eux⁹. Face à ce défi important, ces pays s'efforcent de lancer des programmes efficaces pour lutter contre la maladie¹⁰.

L'objectif de cet article est de recenser les programmes existants en matière de DO des cancers du col utérin en Europe et de positionner la France parmi eux en termes d'organisation.

Recommandations en vigueur dans l'UE pour l'organisation des programmes de DO du cancer du col utérin

La recommandation du Conseil de l'UE de 2003 donne les préconisations de la Commission en

la matière : le dépistage du cancer du col, s'il est proposé par les États membres, doit être organisé ; le frottis à visée cytologique est recommandé et doit être proposé à des intervalles de 3 à 5 ans, selon les possibilités du pays. L'âge de démarrage doit être de 30 ans au plus tard, mais pas avant 20 ans, et jusqu'à au moins 60 ans⁴.

Les recommandations pour l'assurance-qualité du dépistage concernent toutes les étapes d'un programme de DO : mise en œuvre et coordination du dépistage, techniques de prélèvement, procédures internes d'assurance-qualité pour les cabinets ou laboratoires de pathologie, établissement des fichiers de la population-cible par les organisateurs du programme, méthodes d'invitation des femmes, de communication des résultats, de recueil du suivi, stratégie de communication vers les professionnels de santé et le public, actions en direction des publics précaires⁶. Ces recommandations sont inégalement appliquées¹¹.

Un premier travail sur le suivi des recommandations de 2003 a été publié en 2007. Si, dans ses conclusions, les auteurs se félicitent que 25 des 27 membres ont mis ou souhaitent mettre en place un programme de DO, le rapport souligne aussi que la persistance d'un dépistage spontané conduit à des dépenses dont le ratio coût-efficacité est défavorable¹².

Méthode

Les données présentées ici sont issues du chapitre « *Use of cervical screening* » du *Handbook guide* publié en 2005 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)¹³, des résultats d'une enquête menée par l'*Epidemiology Working Group* du réseau ECCSN (*European Cervical Cancer Screening Network*) en 2004¹⁴, de ceux publiés par les membres du *Working Group on Cervical Cancer Screening Programmes* de l'*European Network for Information on Cancer* (réseau EUNICE) en 2009¹⁵, ainsi que des différents articles d'un numéro spécial de l'*European Journal of Cancer* de juillet 2009 sur le dépistage du cancer du col utérin. En cas de discordance entre les données de ces différents travaux, les publications récentes des programmes ont été recherchées. Certains programmes n'ayant pas publié de données ou uniquement dans des revues nationales, les données retenues ont été celles de l'article le plus récent.

Résultats

Les programmes en cours

Parmi les programmes existants, la plupart sont désormais des programmes nationaux (programmes couvrant tout le pays, avec une organisation à l'échelle nationale ou par région). Dans 7 pays, dont la France, persiste un programme de DO qui ne touche que certaines régions, provinces ou régions administratives¹⁵.

Dans une dizaine de pays européens, il n'existe pas de programme de DO. Certains ont un dépistage spontané d'initiative individuelle répandu. Il s'agit en particulier de l'Allemagne, du Luxembourg et de la Suisse, ainsi que Malte et Chypre. Dans d'autres pays, ce dépistage individuel est lié aux difficultés de mise en place d'un programme de DO, notamment pour des raisons économiques, même si celui-ci est planifié à l'avenir : il s'agit de la Bulgarie (DO en 1970, démantelé en 1989), de la Lettonie (projets de DO depuis 2009), de la République tchèque (projet de DO depuis 2008), de la Slovaquie (DO en cours de mise en place), de la Croatie (projets de DO depuis 2007). La Grèce n'a pas de programme national de DO, deux provinces de petite taille y ont seulement connu des projets locaux financés par le programme « L'Europe contre le cancer »¹³.

Programmes nationaux (avec organisation régionale ou non) (N=14)

Sept pays, en majorité du nord de l'Europe, ont un programme ancien, démarré dans les années 1960 le plus souvent et généralisé à l'ensemble de leur territoire : Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède. Ces pays ont décrit l'impact de leur organisation sur l'incidence et la mortalité : il est essentiellement fonction de la couverture obtenue².

À ces pays aux programmes déjà anciens se sont ajoutés, depuis 2005, 6 pays de l'ancien bloc de l'Est : Estonie, Hongrie, Lituanie, Pologne, Slovénie, Serbie¹⁰, ainsi que l'Irlande, dont le programme régional s'est étendu à tout le pays en 2008.

Le tableau 1 présente, pour ces 14 pays, le niveau d'organisation (national ou régional), l'année de démarrage des premières expérimentations et celle de la généralisation, la tranche d'âge concernée, ainsi que les professionnels impliqués dans les prélèvements des frottis. Les données de couverture obtenues par le programme sont celles indiquées dans les différents articles du numéro spécial de l'*European Journal of Cancer* sur le dépistage des cancers cervicaux^{10,11,15,16}.

Programmes locorégionaux ne couvrant qu'une partie du pays (N=7)

Hormis l'Autriche et la Belgique (mais dont les provinces sans DO sont celles de la partie francophone du pays), on retrouve dans ce groupe de 7 pays les États européens de culture latine. Le tableau 2 présente, pour chacun d'entre eux, le pourcentage de femmes de la population-cible totale concerné par un programme de DO et les professionnels impliqués dans les prélèvements des frottis, quand ces informations sont disponibles. Par exemple en France, où 13 départements ont mis en œuvre un programme organisé, 13% environ de la cible totale (les femmes de 25 à 65 ans) sont concernés par le DO¹⁷.

Les modalités

Pour connaître de façon plus détaillée les modalités précises des programmes, il est possible de se

reporter aux articles cités et notamment au chapitre dépistage du *Handbook guide* 2005 du CIRC¹³ mais, depuis, certains programmes ont évolué et d'autres ont été lancés. Dans le cadre du projet européen PREHDICT (*Health-economic modelling of prevention strategies for HPV-related diseases in European countries*), qui a pour objet d'évaluer les stratégies de vaccination contre le HPV en Europe et leur impact par rapport au dépistage, une nouvelle enquête a été réalisée¹⁸. Les premiers éléments montrent la persistance d'une grande hétérogénéité dans les protocoles de dépistage et la difficulté de collecter des données fiables pour l'ensemble des programmes.

Test de dépistage

Jusqu'en 2012, le seul test de dépistage utilisé dans les programmes européens était le FCU. Depuis 2007, un nouveau test de dépistage est investigué dans le cadre d'expérimentations en population générale. Il s'agit de la recherche de l'ADN des papillomavirus oncogènes dans les prélèvements cervico-vaginaux. Les résultats des expérimentations montrent une plus grande sensibilité de cet examen dans la détection des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais sa plus faible spécificité nécessite que soit réalisé, en seconde intention, un examen de triage des tests positifs¹⁹.

Les ministères de la Santé des Pays-Bas et de Finlande ont décidé, respectivement en 2011 et 2012, de faire évoluer leur programme du dépistage cytologique vers le dépistage virologique. Cette décision résulte de la publication des résultats favorables des expérimentations utilisant la recherche des HPV cervicaux. Ces pays, qui disposent de programmes cytologiques efficaces et bien organisés, espèrent obtenir, avec une méthodologie et des coûts maîtrisés, un impact encore supérieur. Ces évolutions n'ont pas encore été mises en place concrètement. En Finlande, la population-cible serait invitée à un dépistage par frottis à 25 et 30 ans, puis tous les 5 ans à partir de 35 ans jusqu'à 65 ans pour un dépistage HPV²⁰.

Certains programmes utilisent une combinaison de tests : dépistage combiné HPV et cytologique dans certaines provinces en Castille et Léon en Espagne, colposcopie associée d'emblée au FCU en Hongrie¹⁴.

Prélèvement

Les professionnels de santé impliqués dans les programmes de DO sont le plus fréquemment les médecins généralistes, puis les sages-femmes et/ou infirmières, enfin les gynécologues, contrairement au dépistage spontané où ces derniers sont les premiers préleveurs¹¹.

Technique et lecture

Le frottis en couche mince, peu utilisé jusqu'aux années 2000, est à présent largement répandu¹¹. Il permet l'adjonction d'un système automatisé de lecture, principalement utilisé en Finlande²¹ mais aussi au Danemark et au Royaume-Uni.

Tableau 1

Programmes de dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus couvrant l'ensemble du territoire national dans les pays d'Europe en 2013

Pays	Incidence ^a	Niveau d'organisation ^b	Années de démarrage ^c	Tranche d'âge en années (protocole en cours)	Intervalle en années (protocole en cours)	Taux de couverture	Prise en charge financière	Préleveurs
Danemark	10,6	Régional	1962*/1996/2007	23-65	3 (5 après 50 ans)	69%	Totale	Médecins généralistes
Estonie	19,9	National	2003*/2006	30-59	5	13%	NC ^d	Sages-femmes
Finlande	4,3	National	1963	30-60	5	71%	Totale	Sages-femmes
Hongrie	18,0	Régional	2004	25-64	3	30%	NC	Gynécologues
Irlande	13,6	National	2000*/2008	25-60	3 (5 après 45 ans)	65%	NC	Médecins généralistes
Islande	7,9	National	1964	20-69		80%	Partielle	NC
Lituanie	26,1	National	1993/2008	25-60	3	53%	Totale	Médecins généralistes
Norvège	9,8	Régional	1959/1992	25-69	3	75%	Totale depuis 2005	NC
Pays-Bas	6,8	National	1980/1996	30-60	5	77%	Totale	Médecins généralistes
Pologne	12,2	Régional	2007/2009	25-59	3	24%	Totale	Gynécologues
Royaume-Uni	7,1	Régional	1964*/1988/2003	25-64	3 (5 après 50 ans)	79%	Totale	Médecins généralistes
Slovénie	10,5	National	2003	20-64	3	68%	NC	Gynécologues
Serbie	23,8	National	2008	25-69	3	20%	NC	Gynécologues
Suède	7,4	Régional	1967*/1977	23-60	3 (5 après 51 ans)	79%	Variable	Sages-femmes

^a Taux standardisé pour la population mondiale, taux pour 100 000 femmes. Source : Globocan 2012 <http://globocan.iarc.fr>

^b Définit le niveau de pilotage et d'organisation, soit centralisé pour tout le pays, soit piloté à une échelle régionale.

^c Sont indiquées l'année de premier démarrage du programme de DO, puis l'année de la nationalisation du programme, enfin l'année de la dernière modification de protocole.

^d NC : Non communiqué.

* Régional seulement.

Tableau 2

Programmes régionaux de dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus dans les pays d'Europe en 2013

Pays	Incidence ^a	Années de démarrage	Tranche d'âge en années (protocole en cours)	Intervalle (années)	Population ciblée par le DO ^b	Taux de couverture	Prise en charge	Préleveurs
Autriche	5,8	1970	NC ^c	1	4%	NC	NC	Gynécologues
Belgique	8,6	1993	25-64	3	58%	70%		Gynécologues
Espagne	7,8	1990	25-65	3	NC	NC	Totale	Gynécologues, sages-femmes
France	6,8	1991-1994/2010	25-65	3	13%	71%	Variable	Gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes
Italie	6,7	1982/1998	25-64	3	72%	Variable selon les provinces (>59%)	Totale	Gynécologues
Portugal	9,0	1990/2009	25-64	3	19%	58%	Totale	Médecins généralistes
Roumanie	28,6	2002	25-64	5	21%	16%	NC	Médecins généralistes

^a Taux standardisé pour la population mondiale, taux pour 100 000 femmes. Source : Globocan 2012 <http://globocan.iarc.fr>

^b Fraction de la population cible du pays concernée par les programmes locaux de DO.

^c NC : Non communiqué.

Les cabinets ou laboratoires impliqués dans la lecture des prélèvements du DO peuvent être les mêmes que ceux lisant les frottis du dépistage individuel (France, Italie, Espagne...) ou bien des centres spécialisés et de grande capacité (Royaume-Uni, Danemark, Finlande)¹¹.

Il n'y a pas de système unique de classification des anomalies cytologiques, même si le système de Bethesda est recommandé et fortement répandu²².

Taux de couverture obtenus

Les recommandations internationales reprises par l'UE donnent l'objectif de 80% de couverture pour le test de dépistage. Les données présentées montrent que les programmes ayant les taux de couverture les plus élevés dans leur population-cible sont les programmes nationaux anciens (7/8 ont un taux de couverture supérieur à 75% et la Norvège atteint 70%). Parmi les programmes locorégionaux, seule la province de Turin en Italie présente une couverture supérieure à 75% des femmes. En France, le seul programme avec une antériorité importante est celui de l'Alsace, qui atteint 80% de couverture à 5 ans²³. L'existence d'intervalles différents entre deux tests normaux dans les programmes de dépistage rend difficile la comparaison d'un pays à l'autre.

Parmi les méthodes de relance des bénéficiaires n'ayant pas répondu au courrier personnalisé initial, les plus efficaces pour augmenter la participation ont été l'envoi d'une lettre personnalisée de relance, l'apposition de la signature du médecin traitant sur le courrier de rappel et surtout l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement destiné à la recherche des HPV oncogènes²⁴. Même en prenant en compte les pertes de vues parmi les femmes ayant un test positif (environ 1/3 des femmes selon les études), l'utilisation des auto-prélèvements semble permettre de dépister un nombre important supplémentaire de femmes, qui sont les plus à risque comme le montrent les taux de détection obtenus dans ces populations.

Au Royaume-Uni, le versement de primes aux médecins traitants lorsque leur patientèle obtenait la participation requise a permis d'atteindre en quelques années les objectifs fixés (passage de 42% en 1988 à 85% en 1994)¹⁶.

Conclusions

On observe une tendance à la généralisation des programmes de DO du cancer du col de l'utérus dans les pays d'Europe. Par ailleurs, il persiste un dépistage individuel important, soit exclusif comme dans une dizaine de pays, soit en parallèle du DO. Celui-ci peut aussi être associé, comme en France, à des expérimentations locorégionales de dépistage organisé. Des disparités très importantes existent entre les modalités mises en œuvre par les différents programmes, rendant leur comparaison complexe. Plusieurs pays envisagent à court terme de modifier leur programme pour utiliser la recherche de l'ADN viral des HPV oncogènes en dépistage primaire. Il pourrait être souhaité

un rôle plus actif des réseaux européens dans le dépistage des cancers cervicaux, de façon à faciliter le partage d'expériences afin d'optimiser l'organisation et l'impact des programmes de DO. ■

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article. Les déclarations d'intérêt des auteurs sont disponibles sur le site Internet de l'Institut national du cancer <http://www.e-cancer.fr/>

Références

- [1] Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix: From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986. 315 p.
- [2] Lääärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1(8544):1247-9.
- [3] Programme "L'Europe Contre Le Cancer" – Plan d'action 1987-1989. Commission Européenne – Memo/86/159, 10/12/1986.
- [4] Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a Council recommendation on cancer screening. *BMJ*. 2003;327(7409):289-90.
- [5] Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European guide lines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer*. 1993;29 A Suppl 4:S1-S38.
- [6] Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenk U, Segnan N, et al. (eds). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. 291 p. <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbND7007117/>
- [7] Sigurdsson K. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer: Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer*. 1993;54(4):563-70.
- [8] Magnus K, Langmark F, Andersen A. Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77. *Int J Cancer*. 1987;39(3):311-6.
- [9] Arbyn M, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1425-7.
- [10] Nicula F, Anttila A, Neamtui L, Primic Žakelj M, Tachezy R, Chil A, et al. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2679-84.
- [11] Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2649-58.
- [12] Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. Brussels: European Commission; 2008. 136 p. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf
- [13] IARC, WHO. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/index.php>
- [14] Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004;91:935-41.

- [15] Anttila A, Ronco G; Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2685-708.
- [16] Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, *et al*. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
- [17] Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. État des connaissances en date du 17 juin 2013. Fiches Repère. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer ; 2013. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/10816-prevention-et-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus
- [18] Elfström M, Arnheim Dahlström L, Dillner J. Organisation, quality assurance and the effect of cervical cancer screening programs. Abstract SS 1-1, Eurogin 2013, Florence, 3-6 novembre 2013. <http://www.eurogin.com/2013/index.php/abstracts/eurogin-2013-abstracts>
- [19] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, *et al*. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
- [20] Nieminen P. Optimizing cervical cancer screening in Finland. *HPV Today*. 2012;(26).
- [21] Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Malila N, Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer*. 2011;128(5):1204-12.
- [22] Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilato P, *et al*. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2659-70.
- [23] Haute Autorité de santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Saint-Denis : Haute Autorité de Santé ; 2010. 176 p. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france
- [24] Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, *et al*. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:464.

Citer cet article

Garnier A, Brindel P. Les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(13-14-15):222-7. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_2.html

PREMIERS RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DU PROGRAMME EXPÉRIMENTAL DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS, FRANCE, 2010-2012

// FIRST RESULTS OF THE EXPERIMENTAL PROGRAMME FOR ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING, FRANCE, 2010-2012

Nicolas Duport (n.duport@invs.sante.fr), Emmanuelle Salines, Isabelle Grémy

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Soumis le 19.11.2013 // Date of submission: 11.19.2013

Résumé // Abstract

Objectifs – Cet article présente les premiers résultats de l'évaluation des 13 départements expérimentant en France, selon le même protocole, l'organisation du dépistage du cancer du col utérin sur la période 2010-2012.

Méthodes – Les données présentées sont issues des structures de gestion locales (départementales ou régionales) qui transmettent les données sous forme agrégée à l'Institut de veille sanitaire.

Résultats – Le dépistage organisé concerne en France 13 départements, couvrant 13,4% de la population-cible des femmes de 25-65 ans. Sur la période 2010-2012, un total de 1,33 millions de femmes n'ayant pas réalisé de frottis sur prescription individuelle au cours des trois dernières années a reçu une incitation à se faire dépister. Suite aux incitations et relances (envoyées dans les 9 à 12 mois suivant une incitation en l'absence de dépistage), le taux de couverture de dépistage sur trois ans (2010-2012) a augmenté de 13,2 points. Douze mois après avoir reçu une incitation ou une relance, près de 280 000 femmes ont réalisé un dépistage qu'elles n'auraient probablement pas fait.

Conclusion – Ces premiers résultats témoignent d'ores et déjà d'un impact positif du programme, avec notamment un gain significatif de couverture de dépistage par sollicitation de femmes peu ou pas dépistées. Ce programme constitue ainsi un dispositif supplémentaire dans la lutte contre les inégalités sociales de santé.

Objectives – This article presents the first results from the evaluation of the thirteen French departments testing an organization based on the same protocol of cervical cancer screening over the period 2010-2012.

Methods – Aggregate data presented are collected from local (French department or region) monitoring centres of organized cervical cancer screening and transmitted to the French National Institute for Public Health Surveillance.

Results – French organized cervical cancer screening relates to thirteen departments, which represent 13.4% of the French cervical cancer screening target-population (women aged 25-65y). Over the period 2010-2012, a total of 1.33 million women, who did not undergo a Pap-smear spontaneously during the last three years, received an invitation for screening. This call/recall system (women who do not respond to the first invitation over the 9 to 12 following months receive a reminder letter) increased the 3 years cervical cancer screening coverage rate by 13.2 points. Nearly 280,000 women underwent a Pap-smear over the twelve months following invitation or the reminder letter.

Conclusion – These first results already show a positive impact of the programme, in particular a significant increase of the screening coverage rate. The programme, targeting women little or never screened, is an additional actor of the fight against social inequalities in health.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Dépistage organisé, Frottis cervico-utérin, Évaluation, France

// **Keywords**: Cervical cancer, Organized screening, Pap-smear, Evaluation, France

Introduction

Le cancer du col de l'utérus (CCU) répond aux critères de dépistage retenus par l'Organisation mondiale de la santé¹, du fait de son évolution lente et de l'existence de lésions précancéreuses curables. Le test de dépistage de référence est le frottis cervico-utérin (FCU), qui est recommandé en France chez les femmes de 25 à 65 ans tous les 3 ans après 2 premiers frottis négatifs à un an d'intervalle².

Si, depuis les années 1990, cinq départements ont testé différentes organisations de dépistage, l'année 2010 a marqué le début d'une expérimentation d'organisation selon un protocole commun dans 13 départements, couvrant 13,4% de la population-cible.

Contrairement aux autres programmes de dépistage organisé comme ceux du sein ou du côlon-rectum, l'organisation repose sur l'incitation/relance des femmes qui ne se font pas spontanément dépister

individuellement et sur un recueil exhaustif des résultats de toutes les femmes de 25-65 ans ayant réalisé un dépistage, qu'il soit individuel (DI) ou organisé (DO).

Cette expérimentation est pilotée par la Direction générale de la santé et co-financée par l'Institut national du cancer. L'Institut de veille sanitaire est chargé de son évaluation, qui sera achevée fin 2014. Cet article présente les premiers résultats disponibles de l'évaluation fin 2013.

Méthodologie

Organisation du dépistage

L'organisation du dépistage est assurée par des structures de gestion (SG) locales (départementales ou régionales) (figure 1). L'expérimentation s'appuie sur un total de neuf SG : trois pérennes (Alsace, Isère, Martinique) et six financées spécifiquement pour l'occasion (Auvergne, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion, Val-de-Marne).

Le modèle mis en œuvre en Alsace depuis 1994³ a été retenu pour cette expérimentation. Il consiste d'une

part à n'inciter, sur une période de trois ans, que les femmes de 25 à 65 ans révolus qui n'ont pas réalisé de frottis depuis trois ans et, d'autre part, à recueillir la totalité des résultats des femmes ayant réalisé un DI ou un frottis suite à l'incitation.

Les SG ont cinq rôles clefs : i) créer/animer un réseau de professionnels impliqués dans le dépistage, ii) constituer la liste des personnes cibles du DO en croisant différentes sources (provenant de l'assurance-maladie et des anatomo-cytopathologistes) et envoyer les incitations/relances, iii) gérer les exclusions du dépistage, iv) recueillir la totalité des actes de dépistage des femmes résidant dans le territoire couvert par la SG et v) recueillir la totalité des résultats des examens complémentaires pour s'assurer du suivi des frottis anormaux.

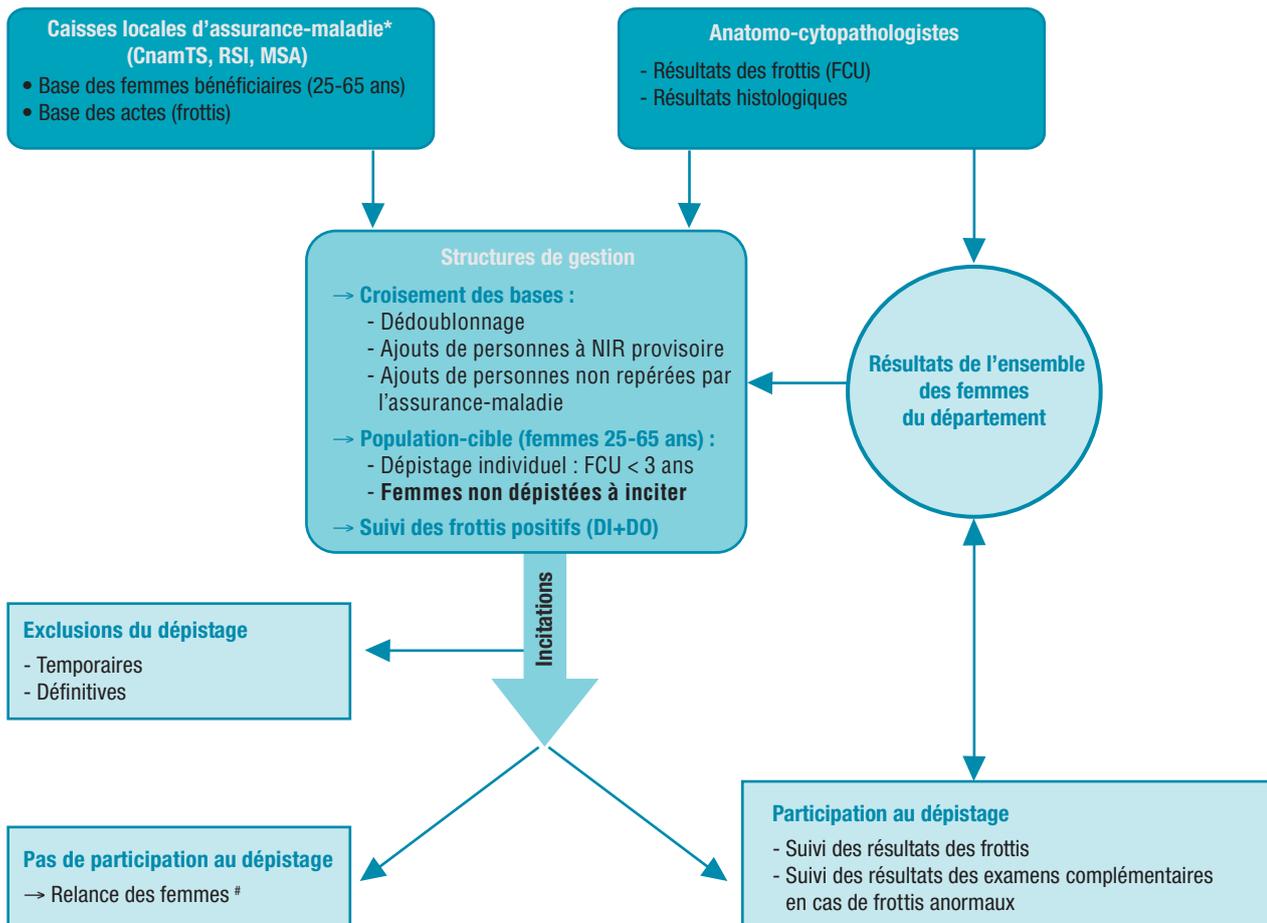
Construction des indicateurs présentés

Les résultats présentés sont calculés à partir de données agrégées par tranches d'âges quinquennales transmises par les SG.

La population-cible a été estimée à partir des projections Insee 2007-2042, en calculant l'effectif moyen

Figure 1

Circuit général de l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2012



* Certains départements ont réussi à obtenir en plus les données des caisses régionales et nationales ainsi que celles des caisses locales des fonctionnaires et de certains régimes spéciaux.

À La Réunion, il n'y a pas eu de relance.

CnamTS : Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés ; RSI : Régime social des indépendants ; MSA : Mutualité sociale agricole ; FCU : frottis cervico-utérin ; DI : dépistage individuel ; DO : dépistage organisé ; NIR : numéro d'inscription au répertoire.

sur la période 2010-2012 des femmes de 25-65 ans dans les 13 départements.

Deux groupes d'indicateurs, décrits dans un guide publié en 2009⁴, sont présentés.

Le premier correspond aux indicateurs d'activité du dépistage :

- le taux de couverture de dépistage sur trois ans, qui correspond à la proportion de femmes de la population-cible (corrigée des exclusions définitives pour raisons médicales) ayant effectué un DI ou suite à une incitation/relance en 2010-2012. Il est exprimé en taux standardisé sur la répartition des tranches d'âge de la population française (France entière) de l'année 2010. Si une femme a réalisé plusieurs frottis de dépistage au cours de la période, seul le premier est comptabilisé ;
- les taux de participation par vague d'incitation et par vague de relance, qui permettent d'apprécier la performance de l'incitation ou de la relance. Ils sont définis comme la proportion de femmes ayant réalisé un dépistage au cours des 12 mois suivant une incitation ou une relance. Contrairement au taux de couverture, la date retenue est celle de l'incitation ou de la relance et non de l'acte de dépistage : le frottis comptabilisé a de ce fait pu être réalisé après 2012.

Le deuxième groupe d'indicateurs correspond aux indicateurs de qualité des tests, des examens et du suivi :

- la proportion de frottis non-satisfaisants pour l'évaluation⁵, qui mesure la proportion de frottis devant être refaits (si possible dans un délai de 3 à 6 mois) ;

- la proportion de frottis jugés anormaux (parmi les frottis satisfaisants). Pour cet indicateur, le caractère anormal du frottis est défini comme la présence d'anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires.

Résultats

La population-cible dans les 13 départements représentait 13,4% de la population-cible française, avec environ 2,37 millions de femmes de 25-65 ans (tableau 1). La répartition des tranches d'âge était très proche de celle retrouvée au niveau de la France pour les trois années sauf en ce qui concerne la dernière (60-65 ans), qui était légèrement sous-représentée dans les 13 départements. Cette population-cible était construite par les SG à partir des bases de l'assurance-maladie enrichies des données en provenance des anatomo-cytopathologistes (ACP). Si globalement, dans les 13 départements, la différence entre population-cible transmise par l'assurance-maladie et population-cible retravaillée par les SG (servant de base aux incitations/relances) était faible (environ 0,6%), en revanche au niveau départemental cette différence pouvait dépasser 20%.

Sur la période 2010-2012, le volume total d'incitations était de plus de 1,33 millions, dont la répartition était de 28,0% en 2010, année de démarrage pour 6 des 9 structures, 40,7% en 2011 et 31,3% en 2012. Le volume total de relances sur la période dans 12 départements (La Réunion n'ayant pas effectué de relances) était de presque 460 000, dont la répartition était de 10,1% en 2010 étant donné qu'elles ne concernaient que deux SG, l'Alsace et l'Isère, 35,8% en 2011 et 54,1% en 2012. Une partie des femmes incitées en 2012 a été relancée en 2013 et n'a donc pas été comptabilisée dans ce total (tableau 1).

Tableau 1

Population-cible du dépistage du cancer du col de l'utérus (effectif Insee moyen issu des projections 2007-2042 des femmes de 25-65 ans), effectif des exclusions définitives pour raisons médicales et nombre de femmes incitées et relancées par les structures de gestion, France, 2010-2012

Structure de gestion	Population-cible	Exclusions définitives ¹	Femmes incitées ²	Femmes relancées ³
Alsace (2 départements)	510 317	5 921	159 954	61 403
Isère	325 611	2 142	148 602	92 047
Martinique	117 882	410	55 611	21 820
Auvergne (4 départements)	362 374	7 199	207 901	55 705
Cher	84 143	3 076	82 567	39 303
Indre-et-Loire	158 026	4 422	137 891	65 724
Maine-et-Loire	205 867	4 849	98 328	50 520
La Réunion	225 730	1 482	176 897	-
Val-de-Marne	376 747	4 836	255 573	72 617

¹ Exclusions définitives du dépistage pour raisons médicales (majoritairement pour hystérectomie totale).

² Incitation des femmes n'ayant pas réalisé de dépistage du cancer du col au cours des 3 dernières années

³ Relance des femmes qui n'ont pas réalisé de frottis dans les 9 à 12 mois suivant une incitation.

Le taux standardisé de couverture global (13 départements) sur trois ans était de 61,7%. Les deux départements alsaciens n'ayant pas reçu le fichier complet de l'assurance-maladie pour l'année 2010, la part due au DO a été calculée dans 11 départements. Elle était de 13,2 points pour un taux standardisé de couverture global (11 départements) sur trois ans de 58,7%. Dans les deux structures pérennes métropolitaines, la couverture était supérieure à 70%, avec une part du DO en Isère de 14,1 points. En Martinique, en revanche, la couverture n'était que de 41,0% avec une part du DO de 11,9 points. Dans les six structures expérimentales, la couverture oscillait entre 51,3 (Cher) et 62,5% (Indre-et-Loire), avec une part du DO comprise entre 9,0 (Val-de-Marne) et 24,0 points (Cher) (tableau 2).

Le taux de participation global par vague d'incitation sur trois ans était de 16,4% dans les 12 mois suivant l'incitation. Il variait selon les départements de 9,7% (Val-de-Marne) à 23,6% (Isère) (tableau 2). Le taux de participation global par vague de relance sur trois ans était de 9,9% et ne concernait que 10 départements, La Réunion n'ayant pas réalisé de relances et l'Alsace n'étant pas en mesure de fournir ce résultat. Il variait selon les départements de 8,9%

(Val-de-Marne) à 16,1% (Auvergne). Globalement grâce au programme, sur trois années d'activité ce sont au moins⁽¹⁾ 255 982 femmes supplémentaires, et même 276 341 en comptabilisant les femmes ayant réalisé un frottis en 2013 mais incitées/relancées en 2010-2012, qui ont pu bénéficier d'un dépistage.

Par ailleurs, sur les trois années, les SG ont pu repérer, suite aux incitations, un total de 34 337 femmes exclues définitivement du dépistage pour raisons médicales (hystérectomie totale en majorité) (tableau 1). Si ces exclusions ne concernaient que 1,5% des femmes de 25-65 ans, elles représentaient en revanche 5,2% des femmes de la tranche d'âge 60-65 ans avec 15 644 exclusions.

La proportion de frottis non-satisfaisants pour l'évaluation était globalement de 0,5% sur un total de près de 890 000 frottis analysés et issus du DI ou du DO. Elle variait selon les départements de 0,3% (Indre-et-Loire) à 2,6% (Martinique) (tableau 3).

⁽¹⁾ Le nombre de femmes ayant réalisé un frottis suite aux relances n'était pas disponible en Alsace sur l'ensemble de la période 2010-2012.

Tableau 2

Taux standardisés de couverture de dépistage du col de l'utérus (exclusions prises en compte), part estimée due au programme pour la période 2010-2012 et taux de participation dans les 12 mois suivant une incitation réalisée dans la période 2010-2012 ou suivant une relance, France

Structure de gestion	Taux de couverture		Taux moyen de participation dans les 12 mois	
	Global (en %)	Part du DO (en points de %)	Par vague d'incitation (en %)	Par vague de relance (en %)
Alsace (2 départements)	72,5	ND ¹	14,4	ND ²
Isère	71,6	14,1	23,6	12,4
Martinique	41,0	11,9	12,5	11,1
Auvergne (4 départements)	54,5	11,0	17,5	11,3
Cher	51,3	24,0	10,6	9,5
Indre-et-Loire	62,7	22,7	18,8	13,6
Maine-et-Loire	64,7	10,4	19,7	12,8
La Réunion	59,1	15,5	21,4	-
Val-de-Marne	53,3	9,0	9,7	8,9

¹ ND : non disponible en Alsace car 2010 a connu un changement de normes d'échanges entre l'assurance-maladie et la structure de gestion.

² ND : non disponible car certains items nécessaires à la construction de cet indicateur ne sont pas disponibles sur toute la période.

Tableau 3

Proportion de frottis non-satisfaisants (NSPE) dans le dépistage du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012

Structure de gestion	N*	% NSPE	n
Alsace	353 600	0,4	1 573
Isère	161 488	0,6	944
Martinique	31 721	2,6	828
Auvergne	86 553	0,5	653
Cher	7 922	2,2	171
Indre-et-Loire	79 554	0,3	244
Maine-et-Loire	87 349	1,6	1 439
La Réunion	41 054	1,5	614
Val-de-Marne	38 789	1,0	373

* N=nombre de frottis de dépistage réalisés en 2010-2012. Si une femme a réalisé plusieurs frottis au cours de cette période, seul le premier a été retenu.

Un frottis non-satisfaisant signifie qu'il doit être refait au cours des trois à six prochains mois ; or, dans les treize départements, la proportion de frottis non refaits après 6 mois était élevée, atteignant 3,7% soit près de 2 800 femmes.

La proportion de frottis jugés anormaux était globalement de 3,9% sur un total d'environ 885 000 frottis avec résultat satisfaisant (tableau 4). Cette proportion concernait donc environ 35 000 femmes, qui ont dû réaliser des examens complémentaires à la recherche d'éventuelles lésions histologiques (précancéreuses ou cancéreuses).

Discussion

Cet article présente les premiers résultats de l'évaluation des 13 départements organisant le dépistage du cancer du col utérin en France. Si aucun n'a atteint les 80% de couverture de dépistage sur trois ans inscrits dans la loi de santé publique de 2004^{6,7}, les départements métropolitains pérennes (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère) dépassent 70%. En revanche, les départements expérimentaux ont des taux plus bas, entre 51,3 et 64,6%, ce qui est en faveur d'un effet entraînant (par sensibilisation) de l'organisation du dépistage basée sur l'incitation/relance des femmes qui ne se font pas spontanément dépister individuellement. La Martinique se démarque avec un taux de couverture de 41%, très inférieur à celui calculé à 52,6% lors de la précédente évaluation⁸. Une des explications possibles est la gestion séparée des DI et DO qui a compliqué l'extraction et qui est difficilement repérable et corrigeable sur données agrégées. Une autre explication est l'existence de 8 000 frottis lus en métropole et non encore comptabilisés : leur comptabilisation augmenterait la couverture de presque 8 points.

Le choix d'organiser ce dépistage selon un mode incitation/relance des femmes peu ou pas dépistées repose sur le constat d'une couverture élevée de DI. Celle-ci est souvent estimée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance-maladie : sur la période 2006-2008, elle était de 56,6% en France⁹. Il s'agit néanmoins d'une estimation basse, car elle ne prend en compte sur cette période que le régime général (avec comme dénominateur la population

Insee) et uniquement les frottis réalisés en libéral. Elle ne permet pas non plus de distinguer les frottis de dépistage des frottis de contrôle, ce qui a tendance à surestimer cette couverture mais l'effet est marginal. Grâce aux SG, il est possible de calculer la couverture réelle de DI. Globalement sur 11 départements (hors Alsace) elle est de 45,5%, ce qui est inférieur à l'estimation nationale basse. De plus, la situation est extrêmement hétérogène entre les départements avec une couverture de DI de 27,3% (Cher) à 57,5% (Isère).

La part de couverture de 13,2 points attribuable au DO peut être considérée comme encourageante compte tenu du fait que les incitations/relances s'adressent à des femmes qui ne se font pas spontanément dépister individuellement, voire peut-être même réfractaires au dépistage. Si cet indicateur est majeur en termes de santé publique, il ne donne qu'une information tronquée de la performance des incitations/relances. En effet, l'impact des incitations de l'année N se décèle sur la couverture de dépistage des années N et N+1. Ce phénomène est encore plus décalé pour les relances. Dans le futur, le calcul du taux de couverture de dépistage ainsi que la part attribuable au DO, sur 5 ans, permettra de tenir compte de ces décalages les premières années. D'autres indicateurs ont donc été calculés. Il s'agit des taux de participation par vague d'incitations et de relances. Cependant, ces derniers sont dépendants des tranches d'âges ciblées, rendant les comparaisons entre départements difficiles à interpréter. Globalement, la performance des incitations et des relances à 12 mois est respectivement de 16,4% et de 9,9%, ce qui représente un volume d'environ 280 000 femmes ayant réalisé un dépistage suite au programme.

Deux indicateurs de qualité en rapport avec les résultats cytologiques ont pu être présentés. Néanmoins, ils sont à interpréter avec précaution. D'une part, ils ne sont pas complètement consolidés (en date du 15 novembre 2013) étant donné le délai encore trop court depuis la fin des incitations (le 31 décembre 2012). D'autre part, si l'on excepte l'Alsace, région pérenne qui n'a pas modifié son programme depuis le début et qui bénéficie d'un réseau de professionnels très solide, toutes les autres SG se sont heurtées à de nombreuses difficultés pour recueillir les résultats des frottis. L'exhaustivité de ce recueil varie, en novembre 2013,

Tableau 4

Proportion de frottis (FCU) jugés anormaux dans le dépistage du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012

Structure de gestion	N*	% FCU anormaux	n
Alsace	353 117	4,1	14 539
Isère	161 278	3,5	5 625
Martinique	31 440	3,1	990
Auvergne	86 128	3,9	3 400
Cher	7 765	5,1	394
Indre-et-Loire	79 438	3,3	2 582
Maine-et-Loire	86 506	3,4	2 905
La Réunion	40 607	5,7	2 331
Val-de-Marne	38 759	5,6	2 164

* N=nombre de frottis de dépistage réalisés en 2010-2012 pour lesquels le résultat est satisfaisant (d'emblée ou après un frottis non satisfaisant refait). Si une femme a réalisé plusieurs frottis au cours de cette période, seul le premier a été retenu.

de 19,0% (Val-de-Marne) à 80,5% (Indre-et-Loire). Les principales difficultés étaient : i) des revendications catégorielles des ACP bloquant les transmissions aux structures de santé publique, dans le cadre d'un mouvement syndical ; ii) d'ordre déontologique, certains professionnels de santé refusant de transmettre sans leur accord les données des femmes ayant réalisé un DI ; iii) informatiques, l'implantation du logiciel permettant la gestion des résultats des frottis et des examens ayant connu dans certaines SG un retard important (>2 ans). Certaines structures ACP n'ont pas souhaité installer le module qui leur était proposé pour extraire de manière automatique leurs données et ont transmis des résultats en format papier. Les volumes de fiches en cours de traitement sont importants et varient, selon les SG, entre 8 000 et 30 000 ; iv) pour les SG expérimentales, à l'exception de l'Indre-et-Loire, les résultats des frottis de 2010 antérieurs à la date de démarrage des expérimentations (juin-juillet pour la plupart, novembre pour le Val-de-Marne) ne leur ont pas été transmis. Pour le Val-de-Marne, il existe une difficulté supplémentaire : la grande taille de son réseau d'ACP, avec près de 150 structures à contacter et à convaincre, ce qui a conduit la SG à prendre l'option de n'assurer que le suivi des frottis anormaux du DO.

La proportion de frottis non-satisfaisants est un indicateur indirect de la qualité du prélèvement, qui ne dépend pas de l'âge de la femme. La majorité des départements se situe en dessous ou proche du seuil théorique de 2% inscrit dans le cahier des charges¹⁰, ce qui est en faveur d'une qualité correcte du prélèvement. Seule la Martinique dépasse significativement ce seuil (2,6%). Lors de l'évaluation précédente, cette proportion était de 1,6% dans ce département⁸. Cet indicateur sera à surveiller : en effet, il convient de le réduire puisqu'une grande proportion de femmes ayant un frottis non-satisfaisant ne revient pas faire un contrôle dans les 6 mois, ce qui est une perte de chance pour elles.

Le pourcentage de frottis anormaux est, selon le cahier des charges¹⁰, un indicateur qui se doit d'être stable et proche de 4% en France métropolitaine, un pourcentage de frottis anormaux trop élevé pouvant signifier une proportion importante de faux positifs. Cet indicateur est inférieur à 4% pour tous les départements métropolitains, sauf le Cher et le Val-de-Marne. Pour le premier, une des explications possibles est la couverture de DI très basse (27,3%) qui a augmenté la prévalence des lésions et des anomalies cytologiques, donnant à l'organisation du dépistage dans ce département une grande plus-value. Pour le deuxième, deux hypothèses pourraient expliquer ce résultat : i) un contexte épidémiologique particulier dans la région Île-de-France et ii) un biais induit par la non-exhaustivité des structures ACP qui transmettent leur résultats. À La Réunion, les 5,7% de frottis anormaux peuvent être le reflet du contexte épidémiologique différent de celui de la métropole¹¹. En Martinique, en revanche, malgré le contexte épidémiologique, cet indicateur est bas. Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat serait qu'une proportion importante de frottis jugés suspects sont envoyés en métropole pour confirmation, comme cela avait été évoqué lors de la première évaluation⁸.

Ces premiers résultats permettent d'apporter deux éléments d'information importants :

- en termes d'organisation du dépistage, la participation des SG à la constitution de la population-cible servant de base aux incitations/relances ainsi qu'au suivi est indispensable et le dépistage ne peut pas reposer seulement sur les populations issues de l'assurance-maladie. En effet, les SG retravaillent les populations issues des caisses d'assurance-maladie en éliminant les doublons et en ajoutant des personnes non repérées dans ces bases grâce à leur croisement avec les données issues des ACP. De plus, elles tiennent compte des exclusions temporaires et définitives du dépistage. Enfin, la constitution d'un réseau solide d'ACP, nécessaire à l'évaluation du DO, est longue à construire et à consolider ce qui n'est possible que sur des SG missionnées sur le long terme ;
- en termes d'impact du DO lui-même, ces premiers résultats témoignent d'ores et déjà d'un impact positif du programme, avec notamment un gain significatif de couverture de dépistage par sollicitation de femmes peu ou pas dépistées, appartenant souvent, d'après la littérature, à des populations plutôt défavorisées^{9,12,13}. Ainsi, ce programme constitue un dispositif supplémentaire contribuant à la lutte contre les inégalités sociales de santé. ■

Remerciements

Aux structures de gestion du dépistage : Alsace (M. Fender, J.-J. Baldauf), Auvergne (M.-A. Grondin), Cher (F. Devay et O. Ferrand), Indre-et-Loire (K. Haguenoer et S. Sengchanh), Isère (A. Garnier et C. Olicard), Maine-et-Loire (A.-S. Banaszuk et S. Goliard), Martinique (M. Dieye, S. Michel et C. Piccotti), la Réunion (N. Devouge) et Val-de-Marne (C. Azoulay, Z. Bixi, J. Navailles et C. Roudier-Duval).

Nous tenons également à remercier l'ensemble des professionnels de santé qui ont contribué et contribuent à l'organisation du dépistage, et en particulier les anatomo-cytopathologistes qui transmettent l'ensemble de leurs résultats aux structures de gestion.

Références

- [1] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, N°34. Geneva: World Health Organization, 1968. 163 p. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
- [2] Anaes. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002. Saint-Denis: Anaes, 2002. 21 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf
- [3] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. Eve, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. Presse Med. 2003;32:1545-51.
- [4] Duport N, Serra D. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : Guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation épidémiologique. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2009. 47 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1643

[5] Solomon D, Nayar R (Eds). The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd edition. Springer, 2004. 191 p.

[6] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF n° 185 du 11 août 2004, p. 14277. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000787078&dateTexte=&categorieLien=id>

[7] Direction générale de la santé, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Indicateurs de suivi de l'atteinte des 100 objectifs du rapport annexé à la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Paris : Drees, 2005. 549 p. http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_indicateurs_drees.pdf

[8] Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus – Évaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire : 2007. 32 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3963

[9] Haute Autorité de santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis, HAS : 2010. 234 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf

[10] 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. Paris : DGS, 2006. 39 p. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cctp.pdf>

[11] Observatoire régional de la santé de La Réunion. Les cancers du col de l'utérus à La Réunion. Tableau de bord de l'ORS. Saint-Denis : ORS la Réunion, 2010. 7 p. http://www.ors-reunion.org/IMG/file/tableaux_bord/cancer_col_2010.pdf

[12] Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. Quels facteurs influencent la pratique du dépistage des cancers féminins en France ? Rev Epidémiol Santé Publique. 2008;56:303-13.

[13] Eisinger F, Beck F, Léon C, Garnier A, Viguier J. Les pratiques de dépistage des cancers en France. In: Beck G, Gautier A, eds. Baromètre cancer 2010. Saint-Denis : Inpes, 2012. pp. 207-38.

Citer cet article

Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):228-34. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_3.html

ARTICLE // Article

SURVEILLANCE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS PAR LES REGISTRES DES CANCERS DU RÉSEAU FRANCIM

// MONITORING OF PRECANCEROUS AND CANCEROUS LESIONS OF THE CERVIX BY THE FRANCIM NETWORK CANCER REGISTRIES

Anne-Sophie Woronoff^{1,2} (asworonoff@chu-besancon.fr), Brigitte Trétarre^{2,3}, Virginie Champenois¹, Nicolas Duport⁴, Simona Bara^{2,5}, Bénédicte Lapôtre-Ledoux^{2,6}, Pascale Grosclaude^{2,7}, Émilie Marrer^{2,8}, Michel Velten^{2,9}, Patricia Delafosse^{2,10}, Florence Molinié^{2,11}

¹ Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181, Centre hospitalier régional universitaire, Besançon, France

² Francim* : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, France

³ Registre des tumeurs de l'Hérault, Centre de recherche, Montpellier, France

⁴ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

⁵ Registre des cancers de la Manche, Centre hospitalier public du Cotentin, Cherbourg-Octeville, France

⁶ Registre du cancer de la Somme, Hôpital Nord, Amiens, France

⁷ Registre des cancers du Tarn, Albi, France

⁸ Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse, France

⁹ Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, France

¹⁰ Registre des cancers de l'Isère, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France

¹¹ Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée, Nantes, France

* Groupe Francim : Patrick Arveux, Nathalie Auffret, Simona Bara, Marc Colonna, Patricia Delafosse, Pascale Grosclaude, Anne-Valérie Guizard, Bénédicte Lapôtre-Ledoux, Nathalie Léone, Karine Ligier, Émilie Marrer, Florence Molinié, Marie-Laure Poillot, Brigitte Trétarre, Michel Velten, Anne-Sophie Woronoff.

Soumis le 15.11.2013 // Date of submission: 11.15.2013

Résumé // Abstract

L'émergence de la vaccination anti-HPV et la nécessité d'évaluer son efficacité ont suscité une réflexion sur les données recueillies par les registres des cancers. L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des modalités d'enregistrement des lésions précancéreuses du col de l'utérus par les registres français afin d'en harmoniser les pratiques, et de présenter les premières données d'incidence des lésions précancéreuses à partir des données observées par les registres des cancers du réseau Francim (France-cancer-incidence et mortalité).

Méthode – Dans le cadre de l'état des lieux des pratiques d'enregistrement des lésions précancéreuses, tous les registres du réseau Francim ont répondu à un questionnaire sur leurs sources de signalement, leurs définitions

des cas et leurs règles de codage pour l'enregistrement de ces lésions. Par ailleurs, les données d'incidence des cancers invasifs et des lésions précancéreuses du col de l'utérus relevées par 9 registres ayant au moins dix années consécutives d'enregistrement entre 2000 et 2009, présentant une exhaustivité satisfaisante et ayant harmonisé leur codage, ont été analysées.

Résultats – La principale difficulté rencontrée par les registres est due à l'évolution au cours du temps et à la coexistence de plusieurs classifications cytologiques et histologiques, en particulier la dernière classification qui regroupe CIN2 et CIN3 en lésions de haut grade. Une mise à jour des recommandations de Francim incite les registres à se référer à l'intégralité du compte rendu afin de distinguer les CIN2 des CIN3. En 2009, le taux d'incidence des lésions précancéreuses du col était de 30,1 pour 100 000 personnes-années et de 6,2 pour les cancers invasifs.

Discussion – conclusion – Ce travail a permis d'harmoniser les pratiques d'enregistrement des lésions précancéreuses du col par les registres du réseau Francim et de corriger les données collectées quand cela s'est révélé nécessaire. Il fournit les premières données d'incidence reflétant la situation épidémiologique avant les effets de la vaccination anti-HPV et la généralisation du dépistage à l'ensemble du territoire. L'impact des actions de santé publique mises en place pourra ainsi être mesuré et suivi dans les années, voire les décennies à venir.

The emergence of HPV vaccination and the need to evaluate its effectiveness has raised a debate on the data collected by cancer registries. The objective of this study was to perform an inventory of rules for registering precancerous lesions of the cervix by the French registers in order to harmonize practices and present the first data on the incidence of precancerous lesions from the data observed by cancer registries belonging to the FRANCIM Network (France – cancer incidence and mortality).

Method – As part of the inventory of registration practices of precancerous lesions, all registries from the FRANCIM Network responded to a questionnaire about their notification sources, their case definitions and their coding rules for registering these lesions. Incidence data of invasive cancers and precancerous lesions of the cervix recorded by 9 registries having at least ten consecutive years of records between 2000 and 2009, a satisfactory exhaustivity and harmonized coding, were analyzed.

Results – The main difficulty encountered by the registries resulted from the evolution over time and the coexistence of several cytological and histological classifications, in particular, the last classification which includes CIN2 and CIN3 as high-grade lesions. An update of the FRANCIM Network recommendations invites registries to refer to the whole registration reports in order to distinguish CIN2 from CIN3. In 2009, the incidence rate of precancerous lesions of the cervix was 30.1 per 100 000 person-years, and 6.2 for invasive cancers.

Discussion – conclusion – This study has contributed to harmonize the registration practices of precancerous lesions of the cervix by the registries from the FRANCIM Network, and to correct the data collected when it proved necessary. It provides the first incidence data reflecting the epidemiological situation before the effects of HPV vaccination and general screening in the country. The impact of public health actions implemented can thus be measured and monitored in the years and decades to come.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Lésion précancéreuse, Incidence, Registre de cancers, Vaccination anti-HPV
// Keywords: Cervical cancer, Precancerous lesion, Incidence, Cancer registry, HPV vaccination

Introduction

Avec 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès en France en 2012, le cancer invasif du col de l'utérus se place à la 12^e position des tumeurs solides chez la femme en termes d'incidence, et à la 11^e en termes de mortalité. Les taux d'incidence et de mortalité correspondants étaient estimés respectivement à 6,7 et 1,8/100 000 personnes-années (standardisation sur la population mondiale). On observe, depuis plusieurs dizaines d'années, une baisse de l'incidence et de la mortalité liée à ce cancer. Cette évolution est essentiellement expliquée par la pratique, depuis les années 1960, du dépistage par frottis cervico-utérin (FCU), qui permet de repérer et de traiter des lésions précancéreuses ou des cancers à des stades précoces. On observe cependant un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000¹. Comparativement aux autres localisations cancéreuses, le cancer du col de l'utérus est un cancer de pronostic intermédiaire,

avec une survie nette⁽¹⁾ à 5 et 10 ans respectivement de 66 et 59%². Ce cancer pourrait devenir exceptionnel si les moyens de prévention primaire et secondaire disponibles étaient utilisés de façon optimale par la population-cible.

L'infection persistante par papillomavirus humain à haut risque oncogène (HPV-HR) est le facteur nécessaire au développement de lésions précancéreuses et cancéreuses du cancer du col de l'utérus. L'histoire naturelle de ce cancer et son *continuum* lésionnel expliquent le délai d'environ 5 ans entre une infection HPV et l'apparition d'une lésion précancéreuse, le cancer invasif nécessitant entre 10 et

⁽¹⁾ La survie nette est la proportion de patients survivants 5 et 10 ans après le diagnostic de cancer si la seule cause de décès possible était le cancer étudié, c'est-à-dire en éliminant toutes les autres causes de décès.

25 ans pour se développer³. La vaccination prophylactique anti-HPV est disponible en France depuis 2006. Administrée selon les recommandations nationales, et avec une couverture vaccinale optimale, elle préviendrait 70 à 80 % des cancers du col^{4,5}. Le 3^e Plan cancer 2014-2019⁽²⁾ renforce la politique publique en matière de lutte contre le cancer du col utérin. Il vise en particulier à faire reculer l'incidence du cancer du col en généralisant le dépistage par frottis à l'ensemble du territoire et en élargissant les possibilités de vaccination contre le papillomavirus. Il met également en place les conditions de suivi et d'évaluation de ce programme. L'efficacité de la vaccination anti-HPV pourra être évaluée en suivant l'évolution de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus⁶. Compte tenu du délai nécessaire au développement des lésions du col de l'utérus et du taux de couverture vaccinale encore bas en France⁷, l'impact de la vaccination anti-HPV ne pourra être observé que dans plusieurs années.

Les registres des cancers enregistrent de manière active, continue et exhaustive, tous les nouveaux cas de cancers invasifs diagnostiqués dans une population domiciliée dans une zone géographiquement définie, quel que soit le lieu de prise en charge du patient. En France, les registres des cancers sont qualifiés par le Comité national des registres et sont regroupés au sein d'un réseau (Francim), qui couvre 20% de la population française. Ce réseau a pour objectif d'harmoniser les pratiques d'enregistrement, de coordonner et faciliter les travaux de ses membres et de fournir les indicateurs épidémiologiques utiles à la connaissance et à la prise en charge des cancers en France.

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des modalités d'enregistrement des lésions précancéreuses du col de l'utérus par les registres français afin de proposer des recommandations pour en harmoniser les pratiques. Il s'agissait également de présenter les premières données d'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus à partir des données observées par les registres des cancers du réseau Francim. Cet état de la situation épidémiologique avant les premiers effets de la vaccination anti-HPV permettra de suivre prospectivement son efficacité. Ce travail s'est inscrit dans le cadre du programme de travail partenarial 2011-2013 entre le réseau Francim, l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Institut national du cancer (INCa) et le Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon.

Matériel et méthodes

Les critères d'inclusion d'un patient par les registres des cancers, le recueil et le codage des données suivent les recommandations nationales (Francim) et internationales (*European Network of Cancer Registries* – ENCR)⁸. Les recommandations internationales ne préconisent pas un enregistrement

systématique des cancers non invasifs du col de l'utérus. Cependant, du fait de l'existence du dépistage organisé dans quelques départements, les registres avaient perçu l'intérêt d'enregistrer les lésions précancéreuses et l'ont fait, pour certains, depuis le début des années 1990. Francim recommande, depuis 2005, d'enregistrer les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN2-3 et CIN3), les carcinomes épidermoïdes *in situ* (CEIS) et les adénocarcinomes *in situ* (AIS). Le terme « lésions précancéreuses » utilisé ici correspond à ces lésions et exclut les CIN1 et CIN2.

L'identification des cas est faite à partir de sources multiples, les trois principales étant : les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques (comptes rendus anatomopathologiques), les établissements de santé publics et privés (Programme médicalisé des systèmes d'information – PMSI) et les caisses des différents régimes d'assurance-maladie (affections de longue durée n° 30 – ALD30). Avec l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil), ces partenaires transmettent aux registres les données médicales nominatives concernant les signalements de tumeurs enregistrés dans leurs bases de données. Ces informations permettent aux registres d'enquêter dans les établissements de soins et auprès des praticiens qui prennent en charge les patients, pour vérifier les informations médicales nécessaires à l'enregistrement des cas.

Dans le cadre de l'état des lieux sur les pratiques d'enregistrement des lésions précancéreuses, tous les registres généraux du réseau Francim ainsi que le registre gynécologique de Côte-d'Or ont été sollicités pour répondre à un questionnaire sur leurs sources de signalement, leurs définitions des cas et leurs règles de codage pour l'enregistrement de ces lésions.

Les registres ont également transmis leurs données d'incidence des lésions du col de l'utérus, précancéreuses et cancéreuses. Les données d'incidence de 9 registres généraux (Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn), représentant 12% de la population française, ont été analysées. Il s'agit des registres qui avaient enregistré, avec une exhaustivité suffisante, les lésions précancéreuses du col de l'utérus pendant au moins dix années consécutives entre 2000 et 2009. Parmi les départements dont les données d'incidence sont présentées, quatre bénéficient d'un dépistage organisé (DO) du cancer du col : le Doubs, l'Isère, le Bas-Rhin et le Haut-Rhin ; le début de sa mise en place varie, selon les départements, entre 1993 et 2001. Il est organisé depuis 1991 en Isère, 1994 dans le Bas-Rhin et 2001 dans le Haut-Rhin ; dans le Doubs, il a débuté en 1993 et a été interrompu fin 2004.

Les taux d'incidence observés, standardisés sur l'âge selon la population mondiale, sont exprimés pour 100 000 personnes-années (PA). La population de chaque département a été fournie par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Ces taux ont été calculés pour l'ensemble des départements inclus et pour chaque année entre 2000 et 2009. En raison des faibles effectifs de cas par année, les taux présentés par département ont été calculés sur une période triennale 2007-2009.

⁽²⁾ Plan cancer 2014-2019 : http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/11521-plan-cancer-2014

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata® v12.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis). Le programme de régression *Join point* 3.5.4 (SEER Program du National Cancer Institute, États-Unis) a été utilisé pour calculer les tendances évolutives de ces taux d'incidence standardisés (test Bayesian information criterion).

Résultats

Modalités d'enregistrement et de codage des lésions précancéreuses

Tous les registres de Francim enregistrent les cancers invasifs du col selon les recommandations de l'ENCR⁸. La localisation « col de l'utérus » est codée C53 selon la 3^e édition de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3)⁹. En ce qui concerne l'enregistrement des lésions précancéreuses du col, les registres suivent les recommandations de Francim (CIN2-3, CIN3, CEIS et AIS) et ne prennent en compte ni les lésions de bas grade (CIN1), ni les CIN2. L'enregistrement d'une nouvelle lésion précancéreuse ou d'un cancer du col de l'utérus nécessitant une preuve histologique, aucun nouveau cas n'est enregistré sur le seul résultat de cytologie d'un FCU.

La principale difficulté rencontrée par les registres résulte de l'utilisation par les pathologistes de la dernière classification, qui classe les lésions en bas (CIN1) et haut grade (CIN2 et CIN3), avec parfois l'impossibilité de distinguer les CIN2 des CIN3¹⁰.

Lorsqu'il s'agissait d'une lésion de haut grade, et que l'information sur le grade de la CIN n'était pas explicitement présente dans le compte rendu anatomopathologique, l'enregistrement de ces lésions était hétérogène selon les registres. Pour harmoniser les pratiques, une nouvelle recommandation incite les registres à se référer à l'intégralité du compte rendu anatomopathologique et à la description de la hauteur d'épithélium envahi pour distinguer les CIN2 des CIN3. Dans le cadre de ce travail, les registres ont relu rétrospectivement les comptes rendus concluant à des « lésions de haut grade » sans précision du grade de la CIN et ont modifié le codage, quand cela était nécessaire, en tenant compte des recommandations. Les données d'incidence présentées correspondent donc à une définition des lésions précancéreuses comparable entre registres.

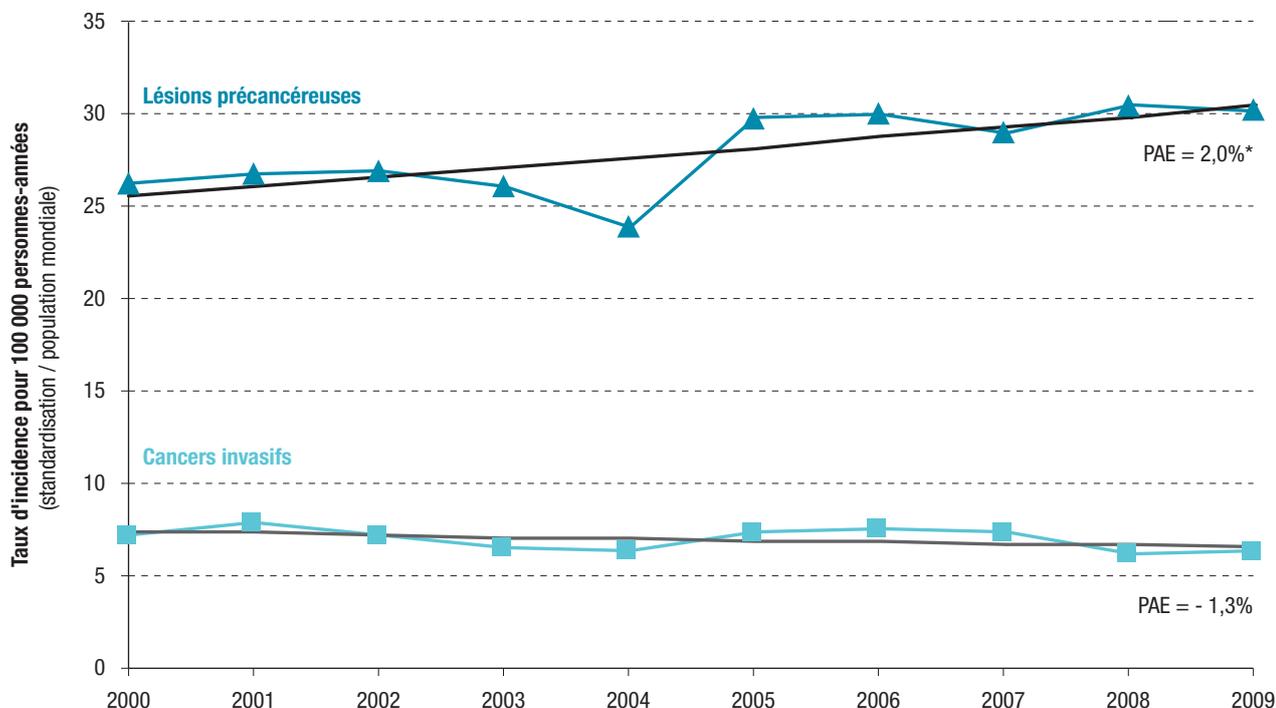
Les registres qui ont rencontré des difficultés pour accéder aux comptes rendus, considérant que leur exhaustivité n'était pas suffisante, n'ont pas transmis leurs données d'incidence des lésions précancéreuses pour ne pas impacter les résultats présentés ici. C'est pour cette raison que seules les données de 9 registres départementaux sont analysées.

Données d'incidence

Ainsi, 10 879 lésions précancéreuses (telles que définies précédemment, hors CIN1 et 2) et 3 562 cancers invasifs, diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009, ont été enregistrés dans les 9 départements étudiés. Le taux d'incidence des lésions précancéreuses du col est passé de

Figure 1

Évolution de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus, entre 2000 et 2009, dans les registres des cancers français^a



^a Départements : Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn.

* Évolution statistiquement significative.

PAE : pourcentage annuel d'évolution ; PA : personnes-années.

26,1/100 000 PA (IC95% : [24,5-27,7]) en 2000 à 30,1 (IC95% : [28,3-31,8]) en 2009 ; il a significativement augmenté de 2% en moyenne chaque année (IC95% : [0,5-3,5]). Le taux d'incidence des cancers invasifs était de 7,1/100 000 PA (IC95% : [6,3-7,8]) en 2000 et de 6,2 (IC95% : [5,5-6,9]) en 2009. À l'inverse des lésions précancéreuses, on observait une tendance à la baisse non significative du taux d'incidence de 1,3% par an (IC95% : [- 3,2-0,7]) (figure 1).

Sur la période 2007-2009, les taux d'incidence variaient selon les départements de 16,7 à 41,6/100 000 PA avec des IC95% respectifs de [13,2-20,2] et [37,2-46,1] pour les lésions précancéreuses et de 5,2 à 8,1/100 000 PA pour les cancers invasifs (IC95% : [4,3-6,1] et IC95% : [6,3-10,0]) (figure 2).

En 2009, les lésions précancéreuses représentaient les trois quarts de l'ensemble des lésions du col (précancéreuses et invasives). Le ratio (nombre de lésions précancéreuses/nombre de cancers invasifs) a augmenté au cours du temps, passant de 2,8 en 2000 à 3,4 en 2009.

En 2009, l'âge moyen au diagnostic était de 38,3 ans (écart-type (ET)=10,8) pour les lésions précancéreuses et de 56 ans (ET=16,8) pour les cancers invasifs. L'analyse sur l'ensemble de la période montrait une stabilité des moyennes d'âge au diagnostic. L'incidence des cancers invasifs augmentait à partir de 20 ans, avec un maximum à 45 ans (taux d'incidence de 17,7/100 000 PA). Pour les lésions précancéreuses, le pic d'incidence se situait à 30 ans (taux d'incidence de 102,2/100 000 PA) (figure 3).

Discussion

La mise sur le marché des vaccins anti-HPV a été à l'origine d'un regain d'intérêt pour le recueil et la qualité des données d'incidence des lésions précancéreuses

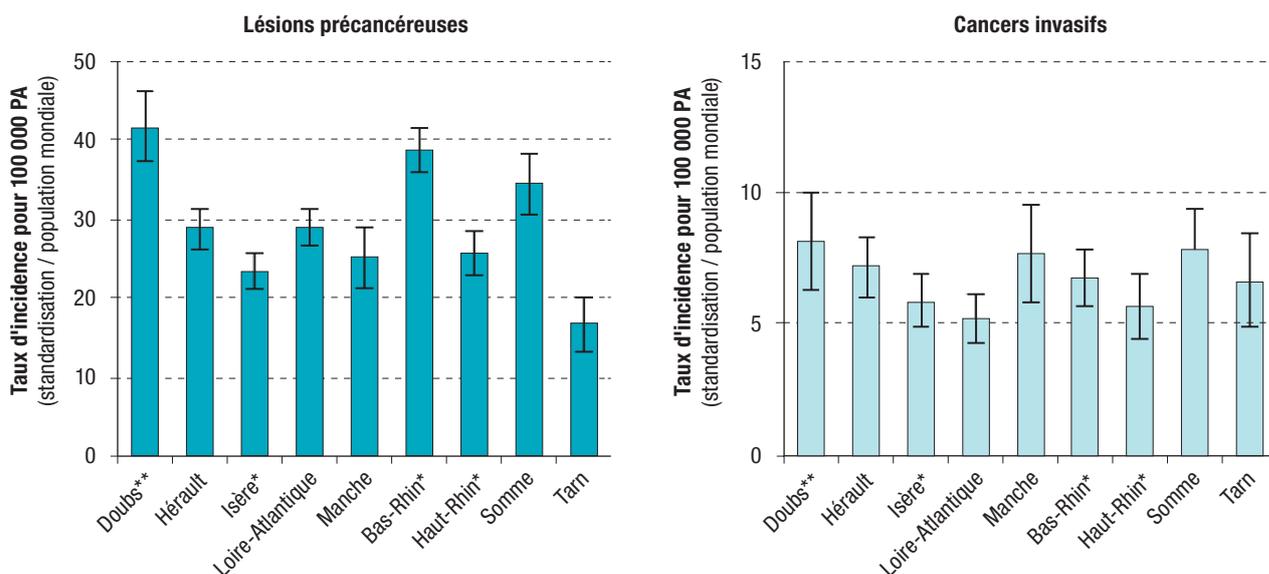
du col utérin. En effet, l'évaluation de l'efficacité de la vaccination anti-HPV repose sur le suivi de l'évolution de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus⁶. À ce jour, les données d'incidence, régulièrement publiées à partir de la base de données Francim, ne présentent que les cancers invasifs du col de l'utérus. Aucune donnée sur les lésions précancéreuses du col n'a jamais été publiée à partir de données populationnelles regroupant plusieurs registres en France.

Une réflexion sur l'harmonisation des règles d'enregistrement des lésions précancéreuses du col (définition des lésions précancéreuses enregistrées, règles d'enregistrement) a donc été menée au sein de Francim. L'analyse des pratiques d'enregistrement des lésions précancéreuses du col par les registres des cancers a permis de mettre en évidence certaines difficultés. Elles sont principalement liées à l'évolution au cours du temps et à la coexistence de plusieurs classifications cytologiques et histologiques, la dernière regroupant les CIN2 et les CIN3 en une seule classe « CIN de haut grade »¹⁰. En 2005, Francim recommandait l'enregistrement des lésions précancéreuses du col de l'utérus suivantes : les CIN2-3, les CIN3, les CIS et les AIS, à l'exclusion des CIN1 et des CIN2 (du fait du fort potentiel de régression spontanée de ces dernières). À l'occasion de ce travail et de la mise à jour des recommandations de Francim incitant à se référer à l'intégralité du compte rendu anatomopathologique et à la description de la hauteur d'épithélium envahi, les registres ont repris les comptes rendus et recodé rétrospectivement les cas concernés. Les données d'incidence présentées ici ont donc été corrigées et tiennent compte de ces recommandations.

Par ailleurs, les difficultés d'accès de certains registres aux comptes rendus anatomopathologiques peuvent

Figure 2

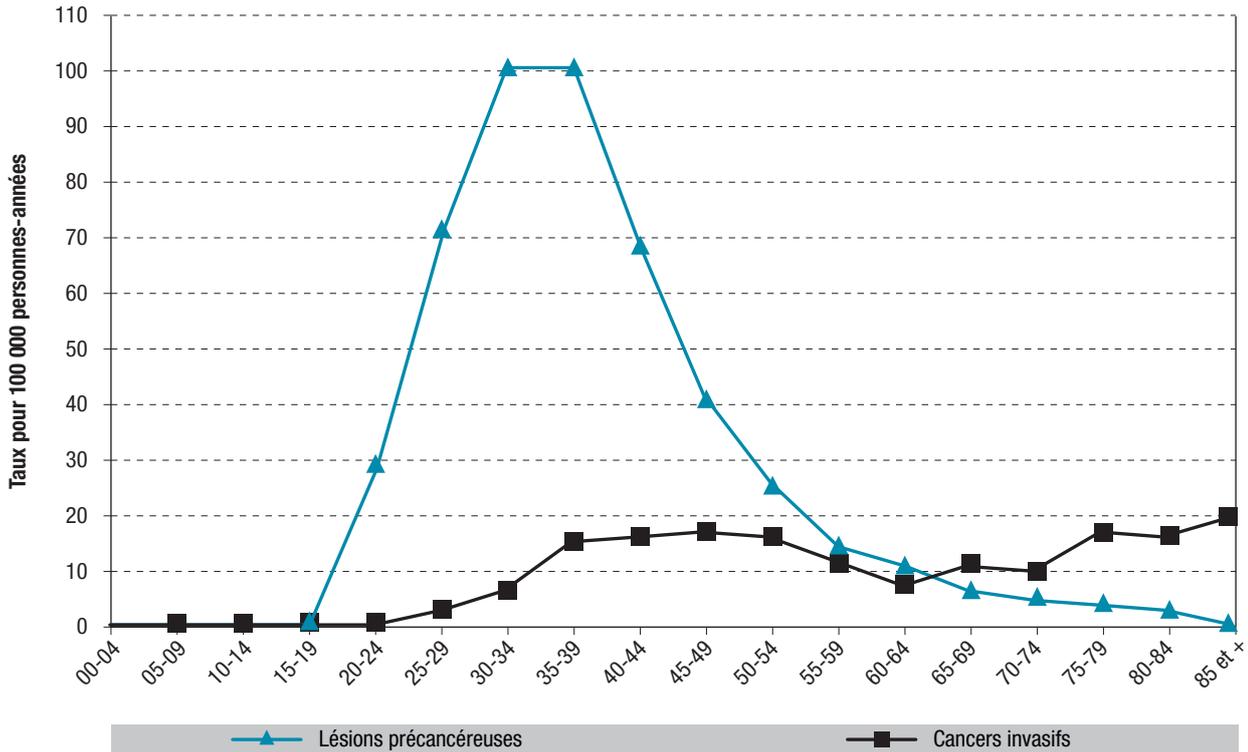
Taux d'incidence (IC95%) des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus dans 9 départements français, par registre des cancers (2007-2009)



* Dépistage organisé en cours ; ** Dépistage organisé entre 1993 et 2004. PA : personnes-années.

Figure 3

Taux d'incidence spécifique selon l'âge des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus, en 2009, dans les registres des cancers français^a



^a Départements : Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn.

affecter l'exhaustivité de l'enregistrement des lésions précancéreuses du col de l'utérus. En effet, ces lésions ne font parfois l'objet que d'une biopsie, sans séjour en établissement de soins, sans passage en réunion de concertation pluridisciplinaire, ni mise en ALD par l'Assurance maladie ; elles sont donc difficiles à repérer sans le signalement du pathologiste. Une coopération efficace entre pathologistes et registres des cancers devrait permettre d'atteindre une bonne exhaustivité pour ces lésions ; elle l'est déjà pour la plupart des registres. Pour les calculs des taux d'incidence présentés dans ce document, seules les données d'incidence des registres qui n'avaient pas rencontré de difficulté importante d'accès aux comptes rendus anatomopathologiques ont été utilisées.

En 2009, le taux d'incidence des lésions précancéreuses, observé sur la zone registre étudiée, était de 30,1 pour 100 000 PA et de 6,2 pour les cancers invasifs du col de l'utérus. Ce dernier chiffre peut être rapproché des estimations nationales du cancer du col de Francim, qui donnaient un taux d'incidence de 6,8 pour 100 000 PA en 2010¹¹. Les données internationales d'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus, issues de la dernière mise à jour de « *Cancer incidence in five continents* »⁽³⁾ portent sur la période 2003-2007. Les pays aux taux de cancers invasifs les plus proches des taux français sont les États-Unis (6,4 pour 100 000 PA), le Canada (6,1), la Suède (6,9) et le Royaume-Uni (6,8).

Les données françaises par département montrent une hétérogénéité géographique, même entre les départements bénéficiant d'un dépistage organisé. Les taux d'incidence 2006-2010 des cancers invasifs du col aux États-Unis présentés sur le site du *Surveillance Epidemiology End Results program*⁽⁴⁾ (SEER) montrent également des écarts importants entre États, comparables à ce qui est observé avec nos données. Les écarts entre départements pour l'incidence des lésions précancéreuses suivent la même tendance que celle observée pour les cancers invasifs. Les différents éléments pouvant influencer le niveau d'incidence sont, d'une part, l'existence d'un dépistage organisé et l'offre de soins apportée aux femmes ciblées par le dépistage (nombre de gynécologues-obstétriciens, de sages-femmes ou autres professionnels de santé pouvant réaliser des FCU) et, d'autre part, la prévalence de facteurs de risque tels que le tabac, la prise de pilule contraceptive, le comportement sexuel et la prévalence d'HPV.

Que ce soit en France ou dans d'autres pays, peu de données sont publiées sur l'incidence des lésions précancéreuses en population générale. Il s'agit souvent d'études sur des populations particulières (populations atteintes de certaines pathologies comme l'infection par le VIH ou autres maladies immunitaires)^{12,13}. La possibilité d'enregistrer des lésions sur diagnostic cytologique isolé, associée à la prise

⁽³⁾ http://ci5.iarc.fr/Ci5-X/PDF/BYSITE/S_C53.pdf

⁽⁴⁾ http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=5&pageSEL=sect_05_table.12.html

en compte des CIN2 (non recommandé par Francim), peut être un des facteurs conduisant à des différences de taux d'incidence observées entre pays.

L'augmentation de l'incidence des lésions précancéreuses et la diminution de celle des cancers invasifs sont très largement attribuées à l'efficacité du dépistage par frottis. Toutefois, le dépistage du cancer du col n'était pas, jusqu'à présent, organisé au niveau national. Seuls quatre départements bénéficiaient d'un DO sur la période analysée. Pour les autres départements, il s'agissait de pratiques individuelles. La poursuite de la baisse de l'incidence du cancer du col utérin ne peut s'envisager qu'avec des couvertures optimales et à long terme des populations ciblées par le FCU, et par une couverture vaccinale plus élevée. Avec la généralisation du dépistage à l'ensemble du territoire, les collaborations entre registres des cancers et structures de gestion du dépistage, qui existent depuis longtemps dans les départements où coexistaient un registre et un DO, permettront de fournir des indicateurs de suivi de l'efficacité de la stratégie de lutte contre le cancer du col. Les structures de gestion ont pour mission de recueillir l'ensemble des résultats cytologiques des FCU des femmes âgées de 25 à 65 ans ayant réalisé un FCU ainsi que les résultats des histologies réalisées suite à un dépistage positif. Les registres recueillent, quant à eux, les histologies positives de toutes les femmes quel que soit leur âge.

Conclusion

Dans le cadre de l'harmonisation de leurs pratiques, les registres des cancers du réseau Francim ont réalisé un état des lieux des modalités d'enregistrement et de codage des lésions précancéreuses du col utérin. Ce travail a permis d'identifier les difficultés rencontrées pour l'enregistrement de ces lésions, essentiellement liées à l'évolution au cours du temps et à la coexistence de plusieurs classifications cytologiques et histologiques. Il a abouti à la mise à jour par Francim des recommandations pour définir de façon plus précise les modalités d'enregistrement des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ces lésions ont été rétrospectivement recodées et les données d'incidence en population produites par Francim correspondent désormais à une entité lésionnelle qui sera comparable au fil du temps.

Les registres des cancers, en lien avec les laboratoires de pathologie, ont un rôle essentiel à jouer dans la surveillance épidémiologique des lésions précancéreuses, une étroite collaboration garantissant l'exhaustivité dans le recensement de ces lésions. Les échanges avec les structures de dépistage permettront également de produire les indicateurs nécessaires au suivi des actions de santé publique mises en place et d'en mesurer l'impact dans les années, voire les décennies à venir. ■

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des médecins, notamment les anatomopathologistes, les établissements de soins et les régimes d'assurance maladie participant au fonctionnement des registres des cancers français. Ils remercient également

toutes les institutions qui les soutiennent financièrement au niveau local et national.

Références

- [1] Woronoff AS, Trétarre B, Guizard AV, Arveux P. Col de l'utérus. In: Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013. p. 56-60. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619
- [2] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana-Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11316
- [3] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
- [4] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008;122(2):428-32.
- [5] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008;122(2):424-7.
- [6] Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004;23(5):569-78.
- [7] Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(8-9):72-6. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11380
- [8] Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM, Editors. Standards and guidelines for cancer registration in Europe: the ENCR recommendations. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003. 108 p.
- [9] Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, *et al.* International classification of diseases for oncology (ICD-O-3), third edition. Geneva: World Health Organization; 2000. 240 p.
- [10] Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990;75(1):131-3.
- [11] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L; the French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2012: Solid tumours. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 2014;62(2):95-106.
- [12] Araújo AC, Carvalho NO, Teixeira NC, Souza TT, Murta ED, Faria IM, *et al.* Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(3):211-6.
- [13] Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farahi JG, Selvaggi SM, *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004;31(9):1763-7.

Citer cet article

Woronoff AS, Trétarre B, Champenois V, Duport N, Bara S, Lapôte-Ledoux B. Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(13-14-15):234-40. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_4.html

DISTRIBUTION DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV) DANS DES FROTTIS EFFECTUÉS DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

// DISTRIBUTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES IN ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING IN FRANCE

Isabelle Heard^{1,2,3,4} (isabelle.heard@pasteur.fr), Laura Tondeur⁵, Laurence Arowas¹, Michael Falguières¹, Marie-Christine Demazoin¹

¹ Centre national de référence pour les papillomavirus, Institut Pasteur, Paris, France

² Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 6, UMR_S 1136, Paris, France

³ Inserm, UMR_S 1136, Paris, France

⁴ AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁵ Unité de recherche et d'expertise Épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

Soumis le 07.02.2014 // Date of submission: 02.07.2014

Résumé // Abstract

Introduction – La vaccination contre les papillomavirus humains bas risque (HPV-BR) de types 6 et 11, agents des condylomes acuminés, et contre les HPV haut risque (HPV-HR) de types 16 et 18, responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus, a été introduite en France en 2008. La connaissance des caractéristiques de l'infection par les HPV et de la distribution des génotypes dans des frottis cervicaux chez des femmes non vaccinées est un préalable nécessaire à l'évaluation de l'impact de la vaccination sur l'écologie virale et les lésions cervicales associées.

Matériel et méthode – Les prélèvements résiduels de 6 539 frottis ont été recueillis dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé mises en place dans quatre régions françaises. Les échantillons ont été stratifiés en fonction de l'âge des femmes et des résultats des frottis. Les prélèvements ont été analysés avec la trousse de génotypage PapilloCheck®, qui permet d'identifier 18 HPV-HR et 6 HPV-BR.

Résultats – La prévalence de l'infection standardisée selon l'âge par les HPV 16/18 (avec ou sans autres HPV oncogènes) était de 47,2% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [42,4-52,1]) dans les lésions de haut grade (HSIL), de 20,2% dans les lésions de bas grade (LSIL) (IC95%: [16,7-23,7]) et de 3,9% [2,8-5,1] dans les frottis normaux. Des HPV-HR étaient détectés dans 13,7% [11,7-15,6] des frottis normaux. Les HPV 16/18 étaient détectés dans 64% des lésions de haut grade (HSIL) chez des femmes âgées de moins de 30 ans. L'HPV 16 était détecté dans 54% (27/50) des cancers invasifs du col, incluant 5 adénocarcinomes.

Conclusion – L'HPV 16 était fréquemment retrouvé dans les HSIL et les cancers. La forte prévalence d'infection par les HPV 16/18 chez les femmes âgées de moins de 30 ans ayant des HSIL suggère que l'impact de la vaccination sera d'abord observé chez les femmes jeunes.

Introduction – Vaccination against low risk human papillomavirus (LR HPV) types 6 and 11, agents of genital warts, and against the high-risk HPV (HR HPV) types 16 and 18, responsible for 70% of cervical cancers, has been introduced in France in 2008. Knowledge of the characteristics of HPV infection and the distribution of genotypes in cervical smears among unvaccinated women is a prerequisite to assess the impact of the vaccination on viral ecology and cervical lesions.

Material and method – Residual specimens of 6,539 cervical smears were collected in four French regions participating in organised cervical cancer screening pilot programs. Samples were stratified according to age and cytological grades. They were tested for HPV DNA using the PapilloCheck® genotyping test that identifies 18 HR HPV types and 6 LR HPV types.

Results – The age-standardised prevalence rates of HPV 16 and/or 18 (with or without other oncogenic HPV types) was 47.2% (95% CI: 42.4-52.1) in high-grade lesions (HSIL), 20.2% in low-grade lesions (LSIL) (95% CI: 16.7-23.7), and 3.9% (95% CI: 2.8-5.1) in normal smears. Overall HR HPV was detected in 13.7% (95% CI: 11.7-15.6) of normal cytology. In women below 30 years of age, 64% of HSIL were associated with HPV 16 and/or 18. HPV 16 was detected in 54% (27/50) of invasive cervical cancers, including 5 adenocarcinomas.

Conclusion – HPV 16 was frequently found in HSIL and cancers. The high prevalence of infection with HPV 16 and/or 18 among women aged under 30 with HSIL suggests that the impact of vaccination will be primarily observed among young women.

Mots-clés : Papillomavirus humains, HPV, Cancer du col de l'utérus, Dépistage organisé, Distribution des génotypes de HPV

// **Keywords**: Human Papillomavirus, HPV, Cervical cancer, Organized screening, HPV types distribution

Introduction

L'infection par les papillomavirus humains (HPV) est fréquente chez les jeunes femmes. L'infection persistante par des HPV à haut risque oncogène (HPV-HR) peut conduire au cancer du col de l'utérus. À ce jour, plus de 150 génotypes de HPV ont été décrits et environ 40 d'entre eux infectent le tractus génital¹. Des études épidémiologiques ont montré que les HPV 16 et 18 étaient retrouvés dans 70% des cancers du col. Même si la prévalence de l'infection par HPV 16 est globalement semblable dans tous les pays, il existe cependant des variations dans les taux de prévalence des autres types de HPV².

Deux vaccins, Gardasil® (vaccin quadrivalent contre les HPV 6, 11, 16 et 18, développé par Merck, Whitehouse Station, NJ, États-Unis) et Cervarix® (vaccin bivalent contre les HPV 16 et 18, développé par GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique), ont été mis sur le marché pour la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus. En France, ces vaccins ont été recommandés de 2007 à 2012 pour les jeunes filles âgées de 14 ans, avec un rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur activité sexuelle et jusqu'à l'âge de 23 ans révolus. La nécessité de réviser l'âge de la vaccination est apparue récemment et la vaccination HPV est maintenant recommandée chez les jeunes filles entre 11 et 14 ans³. La surveillance de l'évolution de l'écologie des HPV dans le contexte de la mise en place de la vaccination a été l'un des motifs de création du Centre national de référence pour les papillomavirus (CNR HPV, Institut Pasteur) en 2008.

En France, le dépistage du cancer du col est un dépistage individuel sauf en Alsace, en Martinique et en Isère, où il est organisé depuis 2001. Il est recommandé de faire un frottis tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Des expérimentations de dépistage organisé ont été mises en place récemment dans plusieurs régions, en particulier en Auvergne, Centre-Pays de Loire, Île-de-France et dans le département du Vaucluse. Ces expérimentations ont constitué une opportunité pour obtenir des échantillons de frottis réalisés en milieu liquide sur lesquels effectuer un génotypage des HPV.

Au total, plus de 6 000 échantillons ont été collectés et analysés au CNR HPV. Les résultats présentés dans cet article décrivent la distribution des HPV-HR dans les frottis en fonction de leur grade cytologique et les taux de prévalence en fonction de l'âge des femmes. Ils serviront de base pour l'évaluation de l'impact de la vaccination sur l'écologie virale en France et pour la recherche de phénomènes de remplacement de la niche laissée vacante. En outre, ces résultats permettront d'estimer si des phénomènes de protection croisée contre d'autres génotypes non contenus dans les vaccins et d'immunité de groupe ont pris place depuis l'introduction de la vaccination.

Matériel et méthode

L'objectif était de recueillir et d'analyser avec la trousse de génotypage PapilloCheck® (Greiner Bio-One) les

HPV trouvés dans 3 000 frottis normaux, 3 000 frottis anormaux répartis en 1 000 lésions mineures (ASC-US), 1 000 lésions de bas grade (LSIL), 1 000 lésions précancéreuses (HSIL et ASCH) et dans 150 suspicions de cancer/cancers invasifs du col de l'utérus. Ces effectifs avaient été calculés en fonction des données de prévalence d'anomalies cytologiques disponibles à partir des données du dépistage organisé en Alsace (association EVE, Rapport d'activité 2009) et des données 2002 du Crisap Île-de-France (Centre de regroupement informatique et statistique en anatomie pathologique).

Le recueil des échantillons sous forme de fond de tube s'est effectué entre juillet 2009 et novembre 2012. Ces échantillons provenaient de 15 sites localisés dans des départements ou régions participant aux expérimentations de dépistage organisé en Alsace (n=2), Auvergne (n=4), Centre-Pays de Loire (n=3), Île-de-France (n=5) et Vaucluse (n=1). La sélection des sites a été réalisée par le CNR HPV en collaboration avec les structures de gestion des dépistages organisés de ces régions et l'Institut national du cancer (INCa). L'objectif était de sélectionner des laboratoires privés d'anatomopathologie et des structures hospitalières qui réalisaient des frottis en phase liquide dans un milieu ayant un marquage CE et compatible avec la trousse de génotypage des HPV utilisée au CNR HPV. Pour chaque région, l'organisation du recueil des prélèvements a reposé à la fois sur des structures privées de cabinets d'anatomopathologie (recueil de frottis normaux et anormaux) et des centres hospitaliers (services de gynécologie) et anticancéreux pour le recueil des lésions précancéreuses et cancéreuses. Les frottis normaux ont été collectés selon quatre classes d'âges des femmes : 25 à 29 ans, 30-39 ans ; 40-49 ans et plus de 50 ans. Le recueil des prélèvements anormaux s'est effectué en fonction de chaque type d'anomalies cytologiques, quel que soit l'âge des femmes.

Après réception et réalisation du frottis selon les pratiques propres à chaque site, certains échantillons réalisés en milieu liquide étaient anonymisés et envoyés au CNR HPV. Les résultats des frottis étaient classés, selon la classification de Bethesda 2001, en frottis normaux, ASC-US (atypies cellulaires de signification incertaine), LSIL (lésions intraépithéliales de bas grade), HSIL (lésions intraépithéliales de haut grade) et suspicion de cancer invasif⁴. La lecture des frottis était réalisée sans connaissance du résultat du test HPV.

Détection et génotypage des HPV

Les ADN viraux et cellulaires ont été extraits avec la trousse Nucleo Spin tissue® (Macherey Nagel). Le génotypage HPV a été réalisé au moyen de la trousse PapilloCheck® (Greiner Bio-One).

Analyse des données

Les HPV sont classés en fonction de leur rôle dans le développement du cancer du col en HPV à bas risque et à haut risque (HR). Les types d'HPV-HR ont été définis selon la classification de l'*International Agency Research on Cancer* (IARC), comme étant « potentiellement

carcinogènes pour les humains ». Il s'agit des HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68⁵.

Cinq groupes d'infection HPV ont été définis pour les analyses : (i) infection avec au moins un des 13 HPV-HR, indépendamment de la présence d'une infection avec des HPV à bas risque, (ii) infection avec HPV 16 et/ou HPV 18, indépendamment de la présence d'une infection avec un autre génotype, (iii) infection avec HPV 16 et/ou HPV 18 seul, (iv) infection avec des HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 et (v) infection multiple avec au moins un HPV-HR.

Les taux de prévalence d'infection HPV pour chaque type de résultat de frottis étaient calculés avec des intervalles de confiance à 95% (IC95%), avec une pondération basée sur la distribution de la population (Insee 2013). Les taux de prévalence pour les cinq groupes d'infection HPV en fonction de l'âge ont été calculés pour les femmes âgées de 25 à 65 ans avec des IC95%. Les différences de taux de prévalence par groupe d'âges et par région ont été évaluées en utilisant un test du Chi-2 de Pearson. Les données ont été analysées en utilisant la version 12.0 de Stata Software® (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis).

Aspects éthiques

Le projet a été soumis le 16 décembre 2009 au Pôle intégré de recherche clinique de l'Institut Pasteur, qui a émis un avis favorable à la réalisation de cette recherche.

Résultats

Un total de 6 539 échantillons a été reçu au CNR HPV. Parmi eux, 178 n'étaient pas utilisables pour pratiquer un génotypage des HPV car ils avaient été prélevés plus de quatre semaines avant leur arrivée au CNR.

Les résultats du génotypage n'ont pu être obtenus pour 172 prélèvements du fait d'un contrôle interne négatif (104 prélèvements) ou de la présence d'un inhibiteur de PCR (64 échantillons) (figure 1).

Les résultats des tests de génotypage ont finalement pu être analysés pour 6 189 prélèvements. Le tableau 1 présente la localisation géographique des participantes et la répartition des résultats cytologiques des frottis. L'âge médian des femmes était de 36,4 ans et 5 397 d'entre elles (86,7%) appartenaient à la classe d'âge 25-65 ans pour lesquelles le dépistage du cancer du col est recommandé en France. En revanche, 588 femmes étaient âgées de moins de 25 ans (9,5%) et 234 de plus de 65 ans (3,8%).

La prévalence standardisée sur l'âge de chaque groupe d'infection HPV en fonction des résultats des frottis est présentée dans le tableau 2. Les prévalences de l'infection par les HPV-HR standardisées sur l'âge, de l'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR et de l'infection par les HPV 16/18 seuls augmentaient avec le grade du frottis de 13,7% (IC95%: [11,7-15,6]), 3,9% [2,8-5,1] et 2,7% [1,7-3,6] respectivement dans les frottis normaux à 84,4% [80,2-88,6], 47,2% [42,4-52,1] et 27,2% [22,9-31,5] dans les HSIL. À l'inverse, l'infection avec des HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 et l'infection multiple n'augmentaient pas avec la sévérité du résultat des frottis. Elles étaient plus élevées dans les LSIL que dans les HSIL (48,7% et 37,1%, respectivement, pour l'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 ; 49,1% et 39,9%, respectivement, pour l'infection multiple).

La figure 2 présente les taux de prévalence d'infection par les HPV-HR, d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 et d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR en

Figure 1

Nombre de prélèvements reçus et testés

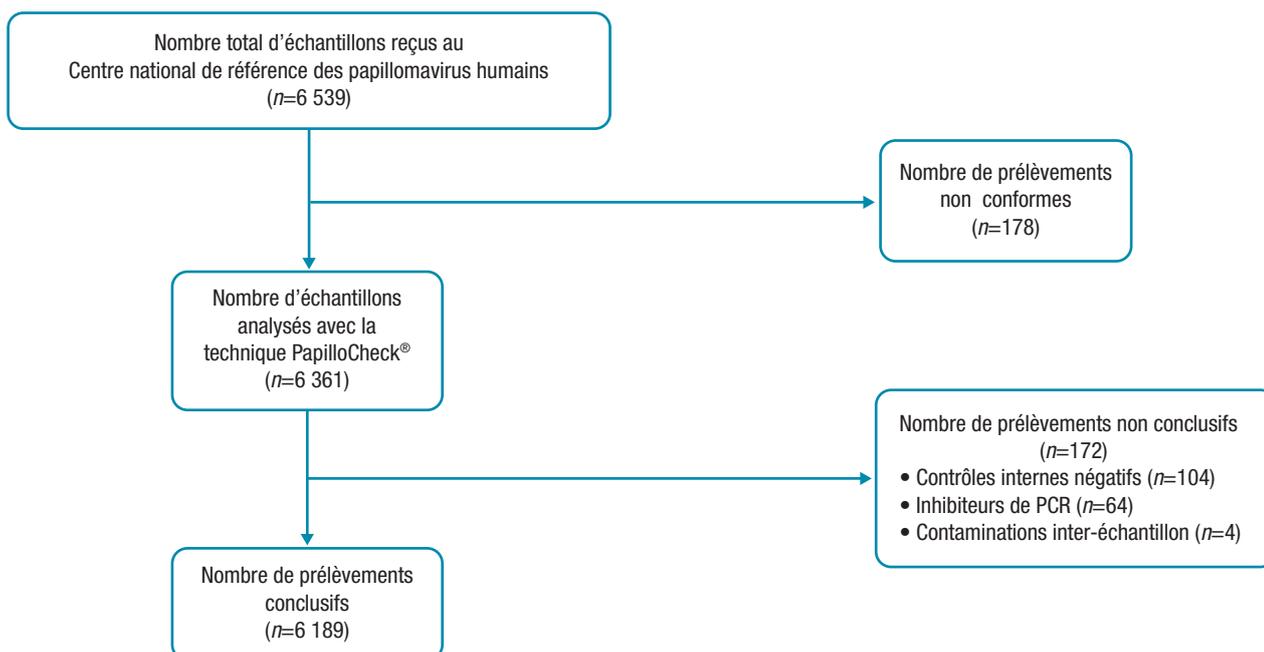


Tableau 1

Localisation géographique des participantes et résultats des frottis

	N = 6 189	Âge médian (1 ^{er} et 3 ^e interquartiles)
Région ou département		
Alsace	1 563	36,3 (28,3-45,9)
Auvergne	1 363	39 (29,3-48,8)
Centre-Pays de Loire	1 610	38,9 (30,3-49,9)
Île-de-France	1 535	35,8 (28,2-45,6)
Vaucluse	118	36,2 (25,9-43,6)
Résultat des frottis		
Normal	3 023	40,1 (30,3-51,1)
ASC-US	1 070	35,2 (26,9-44,1)
LSIL	1 179	32,1 (26,1-42,6)
HSIL	867	37,1 (30,6-45,7)
Cancer	50	48,2 (37,2-61,7)

ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade.

Tableau 2

Taux d'infection standardisé selon l'âge par résultat de frottis. Données nationales

Statut HPV	Cytologie								p
	Normale		ASC-US		LSIL		HSIL		
	n = 3 023		n = 1 070		n = 1 179		n = 867		
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	
HPV-HR	13,7	11,7-15,6	48,3	41,4-55,3	68,9	64,4-73,5	84,4	80,2-88,6	<0,001
HPV 16 et/ou 18, indépendamment d'autres types de HPV	3,9	2,8-5,1	19,2	12,9-25,5	20,2	16,7-23,7	47,2	42,4-52,1	<0,001
HPV 16 et/ou 18 seul	2,7	1,7-3,6	6,4	2,7-10,1	5,9	4,0-7,8	27,2	22,9-31,5	<0,001
HPV-HR autres que HPV 16 et/ou 18	9,7	8,0-11,4	29,1	23,2-35,1	48,7	43,9-53,5	37,1	32,0-42,2	<0,001
Infections multiples avec au moins un HPV-HR parmi les échantillons positifs	23,0	18,1-28,0	47,5	38,8-56,3	49,1	44,2-54,0	39,9	34,3-45,4	<0,001

HPV-HR : HPV haut risque ; ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade ; IC : intervalle de confiance.

fonction du grade du frottis, dans chaque classe d'âge. Quel que soit le grade du frottis, le taux de prévalence d'infection par les HPV-HR diminue avec l'âge. Dans les frottis ASC-US, la diminution la plus importante est observée après l'âge de 40 ans (57,2% chez les femmes de moins de 40 ans *versus* 38,1% chez les femmes plus âgées, $p < 0,001$). Pour les frottis normaux, les ASC-US et les LSIL, le taux d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 était toujours supérieur au taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR, quel que soit l'âge des femmes. En revanche, dans les HSIL, le taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR était supérieur au taux d'infection avec des génotypes HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 chez les femmes de moins de 50 ans, alors que c'était le contraire chez les femmes plus âgées. Dans les frottis normaux, les ASC-US et les LSIL, une légère augmentation, non significative, du taux d'infection par les HPV-HR était observée chez les femmes âgées de plus de 65 ans comparées aux femmes âgées de 50 à 64 ans.

Les taux de prévalence de chacun des HPV identifiés avec la trousse PapilloCheck® montrent que,

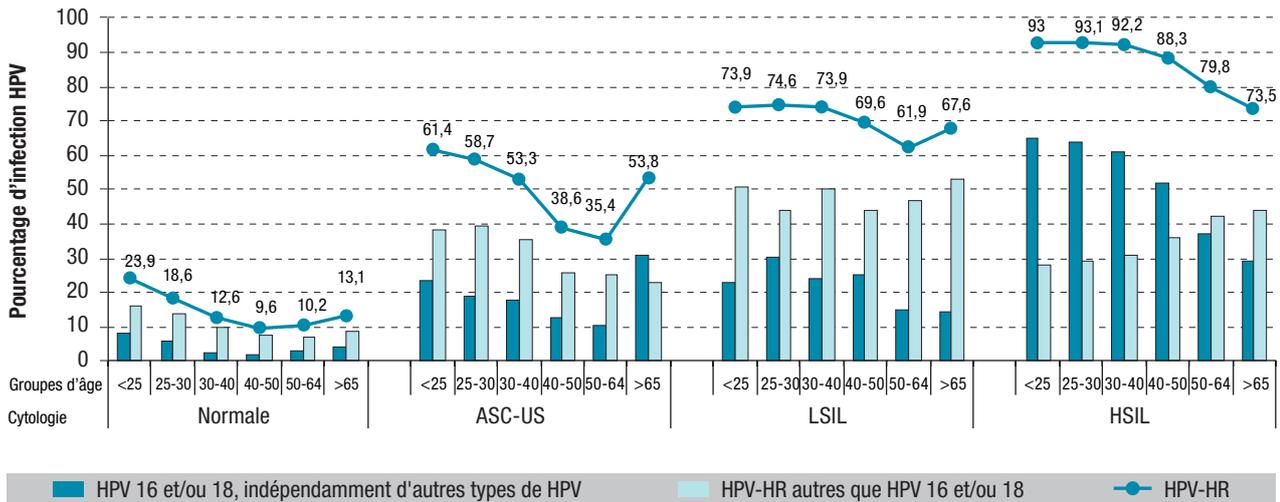
globalement, l'HPV 16 était détecté dans 15,2% de la population étudiée et était le génotype détecté le plus souvent quel que soit le résultat du frottis (tableau 3). L'HPV 18 était à la 12^e place (2,4%). Les HPV 16 et/ou 18 étaient détectés dans 3,5% des échantillons de frottis normaux, 17,1% des frottis ASC-US, 24,1% des frottis LSIL et 55,6% des frottis HSIL. Le deuxième génotype le plus fréquemment détecté était l'HPV 51 dans les frottis normaux, l'HPV 53 dans les frottis ASC-US et les frottis LSIL, et l'HPV 31 dans les frottis HSIL. Les HPV 6 et 11 étaient seulement détectés dans, respectivement, 1,9% et 0,4% des échantillons.

Cancers du col de l'utérus

Cinquante cas de diagnostic cytologique de cancer du col ont été analysés. L'âge moyen des femmes était de 50,4 ans. Aucun HPV n'a été détecté dans 1 des 5 adénocarcinomes et 3 des 45 carcinomes épidermoïdes. L'HPV 16 a été détecté dans 27 cas (54%) et était associé à d'autres génotypes dans 9 des 27 cas (dont HPV 53 dans 1 cas et HPV 66 dans 2 cas). Les HPV 53 et HPV 66 étaient détectés dans 6 cas chacun et étaient les 2^e génotypes les plus fréquemment détectés. L'HPV 18 n'a été détecté ni

Figure 2

Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge et résultat de frottis



ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade ; HPV-HR : HPV haut risque.

Tableau 3

Types de papillomavirus humains en fonction de la cytologie (n=6 139)

Type d'HPV	Cytologie								Total	
	Normale		ASC-US		LSIL		HSIL			
	N+	% (N+/total)	N+	% (N+/total)	N+	% (N+/total)	N+	% (N+/total)	N+	% (N+/total)
16	91	3	157	14,7	246	20,9	441	50,9	935	15,2
18	16	0,5	30	2,8	49	4,2	51	5,9	146	2,4
16/18	106	3,5	183	17,1	284	24,1	482	55,6	1055	17,2
31	37	1,2	86	8	133	11,3	106	12,2	362	5,9
33	14	0,5	22	2,1	34	2,9	58	6,7	128	2,1
35	7	0,2	18	1,7	31	2,6	25	2,9	81	1,3
39	40	1,3	66	6,2	97	8,2	46	5,3	249	4,1
45	21	0,7	33	3,1	34	2,9	39	4,5	127	2,1
51	86	2,8	83	7,8	188	15,9	83	9,6	440	7,2
52	34	1,1	68	6,4	89	7,6	66	7,6	257	4,2
53	50	1,6	98	9,2	200	16,9	51	5,9	399	6,5
56	61	2	83	7,8	191	16,2	56	6,5	391	6,4
58	18	0,6	53	4,9	66	5,6	51	5,9	188	3,1
59	19	0,6	38	3,6	67	5,7	23	2,6	147	2,4
66	37	1,2	54	5,1	179	15,2	39	4,5	309	5
68	32	1,1	45	4,2	78	6,6	40	4,6	195	3,2
70	16	0,5	25	2,3	34	2,9	28	3,2	103	1,7
73	9	0,3	29	2,7	42	3,6	14	1,6	94	1,5
82	8	0,3	24	2,2	42	3,6	25	2,9	99	1,6
6	11	0,4	39	3,6	49	4,2	15	1,7	114	1,9
11	1	0,03	10	0,9	7	0,6	6	0,7	24	0,4

Les types d'HPV ont été détectés avec la technique PapilloCheck®.

N+ : nombre d'échantillons positifs ; ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade.

dans les adénocarcinomes, ni dans les carcinomes épidermoïdes.

Caractéristiques de l'infection par les HPV dans les différentes régions

Dans chacune des quatre principales régions ayant participé à l'étude, les taux d'infection par les HPV-HR, d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans

autre HPV-HR et d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 variaient significativement en fonction du grade du frottis : les taux d'infection par les HPV-HR et les taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR augmentaient significativement avec la sévérité du frottis. Par contre, c'est dans les lésions de bas grade (LSIL) que les taux d'infection avec des génotypes

HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 et d'infection multiple étaient les plus élevés (données non présentées). La figure 3 présente les taux d'infection par les différents groupes d'HPV par grade de frottis dans les quatre régions. Le taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR était similaire pour les quatre régions dans les frottis normaux : il variait de 2,1 en Auvergne à 4,2% dans la région Centre-Pays de Loire (p=0,08). En revanche, dans ces frottis normaux, le taux d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 variait significativement de 7% en Auvergne à 13,5% en Île-de-France (p<0,0001). Des variations régionales significatives étaient observées pour les taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR dans les lésions de bas grade (ASC-US et LSIL). Dans les ASC-US, le taux d'infection variait de 8,5% dans la région Centre-Pays de Loire à 20,3% en Alsace (p=0,007). Dans les LSIL, il variait de 18% en Île-de-France à 31,2% en Alsace (p<0,0001). En revanche, dans les HSIL, aucune différence significative n'était observée entre les régions, ni pour les taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR, ni pour les infections avec des génotypes HR-HPV autres que HPV 16 et/ou HPV 18. Les échantillons provenant du Vaucluse (n=118) étaient en trop petit nombre pour permettre une étude spécifique.

Discussion

Ce travail constitue la première grande étude française de génotypage des HPV dans le cadre d'un programme organisé de dépistage du cancer du col utérin. Même si les femmes ne sont pas réparties sur l'ensemble du territoire, il s'agit cependant, pour 75% d'entre elles, de femmes pratiquant un frottis dans le contexte d'un dépistage organisé dans le cadre d'une initiation d'un tel programme, alors que les autres habitent dans une région (Alsace) où le dépistage est organisé depuis de nombreuses années.

Nous avons observé que 13,7% des frottis normaux étaient positifs pour la détection des HPV-HR. Des taux supérieurs à 10% ont également été observés dans les études réalisées au Royaume-Uni et en Belgique, en utilisant des méthodes reposant sur la PCR^{6,7}. Un taux de prévalence en Europe occidentale inférieur, de 8,4%, a été calculé par De Sanjosé et coll. dans une méta-analyse en utilisant les données de prévalence obtenues avec des tests de PCR et d'Hybrid Capture 2® (Qiagen)⁸. Une partie des différences observées entre les études pourrait être attribuable à l'utilisation de tests HPV ayant des sensibilités et des spécificités différentes⁹.

Nous avons observé des taux de prévalence d'infection par les HPV-HR dans les LSIL et les HSIL semblables à ceux rapportés dans d'autres études européennes et provenant de méta-analyses^{10,11}.

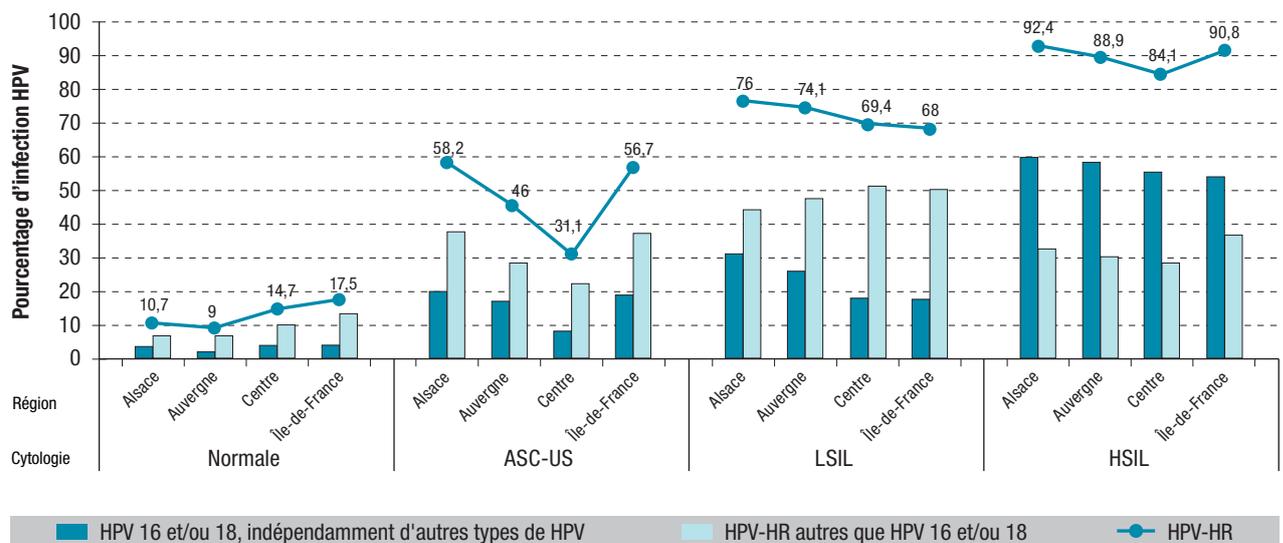
Les taux de prévalence d'infection par les HPV-HR dans les ASC-US dépendaient de l'âge. En France, les recommandations actuelles pour la prise en charge des ASC-US préconisent une coloscopie immédiate ou un 2^e frottis, quel que soit l'âge de la femme (Anaes 2002⁽¹⁾). La forte diminution de tests HPV-HR positifs observée dans les ASC-US après l'âge de 40 ans suggère que cet âge pourrait constituer un âge seuil pour le triage virologique des ASC-US. L'utilisation du test HPV pour le triage des ASC-US chez les femmes âgées de plus de 40 ans permettrait de restreindre la réalisation d'une coloscopie à un tiers d'entre elles, car seulement 38% des prélèvements sont HPV-HR positifs.

Dans l'ensemble, les quatre génotypes les plus fréquemment détectés chez les femmes sans

(1) <https://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004i-016/frottis-cervico-uterin---2002---recommandations-anaes.pdf>

Figure 3

Prévalence de l'infection HPV par région et par résultat de frottis



ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade ; HPV-HR : HPV haut risque.

anomalies cytologiques étaient les HPV 16 (3,0%), 51 (2,8%), 56 (2,0%) et 53 (1,6%), alors que dans les HSIL, les types les plus répandus étaient les HPV 16 (50,9%), 31 (12,2%), 51 (7,2%) et 33 (6,7%). La distribution était très différente dans une étude rétrospective réalisée en France avec l'HPV 16, détecté dans 62% des néoplasies cervicales intraépithéliales 2/3¹². Cette différence pourrait être expliquée par la variation géographique des populations dépistées. Un vaccin neuf-valent recombiné est actuellement en développement et contiendra les génotypes suivants: HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Un tel vaccin ne protège pas contre les types d'HPV 51, 56 et 53, respectivement 3^e, 6^e et 7^e génotypes les plus fréquemment détectés dans les HSIL dans notre pays¹³.

Cette étude met en évidence des variations régionales parfois importantes pour les différents regroupements d'HPV dans chaque catégorie de frottis. La variation importante du taux d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 dans les frottis normaux peut s'expliquer par la distribution d'âges différente entre les régions, avec une sur-représentation de la classe d'âge 25-29 ans en Île-de-France. Les différences observées pour les frottis ASC-US peuvent être en partie liées à la définition de cette classe de frottis, qui correspond aux difficultés de classement du cytologiste avec des variations d'interprétation bien connues¹⁴. Des variations significatives du taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR ont été observées dans les lésions de bas grade (LSIL), variant de 18% en Île-de-France à 31% en Alsace. En revanche, dans cette classe de frottis, les taux d'infection avec des génotypes HPV-HR autres que HPV 16 et/ou HPV 18 étaient stables, de 44% à 50%, quelle que soit la région. Ces différences pourraient être liées à des disparités de comportement sexuel des femmes faisant des frottis dans les différentes régions et/ou à des biais de recrutement des femmes au travers des structures dans lesquelles ces prélèvements ont été effectués. Enfin, dans les HSIL, une similitude de la répartition des taux d'infection pour chaque regroupement d'HPV a été observée dans les différentes régions, le taux d'infection par les HPV 16/18 avec ou sans autre HPV-HR étant presque 2 fois plus élevé que le taux d'infection avec des génotypes HR HPV autres que HPV 16 et/ou HPV 18. Si ces données étaient confirmées, elles rassureraient sur l'absence de disparité géographique de risque de cancer du col chez les femmes en France. Des différences similaires ont été observées en Italie, dans une étude régionale de la distribution de l'infection HPV¹⁵.

En conclusion, cette étude est la première à décrire en détail les taux de prévalence de chaque génotype d'HPV en France dans toutes les catégories de frottis, y compris dans les cols normaux. Ces résultats aideront à estimer la proportion de lésions potentiellement évitables avec les vaccins actuels et de deuxième génération. Ils contribueront également à l'évaluation de l'impact de la vaccination sur l'écologie virale. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier les collaborateurs de l'étude : G. Averous et J.-J. Baldauf (CHU Haute-pierre), Strasbourg ; M. Fender (Association EVE), Illkirch ; E. Schlund-Schoettel (Centre de pathologie), Schiltigheim ; C. Chevenet (laboratoire d'ACP), Aurillac ; P. Dechelotte (Hôpital Estaing), G. Fouilhoux (Centre Perrin), A. Gaillot (laboratoire d'ACP SIPATH), M.-A. Grondin (Structure de Gestion ABIDEC-ARDOC) et A.-G. Kaemmerlen (Polyclinique Hôtel-Dieu), Clermont-Ferrand ; A.-S. Banaszuk (Cap Santé 49) et J. Marchetta (CHU), Angers ; I. de Pinieux (Cabinet Léonard de Vinci), Chambray-lès-Tours ; K. Haguenoer (CCDC), H. Marret (CHU Bretonneau), A. Ruiz (IRSA), Tours ; C. Azoulay (ADOC 94), Joinville-le-Pont ; D. Badaro (laboratoire d'ACP) et R. Dachez (Laboratoire Biomnis), Paris ; C. Bergeron (Laboratoire Cerba), Saint-Ouen l'Aumône ; F. Bloget (Laboratoire d'ACP), Avon ; A. Nazac (CHU Bicêtre), Le Kremlin-Bicêtre ; H. Emptas (Laboratoire Histosud), Le Pontet ; C.-P. Gautier (ADCA 84), Avignon.

L'étude a été financée par l'Institut Pasteur, l'Institut national du cancer et l'Institut de veille sanitaire.

Références

- [1] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
- [2] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
- [3] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Paris: HCSP ; 2012. 7 p. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>.
- [4] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.
- [5] Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, *et al.* WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2.
- [6] Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevaccination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):321-30.
- [7] Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, Sargent A, de Silva N, Wilson G, *et al.* Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England. *Br J Cancer*. 2010;103(2):209-16.
- [8] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
- [9] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
- [10] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1157-64.
- [11] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive

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.

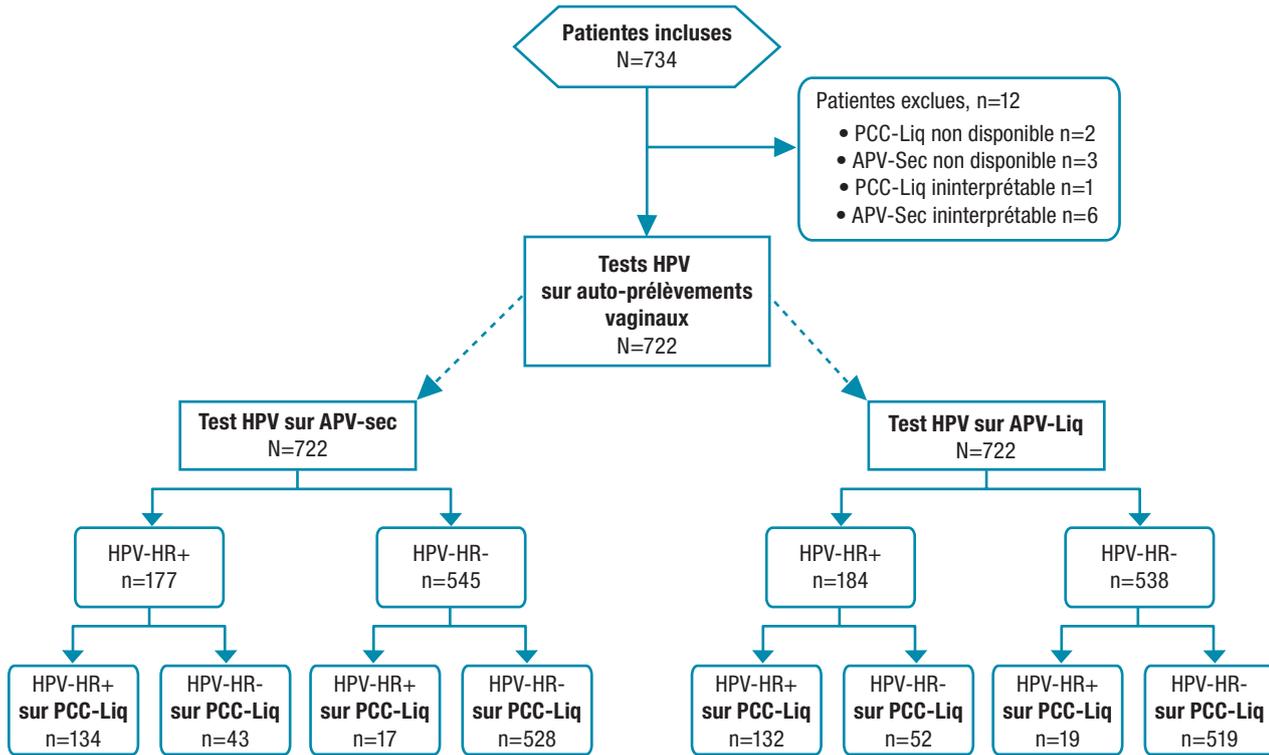
Au total, 79 femmes (10,9%) avaient un frottis anormal ; chez ces femmes, le résultat des tests HPV était HPV-HR+ sur 64,6% des PCC-Liq, 65,8% des APV-Sec et 67,1% des APV-Liq. Parmi 46 ASC-US (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée), 21 étaient HPV-HR+ sur le PCC-Liq, 21 étaient 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

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

This article presents an interim evaluation of START-HPV results, a pilot program for cervical precancerous and cancerous lesion screening. The objective of this programme is to evaluate the conditions for implementing HPV-based primary screening.

The eligible population consists of 32,444 women living in the Ardennes area (France), aged 31-65 years, who did not have any Pap-smear in the last 3 years, and who received an invitation for a smear to be analyzed by HPV testing.

After an initial invitation and recall, a provisional estimate of participation shows a rate of 6.2%. Samples were taken by general practitioners (50.6%), gynecologists (46.6%) or other healthcare professionals (2.8%). The rate of inadequate samples was 2.2%. Samples tested HPV positive in 6.4% of cases and the mean age of attendees was 51 years old. Among HPV positive women, triage cytology demonstrated to be abnormal in 43.3% of cases.

The second recall, including a proposition for self-sampling, is still ongoing and will end in 2014.

Despite an unachieved invitation phase, participation rate is rather low in this population, even with a significant implication of general practitioners. This probably reflects the difficulty to implement a new screening organization. Final results of the START-HPV pilot screening program will be available by the end of the year.

Mots-clés : HPV, Papillomavirus humains, Cancer du col de l'utérus, Dépistage primaire, France

// **Keywords:** HPV, Human papillomaviruses, Cervical cancer, Primary screening, France

Introduction

Une majorité des cas de cancers du col utérin sont diagnostiqués en France chez des femmes participant de façon irrégulière ou ne participant pas au dépistage de ce cancer. Ce dépistage individuel spontané repose en France sur l'examen cytologique du frottis cervico-utérin (FCU). La Haute Autorité de santé (HAS) recommande un test cytologique sur FCU tous les deux ans après deux résultats normaux à 1an d'intervalle, de 25 à 65 ans¹. La sensibilité de l'examen cytologique est connue comme imparfaite. La répétition de l'examen tous les trois ans permet de compenser partiellement ce défaut de sensibilité, compte tenu de l'évolution lente des lésions précancéreuses du col. Cependant, les études des données de remboursement montrent que l'intervalle moyen entre deux examens est plus souvent inférieur à deux ans. Les femmes n'ayant pas fait de dépistage depuis plus de trois ans peuvent donc être considérées comme peu ou pas dépistées et présentent un risque augmenté de développer une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col utérin.

Le développement du cancer du col utérin est lié à une infection persistante à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR). L'ADN de ces virus peut être facilement recherché à partir d'un prélèvement cervico-utérin (PCU) par une procédure appelée « test HPV ». Des études randomisées internationales ont montré la meilleure sensibilité du test HPV par rapport au test cytologique pour le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col utérin². De plus, le test HPV peut être réalisé sur des auto-prélèvements avec une sensibilité comparable à celle obtenue sur des PCU, ce qui constitue une option particulièrement intéressante pour améliorer la participation au dépistage³.

Le programme pilote START-HPV (*Sud of Primary Screening in the Ardennes Département by Setting for HPV Infection*) a été initié en réponse à un appel à projets de l'Institut national du cancer (INCa)⁴. Il s'appuie sur une collaboration entre la SAC 08

(Société ardennaise de cancérologie), structure de gestion du dépistage organisés des Ardennes, et le CHU de Reims. Cette expérimentation s'adresse à une population de femmes peu ou pas dépistées, résidant dans un département présentant une situation sociodémographique relativement défavorable. L'objectif principal de l'expérimentation START-HPV est de tester dans cette population les conditions pratiques de mise en place d'un dépistage primaire organisé par test HPV, avec triage cytologique en cas de résultat HPV positif. Seuls les résultats correspondant aux phases d'invitation initiale et de relance 1 sont présentés ici, la phase de relance 2 étant toujours en cours. Compte tenu du caractère provisoire des données présentées, une place importante de cet article est consacrée à la méthodologie de l'étude.

Matériel et méthode

Population-cible

La population-cible comprend 42 686 personnes et correspond à la cohorte des femmes âgées de 31 à 65 ans, résidant dans les Ardennes, bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie, n'ayant pas bénéficié d'un remboursement de FCU dans les trois dernières années, sans antécédent de cancer du col utérin, sans antécédent d'hystérectomie totale, sans suivi en cours pour lésion cervicale et ayant donné leur consentement signé pour participer à l'étude. L'existence d'un FCU de moins de 3 ans est repérée par croisement entre les fichiers de remboursement de l'Assurance maladie, les fichiers transmis par les anatomopathologistes de la région Champagne-Ardenne et les données d'un questionnaire d'éligibilité à compléter avant participation. Les critères d'exclusion médicale sont vérifiés via le questionnaire d'éligibilité. La gestion du fichier de population est assurée par la SAC 08. Cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) et d'un avis favorable du Comité

de protection des personnes (dossier 2011-A01069-32, décision du 25/11/2011).

Modalités d'invitation et de relance

La population-cible reçoit un courrier d'invitation contenant une lettre d'invitation et d'information (à conserver), un formulaire de participation personnalisé (à compléter et joindre au prélèvement) et une enveloppe T (pour retour du formulaire en cas d'exclusion). Les différentes phases de recrutement sont présentées dans la figure 1. L'invitation initiale et la relance 1 proposent un dépistage par test HPV sur PCU, prélevé par un professionnel de santé (médecin généraliste, gynécologue, sage-femme, biologiste). La relance 2 prévoit une randomisation entre un test HPV sur PCU et un test HPV sur auto-prélèvement. Les invitations initiales ont été envoyées entre mai 2012 et janvier 2013, la relance 1 entre février et septembre 2013, la relance 2 entre juin 2013 et janvier 2014. Les relances 1 et 2 sont effectuées par secteur géographique (Vouziers, Rethel, Sedan, Charleville-Mézières, Givet, Signy-le-Petit).

Dispositifs de prélèvement

Les PCU destinés à une analyse par test HPV sont réalisés avec le dispositif *DNA Pap Cervical Sampler*® (Qiagen). Ce dispositif ne permet pas la réalisation d'un examen cytologique. Les FCU destinés à un examen cytologique de triage sont réalisés lors d'une 2^e convocation avec tout dispositif validé pour

la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide. Les auto-prélèvements sont réalisés avec le dispositif *Delphi-Screener*® (Delphi Bioscience), qui permet le recueil de cellules cervicales par lavage vaginal.

Test HPV de dépistage

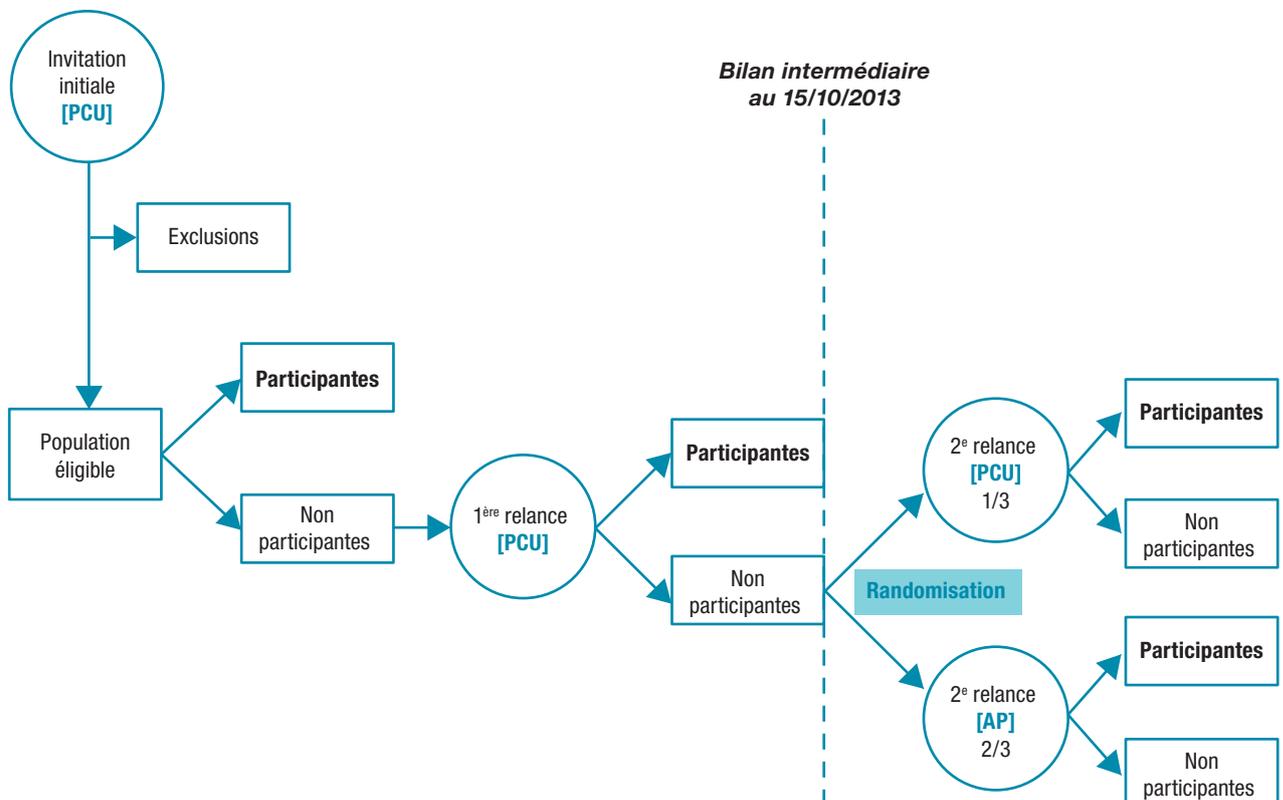
Les PCU *DNA Pap* sont adressés par voie postale au CHU de Reims pour analyse centralisée par la technique *Hybrid Capture 2 HPV Testing*® (Qiagen). Cette technique de référence permet de détecter les 13 HPV-HR les plus fréquents. Les prélèvements sont congelés dès réception. Après une étape de dénaturation à la soude, les prélèvements sont analysés avec l'automate *Rapid Capture System*®, (Qiagen) selon les recommandations du fabricant. Le seuil de positivité est de 1 RLU/PC (*Relative Light Units / Positive Calibrator*). Les résultats sont validés puis transmis à la SAC 08 *via* un module Web développé spécifiquement pour l'expérimentation, qui permet d'importer les résultats dans le logiciel *Neoscope*® (Epiconcept). Un courrier de résultat est adressé sous 15 jours au médecin référent et à la patiente.

Modalités de suivi et de prise en charge

En cas de test de dépistage HPV négatif, il est recommandé aux femmes de réaliser leur prochain test de dépistage dans 5 ans. En cas de test de dépistage HPV positif, les femmes sont invitées à effectuer un nouveau frottis dit de « triage », qui sera analysé par examen cytologique. Si la cytologie de triage retrouve

Figure 1

Dispositif d'invitation et de relance et modalités de prélèvements pour la réalisation des tests HPV de dépistage. Programme START-HPV, Ardennes (France), 2012-2013



PCU : prélèvement cervico-utérin ; AP : auto-prélèvement.

des anomalies, un examen par coloscopie-biopsie est réalisé. Si la cytologie de triage ne retrouve aucune anomalie, un prélèvement cervico-utérin de contrôle à 1 an est recommandé, pour analyse par examen cytologique et test HPV. Si les deux examens de contrôle à 1 an sont négatifs, les femmes sont invitées à faire leur prochain test de dépistage dans 5 ans. Si l'un des examens est positif, les femmes sont adressées pour coloscopie-biopsie. Ces modalités, basées sur

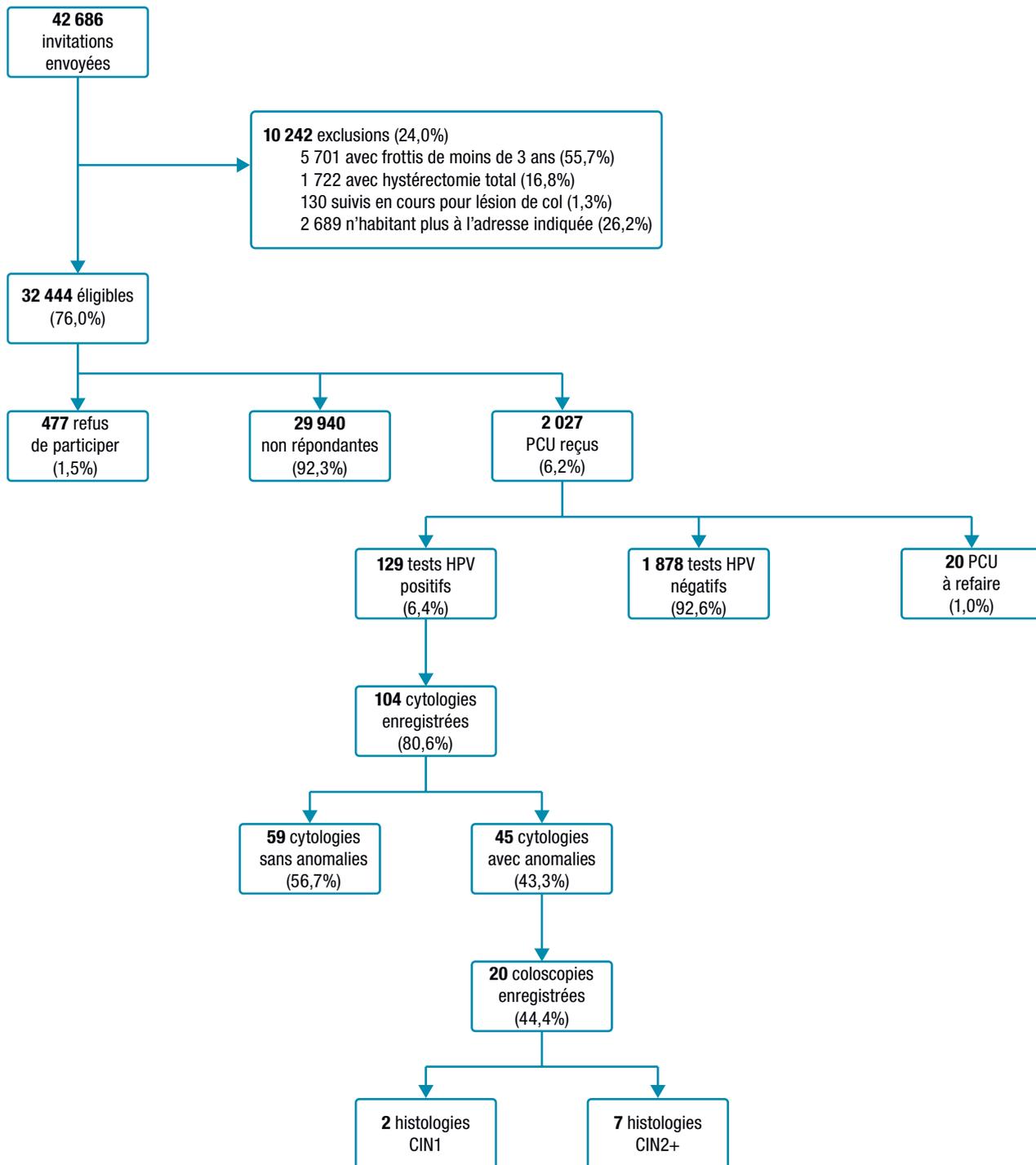
les nombreuses publications internationales disponibles^{5,6}, ont été validées par l'INCa et par le Comité de protection des personnes.

Résultats

Les différentes étapes de sélection de la population-cible sont présentées dans la figure 2. Parmi les 10 242 exclusions, 73,8% correspondent à

Figure 2

Diagramme des inclusions-exclusions et résultats des tests HPV de dépistage et des tests cytologiques de triage. Programme START-HPV, Ardennes (France), 2012-2013 (bilan provisoire au 15 octobre 2013 prenant en compte les phases d'invitation initiale et de relance 1)



PCU : prélèvement cervico-utérin ; CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale.

des exclusions d'ordre médical et 26,2% à une adresse non valide. Parmi les 32 444 femmes constituant la population éligible, le taux de refus de participer s'établit à 1,5%, le taux de non-répondantes à 92,3% et le taux de participation provisoire à 6,2% à l'issue des phases d'invitation initiale et de relance 1.

Parmi les 2 027 PCU adressés pour test HPV, 50,6% ont été réalisés par des médecins généralistes, 46,6% par des gynécologues et 2,8% par d'autres professionnels de santé (sages-femmes, biologistes). Dans 2,2% des cas, les PCU étaient à répéter en raison d'une non-conformité ne permettant pas la réalisation fiable du test HPV (fuite, etc.). À ce jour, 55% de ces non-conformités ont été résolues par l'envoi d'un second PCU.

L'âge moyen des participantes est de 51,0 ans (+/- 10,5 ans). Le profil des 2 027 femmes ayant participé au programme START-HPV est détaillé dans la figure 3. Globalement, la participation augmente avec l'âge, avec un taux de participation qui triple quasiment entre le groupe des 31-35 ans (3,5%) et le groupe des 61-65 ans (8,9%). Selon le secteur géographique de résidence, le professionnel de santé majoritairement consulté pour la réalisation du PCU de dépistage est soit le gynécologue, soit le médecin généraliste (secteurs plus ruraux).

Parmi les 2 027 tests HPV réalisés, 129 sont revenus positifs (6,4%). Le résultat de la cytologie de triage a été enregistré pour 80,6% des femmes testées HPV positives, le recueil étant toujours en cours. Parmi les 104 résultats disponibles, 43,3% des cytologies présentaient des anomalies cellulaires : 11 ASC-US,

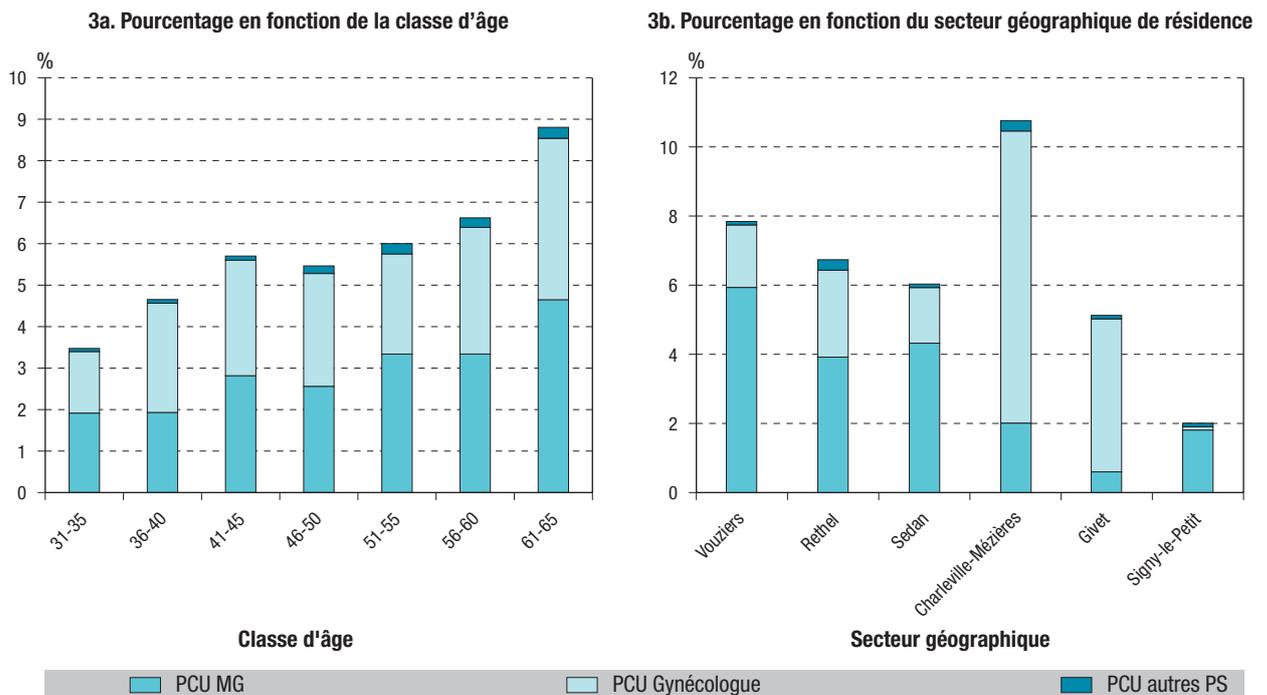
25 LSIL, 9 HSIL (ASC-US : *atypical squamous cells of undetermined significance* ; LSIL : *low-grade squamous intraepithelial lesion* ; HSIL : *high-grade squamous intraepithelial lesion*). Sur les 20 examens coloscopiques enregistrés, 6 lésions de haut grade et 1 cancer épidermoïde ont été confirmés histologiquement (recueil des données de suivi non exhaustif).

Discussion – conclusion

Même si le dispositif de recrutement de l'expérimentation START-HPV n'est pas finalisé (relance 2 non prise en compte), le taux de participation provisoire de 6,2% semble particulièrement faible. En effet, dans une étude française récente s'adressant à une population peu ou pas dépistée en situation de précarité, un taux de participation de 17,8% était enregistré à l'issue de l'invitation initiale⁷. Cette faible participation peut s'expliquer par la difficulté à mettre en place un nouveau circuit de dépistage : implication des médecins généralistes (alors que plus de 90% des FCU sont actuellement réalisés par les gynécologues), nouveau dispositif de prélèvement, nouveaux interlocuteurs, nouveau test de dépistage, nouvelles habitudes à mettre en place pour les professionnels de santé et pour la population-cible. Cependant, l'un des points positifs est la mobilisation importante des médecins généralistes, qui ont réalisé plus de la moitié des PCU (50,6%). Il faudra attendre plusieurs mois après la fin de la relance 2 pour évaluer le gain de participation lié à l'utilisation de l'auto-prélèvement. Il est cependant déjà clair que la proposition d'auto-prélèvement apporte un gain significatif de participation,

Figure 3

Profil de la population ayant participé au dépistage entre juin 2012 et octobre 2013 à l'issue des procédures d'invitation initiale et de relance 1, en fonction du professionnel de santé ayant réalisé le PCU. Programme START-HPV, Ardennes (France), 2012-2013



PCU : prélèvement cervico-utérin ; MG : médecins généralistes ; PS : professionnels de santé.

notamment dans les tranches d'âges les plus jeunes. Par ailleurs, des actions sont menées pour améliorer le taux de participation (nouvelles actions de communication auprès de la population et des professionnels de santé, implication des centres sociaux, enquête pour identifier les freins, etc.).

La prévalence HPV-HR globale est relativement faible (6,4%) lorsqu'on la compare avec des chiffres publiés précédemment (12,2% chez les plus de 30 ans)⁸. Cela est vraisemblablement lié à une différence dans la répartition des âges entre ces deux populations, la population START-HPV étant plus âgée (51 ans *versus* 34 ans dans Clavel *et al.*). Pour rappel, le pic de prévalence HPV est observé aux environs de 20-25 ans, puis diminue progressivement avec l'âge. Enfin, même si le recueil des données est encore incomplet, le pourcentage d'anomalies cytologiques retrouvées parmi les femmes avec un test HPV de dépistage positif semble particulièrement important (43,3%). Il est encore trop tôt pour dire si ces anomalies cytologiques correspondent réellement à un nombre important de lésions de haut grade prouvées sur le plan histologique. Une attention particulière est donnée au suivi de ces femmes HPV positives pour les inciter à effectuer les procédures de prise en charge prévues et éviter les pertes de vue. Les résultats finaux de participation à l'expérimentation START-HPV devraient être disponibles d'ici la fin 2014. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les médecins généralistes, gynécologues, sages-femmes, biologistes, pharmaciens, répartiteurs et anatomopathologistes (Dr. Éric Arav, Dr Rémi Picot, Dr. Thérèse Mallais, Pr. Philippe Birembaut) ainsi que le personnel de la Société ardennaise de cancérologie (SAC 08) et du Laboratoire Pol Bouin (CHU de Reims), pour leur implication dans cette expérimentation ; l'INCa, la Région Champagne-Ardenne et le CHU de Reims pour leur soutien financier.

Références

[1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Conduite à tenir devant une patiente présentant un

frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;31(11):974-85.

[2] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F88-99.

[3] Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, *et al.* High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2013;132(10):2223-36.

[4] Institut national du cancer. Appel à projets 2010 : Dépistage primaire par la recherche d'HPV oncogène. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010. 11 p. http://www.e-cancer.fr/en/calls-for-proposals/sante-publique-et-soins/archives/cat_view/2025-e-cancer-appel-a-projets/2962-soins/2966-archives/2651-recherche-dhpv-oncogene-2010

[5] Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, *et al.* Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004;90(9):1803-8.

[6] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A *et al.*; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: Joint European Cohort Study. *BMJ.* 2008;337:a1754.

[7] Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, *et al.* HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening non attenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer.* 2013;133(11):2681-7.

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

Citer cet article

Dalstein V, Charlier B, Botokey J, Mereb E, Fabre D, Graesslin O, *et al.* 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. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(13-14-15):254-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_7.html