

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Chloé JACQUOT

TITRE

**Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus et
impact de l'auto-prélèvement vaginal HPV chez des
femmes initialement non à jour en Centre-Val de Loire**

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2025 date devant un jury
composé de :

Président du Jury :

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de
Médecine-Tours

Membres du Jury :

Docteur Laurence PHILIPPE, Médecine Générale, MCA, Faculté de
Médecine-Tours

Docteur Ingrid DE JESUS CREMERS, Médecine Générale-Tours

Directeurs de thèse :

Docteur Somany SENGCHANH, Médecine Générale, CRCDC-CVL-Tours

Docteur Ken HAGUENOER, Médecin de Santé Publique, PH, CHU-Tours

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie
Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue
Pr Hélène BLASCO, Recherche
Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Émile ARON (†) – 1962-1966 Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962 Pr Georges
DESBUQUOIS (†) - 1966-1972 Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004 Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014 Pr Patrice
DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C.
BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C.
BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J.
CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS

– C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation

EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d’urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d’urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d’urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d’urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie

PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Éphrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Benedicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyes	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL MathildeCancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR DianeBiophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-MarieAnatomie et cytologie pathologiques
GARGOT ThomasPédopsychiatrie
GOUILLEUX ValérieImmunologie
HOARAU Cyrille.....Immunologie
KERVERREC Thibault.....Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ SophieDermatologie
LEJEUNE JulienHématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....Médecine d'urgence
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET NoémieHématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire

STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....Anatomie et cytologie pathologiques
 STEFIC Karl.....Bactériologie
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 VAYNE Caroline.....Hématologie, transfusion
 VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
 BLANC RomualdOrthophonie
 EL AKIKI Carole.....Orthophonie
 NICOGLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
 PATIENT RomualdBiologie cellulaire
 RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL AlainMédecine Générale
 BARBEAU LudivineMédecine Générale
 CHAMANT Christelle.....Médecine Générale
 ETTORI Isabelle.....Médecine Générale
 MOLINA ValérieMédecine Générale
 PAUTRAT MaximeMédecine Générale
 PHILIPPE Laurence.....Médecine Générale
 RUIZ ChristopheMédecine Générale
 SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRAE

BECKER Jérôme.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 BOUTIN Hervé.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 BRIARD Benoit.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 CHALON Sylvie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 GILOT PhilippeChargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
 GOMOT MarieChargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
 GUEGUINOU MaximeChargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
 HAASE Georg.....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
 HENRI SandrineDirectrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 LABOUTE Thibaut.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 LATINUS MarianneChargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 LAUMONNIER Frédéric.....Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
 LE MERRER JulieDirectrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
 MAMMANO FabrizioDirecteur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
 PAGET Christophe.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 RAOUL William.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
 SECHER Thomas.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

SUREAU CamilleDirectrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI ArnaudChargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR NathalieOrthophoniste

CORBINEAU MathildeOrthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT MelaineOrthophoniste

SIZARET EvaOrthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à
leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je
suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Henri MARRET,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de m'avoir donné l'envie de pratiquer la gynécologie dans ma pratique future.

A Madame le Docteur Laurence PHILIPPE,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accompagnée en tant que tutrice durant mes 3 ans d'internat.

A Madame le Docteur Ingrid DE JÉSUS,

Merci d'avoir été dans mon jury et merci pour ces 6 mois de stage passés à tes côtés où tu m'as transmis avec bienveillance le bagage d'un bon médecin généraliste.

A Madame le Docteur Somany SENGCHANH et le Docteur Ken HAGUENOER,

Un grand merci à vous deux d'avoir accepté sans hésiter de diriger avec moi ce travail et de m'avoir fait confiance dès le premier jour où je vous ai contactés. Merci de votre disponibilité dans la réalisation de cette thèse. Je suis sincèrement reconnaissante.

Aux médecins et personnes qui ont participé à ma formation :

A Julie BOYARD,

Merci de m'avoir guidée et aidée dans ce projet et d'avoir apporté à chaque fois la réponse à mes questions.

A Laurene MANSY,

Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir aidée avec tous ces tableaux et calculs de statistiques et pour m'avoir fait découvrir le domaine de la Santé Publique.

Merci au Docteur Romain HUMBERT,

Pour ton enseignement de la médecine du sport et pour ta confiance en moi durant les 6 mois de stage à St Nicolas de Bourgueil ainsi que pour ton hospitalité durant les repas du midi.

Merci aussi à Annie, son assistante médicale.

Merci au Docteur Benjamin LECOMTE,

Pour ta disponibilité et pour m'avoir fait découvrir le monde de l'échographie en Médecine générale ainsi que pour tes débriefings autour d'un petit coca.

Merci au Docteur BLIN, BORDEAUX et TRABUT,

Pour m'avoir fait découvrir l'univers de la Médecine Générale en Niveau 1. Merci à Aurélie de m'avoir donné l'envie de faire le DU de Gynécologie. Merci à Samuel de m'avoir fait connaître l'existence de l'auto-prélèvement HPV (tu ne t'en souviens peut être pas, mais c'est toi qui m'en as parlé le premier, lors d'un lavage auto de la Laguna). Merci à François pour m'avoir permis de réaliser des journées en autonomie en fin de stage.

Merci aux autres praticiens, à Fabienne et aux secrétaires de la MSP de St Georges sur Cher pour votre accueil.

Merci aux Urgentistes de Trousseau,
Pour m'avoir guidée dans mes premiers pas et premières gardes en tant qu'interne.

Merci aux Médecins de gynécologie à Chinon,
Pour ce stage vraiment formateur pour ma pratique future de la gynécologie en médecine générale.

Merci aux Médecins du CSG (court séjour gériatrique) d'Orléans,
Pour votre bienveillance et votre disponibilité durant ce stage. Vous êtes l'un de mes meilleurs stages de mon internat. Merci à toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires pour votre bonne humeur.

Merci aux Médecins de l'USP de Clocheville,
Pour ces 3 mois de stage en Pédiatrie qui m'ont permis d'acquérir les bases de cette spécialité pour la suite.

Merci aux Médecins de Gériatrie de Chinon,
Pour m'avoir confirmé que la gériatrie était une spécialité vraiment enrichissante et permis d'acquérir encore davantage de connaissances.

Merci aux Médecins de la MSP d'Amboise,
Pour votre accueil et la bonne humeur de votre Maison de Santé qui m'a permis de réaliser mes premiers remplacements avec sérénité.

A mes Co-internes :

Merci à mon équipe de co-internes de Trousseau avec qui nous avons réalisé pour la plupart nos débuts dans la région et nos débuts en tant qu'internes. Merci à Emma, pour sa bonne humeur. Merci à Lucie, pour ses danses endiablées. Merci à Marie, pour son humour et ses petits weekends de qualité (#Cap Ferret). Merci à Jeanne pour sa générosité et sa bienveillance. Merci à Lisa, la première que j'ai rencontrée, pour sa bonté et son humour. Merci à Brigitte et Elodie pour leur gentillesse et pour nous avoir drivés. Merci à Robin et Éléonore pour nous avoir guidés dans l'univers de Trousseau. Merci à Alice pour nos retours alcoolisés en toute sérénité. Merci à Charles et Aurélien pour leur joie de vivre. Merci à Clem pour ses musiques qui me régaleront. Et enfin Merci Mira, la rencontre N°1 de mon internat, pour nos trajets dans la mini, nos appels hebdomadaires et ta douceur (et merci de m'avoir fait connaître Raphy, tu es une superbe rencontre). Vous êtes tous plus que de simples co-internes, vous êtes de véritables amis.

Merci à mon équipe de Zoulettes en pédiatrie : Alice, Aurélie, Emma, Anne Sophie, Louise, Amélie, Andréa, Jessica mais aussi Noémie, Coline et Agathe. Très bonne ambiance à vos côtés, je me suis bien amusée.

Merci à mon équipe d'Orléans, pour nos pauses café quotidiennes et nos repas du midi à rallonge. Merci à Marie pour ses Quiz de culture G et ses potins. Merci à PL, mon ami du semestre, tu m'auras fait bien rire. Merci à Anne Sophie, Aline et Matthieu pour leur bonne humeur quotidienne. Merci à Hillary d'avoir essayé pendant 6 mois de réduire ma consommation en sucre.

Merci à mon équipe de Chinon : Margaux, Céleste, Margot, Pierre, Malcolm, Pauline pour m'avoir permis de clôturer mon internat en beauté.

A mes amis :

Merci à Brocail, pour toutes ces années à tes cotés et pour tout ce qu'on a accompli ensemble : l'Histoire de l'Art, le TPE, la PACES, le C2P1, Potosi, Vavin, L'ECN et nos débuts d'internat en Touraine. Merci d'avoir toujours été là : de m'avoir conseillée, de me faire rire et d'avoir été ma coloc N°1. Hâte de vivre la suite à tes cotés.

Merci à Joséphine et Alexia, mes copines d'enfance avec qui j'ai partagé plein de belles choses et avec qui je passe de superbes moments, même si on ne se voit pas assez souvent.

Merci à Tim et Léa, pour leurs weekends au Moulin. Hâte de faire notre petit GR.

Merci à mes copains de l'externat, avec qui, nous organisons nos retrouvailles mensuelles, même en étant aux quatre coins de la France. Merci à Thomas pour sa joie de vivre, son humour et ses accents de qualité, je te souhaite le meilleur. Merci à Aubin, pour nos escapades du 78 et son Toblérone (#ERREURRR). Merci à Matthieu, pour nos soirées canapés. Merci à Blandine, pour son esprit d'aventure que nous partageons ensemble depuis des années. Merci à Louna, pour nos petits repas et activités Tourangelles. Merci à Marine, pour ses weekends à Marseille (sous la pluie). Merci à Marie, pour son humour déjanté et sa cuisine aux R Frayer. Merci à Chloé, pour nous faire découvrir la Réunion. Merci à Fanny, pour ses soirées Miss France et Karaoké. Merci Camille, pour m'avoir regalée avec tes photos des 4 coins du monde pendant toute cette année. Merci à Rayan, Raphael, Antoine, Maxime d'avoir rejoint notre équipe. Votre Mamie qui vous aime.

Merci aux amis que je me suis faite à Tours,

À Chloé et Marie pour notre semestre à Orléans et nos séances Basic Fit. À l'équipe de chirurgie digestif, vous êtes de chouettes rencontres. À Marianne et Adrien pour avoir pris soin de notre appartement. À Abdelkader pour la découverte de l'EVA, à Marin pour ses parties de Zombicide et à Helena pour ses gâteaux chocolat/pois chiche.

A ma famille :

Merci à mes parents,

Choubidou, merci d'avoir été là dès le début à m'aider dans mes cours de PACES de Physique Chimie. Je sais que tu m'as donné toutes les chances pour réussir durant toutes ces années et que tu es fier de moi.

A ma maman, qui pourra encore une fois dire « On l'a fait ». Merci d'avoir été là pour me reconforter et me remotiver durant les moments difficiles avec les fameux Côte d'Or.

A Chéritou,

Merci d'avoir été là pour me faire réciter mes exposés, d'avoir corrigé mes nombreuses fautes d'orthographe, de m'avoir fait rire quand ça n'allait pas ou encore d'avoir fait le bisou/lèche qui m'a permis de réussir. Oui, tu auras le droit à quelques passe-droits d'ordonnances.

A Léna,

Merci de m'avoir rhabillée contre ton gré durant toutes ces années et d'avoir amélioré mes stories Insta. Hâte de repartir avec toi en vacances. Je te souhaite le meilleur.

A mes grands-parents,

Même si j'ai dû m'absenter durant des Noël's et des repas de famille, sachez que je vous aime et que vous comptez énormément pour moi.

A mes oncles et ma tante, à mon parrain et ma marraine,

Merci pour tout et pour les moments passés ensemble et hâte des prochains événements en votre compagnie.

A mes cousins, cousines et leur copain,

Merci à vous de faire partie de ma famille. Un Big Up à ma sœur jumelle, Camille, et encore bienvenue au petit Oscar qui a agrandi notre famille.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille si chaleureusement. Merci pour vos repas iraniens, les conseils que vous nous avez apportés et vos cadeaux.

Merci au Mignon (alias Molky, la Beauté), ne jugez pas l'amour d'une mère.

A toi, Mathieu :

Et enfin Merci à toi Mathieu. Merci de faire partie de mon équipe et de mon quotidien depuis maintenant plus de cinq ans. Merci de ton soutien, d'être présent et de me rassurer quand ça ne va pas. Merci pour nos moments passés à deux : pour nos vacances, pour nos weekends, pour nos soirées ciné, pour nos repas gastro, pour nos randonnées. Merci pour notre bel appartement et pour tes « bonnes affaires ». Merci de me faire chaque jour rire et de me faire sourire. Heureuse du choix que j'ai fait de te suivre dans le passé, j'ai hâte de poursuivre ce petit bout de chemin avec toi. Je t'aime.

TITRE : Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus et impact de l'auto-prélèvement vaginal HPV chez des femmes initialement non à jour en Centre-Val de Loire

RESUME :

Contexte et objectifs : Depuis 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus fait partie d'un programme organisé qui consiste en la réalisation d'un prélèvement cervico-utérin de 25 à 65 ans. L'objectif étant de diminuer de 30% en dix ans l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus avec un taux de couverture de dépistage national qui devrait s'élever à 80%. Pour autant, ces mesures restent insuffisantes avec un taux de couverture actuel à 59,5%. Afin d'améliorer la participation au dépistage, l'auto-prélèvement vaginal (APV) avec recherche HPV est à l'essai dans de nombreuses études, notamment dans l'étude APACHE 3, conduite en Indre-et-Loire en 2015. L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer la participation au dépistage des femmes suite à APACHE 3, entre celles ayant réalisé un APV, un prélèvement cervico-utérin (PCU) ou aucun test pendant l'étude APACHE 3. Les objectifs secondaires étaient d'explorer les modalités de participation au dépistage (spontanée ou suite à une invitation ou une relance), de décrire les résultats et d'analyser les différences d'âges entre les participantes et les non participantes.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective, en incluant les femmes d'APACHE 3 et évalué la participation des trois différents groupes (APV, PCU, aucun test) à 4 et à 8 ans.

Résultats : 3 610 femmes ont été incluses. Les données ont montré une participation à 4 ans plus importante dans le groupe prélèvement cervico-utérin (PCU) avec 56% versus 37% dans le groupe auto-prélèvement vaginal (APV) et 30% chez les non participantes (NP). À long terme (à 4 et à 8 ans), nous avons retrouvé 28% de femmes à jour dans le groupe PCU, 19% dans le groupe APV et 12% dans le groupe NP. Au total, il y avait 15 tests positifs à 4 ans et 58 tests positifs à 8 ans. Les femmes ont effectué plus fréquemment leur premier prélèvement après envoi d'un courrier (invitation ou relance) que spontanément. Les femmes dépistées à 4 ans, étaient relativement plus jeunes que les femmes non dépistées (47 ans versus 51 ans).

Conclusion : Les données suggèrent qu'à long terme, les femmes issues du groupe PCU participent plus au dépistage organisé, suivies par celles du groupe APV, tandis que les femmes NP sont les moins impliquées.

Mots clés : Dépistage, cancer du col de l'utérus, prélèvement cervico-utérin, auto-prélèvement vaginal HPV

TITLE: Participation in Cervical Cancer Screening and the Impact of HPV Vaginal Self-Sampling Among Initially Under Screened Women in Centre-Val de Loire

ABSTRACT:

Background and Objectives : Since 2018, cervical cancer screening has been part of an organized program involving cervical sampling for women aged 25 to 65. The goal is to reduce the incidence and mortality of cervical cancer by 30% within ten years, with a national screening coverage target of 80%. However, these measures remain insufficient, with the current coverage rate at 59.5%. To improve screening participation, HPV vaginal self-sampling (VSS) is being tested in numerous studies, including the APACHE 3 study conducted in Indre-et-Loire in 2015. The main objective of this thesis was to evaluate screening participation following APACHE 3 among women who performed a VSS, a clinician-collected cervical sample (CCS), or no test during the APACHE 3 study. Secondary objectives were to explore screening participation modes (spontaneous or following an invitation or reminder), to describe the results, and to analyze age differences between participants and non-participants.

Methods: We conducted a retrospective study including women from APACHE 3 and assessed participation in the three groups (VSS, CCS, no test) at 4 and 8 years.

Results: A total of 3,610 women were included. Data showed higher 4-year participation in the clinician-collected sample (CCS) group with 56%, versus 37% in the vaginal self-sampling (VSS) group and 30% in non-participants (NP). In the long term (at 4 and 8 years), 28% of women were up to date in the CCS group, 19% in the VSS group, and 12% in the NP group. Overall, there were 15 positive tests at 4 years and 58 positive tests at 8 years. Women more often performed their first screening after receiving a mailed invitation or reminder than spontaneously. Women screened at 4 years were relatively younger than non-screened women (47 years versus 51 years).

Conclusion: The data suggest that in the long term, women in the CCS group participate more in organized screening, followed by those in the VSS group, while non-participant women are the least involved.

Keywords: Screening, cervical cancer, cervical sampling, HPV vaginal self-sampling

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

HPV : Papillomavirus humain

HPV-HR : Papillomavirus humain haut risque

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

PCR : Polymerase Chain Reaction

CIN : Cervicale Intraépithéliale Néoplasie

APV : Auto-prélèvement vaginal

PCU : Prélèvement cervico-utérin

NP : Non Participante

CRCDC-CVL : Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers de la région Centre-Val de Loire

CRCDC : Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers

ASCUS: Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance

LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions

ASC-H: Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion

AGC: Atypical Glandular Cells

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesions

TABLES DES MATIÈRES :

I. INTRODUCTION	17
A. ÉPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION	17
B. UNE COUVERTURE DU DEPISTAGE INSUFFISANTE ET INEGALE	17
C. L'AUTO-PRELEVEMENT VAGINAL AVEC RECHERCHE HPV	18
D. LES ETUDES APACHE	18
E. OBJECTIFS	19
II. MATERIEL ET METHODES.....	19
A. TYPE D'ETUDE ET POPULATION	19
B. CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRE	20
C. VARIABLES RECUEILLIES.....	20
D. STATISTIQUES	20
III. RÉSULTATS	21
A. CARACTERISTIQUES DE POPULATION ETUDIEE.....	21
B. RESULTATS PRINCIPAUX.....	22
C. ANALYSES SECONDAIRES	23
1. <i>Résultats des prélèvements</i>	23
2. <i>Modalités de participation au dépistage organisé</i>	25
3. <i>Analyse des résultats en fonction de l'âge</i>	26
IV. DISCUSSION	26
A. FORCES ET LIMITES	26
B. INTERPRETATIONS	27
C. PERSPECTIVES	29
D. CONCLUSION	30
V. BIBLIOGRAPHIE	31
VI. ANNEXES.....	34
A. FLOW CHART DE L'ETUDE APACHE 3 ET RESULTATS	34
B. APACHE 3 (ARTICLE)	35

I. INTRODUCTION

A. Épidémiologie et prévention

Le cancer du col de l'utérus se situe en France, au 12^{ème} rang de fréquence des cancers féminins avec plus de 3 000 nouveaux cas chaque année. Il cause plus de 1 000 décès par an et représente la 12^e cause de mortalité chez la femme (1). À l'échelle mondiale, il est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme avec environ 600 000 nouveaux cas par an et plus de 300 000 décès annuel (2).

Il est pourtant l'un des seuls cancers à avoir une cause connue et évitable. En effet, le papillomavirus (connu sous le nom de HPV) est responsable du cancer du col de l'utérus dans 95-100% des cas (3). Les HPV à haut risque de type (16 et 18) sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus. (3) Cette infection sexuellement transmissible est dans la plupart des cas (90%) éliminée dans les 2 ans post contamination. Néanmoins, lorsque le virus persiste, il peut, au bout de plusieurs années, aboutir au développement d'un cancer du col de l'utérus (3). L'infection se produit dans la majorité des cas au début de la vie sexuelle. En effet, 80% des jeunes femmes seront exposées à ce virus au cours de leur vie (3).

Devant cet enjeu de santé publique, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande des modalités de prévention et de dépistage.

En prévention primaire, nous retrouvons la vaccination contre le papillomavirus. Elle est recommandée depuis 2007 par deux doses (M0 puis M6) chez les filles de 11-14 ans révolus et préconisée chez les garçons depuis 2021. Il existe aussi un rattrapage vaccinal de 3 injections (M0, M2 puis M6) chez les enfants âgés de 15 à 19 ans. Depuis 2025, la HAS préconise la vaccination jusqu'à 26 ans, cependant, elle n'est pour le moment pas encore remboursée (4).

Le second moyen de prévention passe par le dépistage. Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le cancer du col de l'utérus fait partie d'un programme de dépistage organisé pour les femmes de 25 à 65 ans. Les femmes non à jour dans leur dépistage reçoivent une invitation à réaliser leur prélèvement chez un professionnel de santé et l'analyse du test est pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie (5). Jusqu'en janvier 2024, la gestion des courriers était assurée par le CRCDC (Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers), avant d'être reprise par l'Assurance Maladie.

Selon les recommandations de la HAS en 2019, le dépistage débute à l'âge de 25 ans par un prélèvement cervico-utérin (PCU) cytologique, à renouveler un an plus tard. En l'absence d'anomalies, une cytologie est ensuite recommandée tous les trois ans jusqu'à l'âge de 29 ans inclus. À partir de 30 ans, et trois ans après le dernier prélèvement cytologique normal, le dépistage se poursuit par un test HPV, à réaliser tous les cinq ans jusqu'à l'âge de 65 ans inclus (6).

B. Une couverture du dépistage insuffisante et inégale

Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été mis en place dans le but de diminuer de 30% en dix ans l'incidence et la mortalité de ce cancer. Afin d'atteindre cet objectif, le taux de couverture de dépistage national doit s'élever à 80% (7). Néanmoins, durant la période 2020-2022, on relève à l'échelle nationale un taux de couverture de 59,5%, soit bien inférieur au taux souhaitable (7).

Par ailleurs, une grande hétérogénéité des taux de participation est observée selon les régions. Par exemple, durant la période 2020-2022, le taux de participation était élevé en Bretagne

(67,1%) ou en Auvergne-Rhône-Alpes (66,3%) tandis que très faible en Outre-mer et Ile de France (44,5% en Guadeloupe, 40% en Martinique, 53,1% en Ile de France). En Centre-Val de Loire, le taux de participation est semblable à celui de la moyenne nationale avec 58,3% (7).

De même, concernant l'âge, le taux de dépistage est relativement plus élevé chez les femmes jeunes avec une chute significative à partir de 50 ans. En effet, on observe un taux de couverture de 67% chez les femmes de 25-29 ans contre 46,9% entre 60 et 65 ans (7).

C. L'auto-prélèvement vaginal avec recherche HPV

De nombreuses perspectives d'amélioration sont à l'essai afin de favoriser la participation des femmes au dépistage.

Parmi elles, la proposition de réaliser un auto-prélèvement vaginal (APV) avec recherche HPV. Il est proposé aux femmes de 30 à 65 ans, non à jour dans leur dépistage ou insuffisamment dépistées (6). Cette méthode de dépistage, permet de réaliser un test de manière autonome, sans avoir besoin de se rendre chez un professionnel de santé pour un prélèvement traditionnel tel que le prélèvement cervico-utérin. Il est recommandé depuis 2019 par la HAS comme alternative au dépistage standard chez des femmes non à jour (6).

Une méta analyse, incluant plus de 80 études, a montré que la recherche HPV avec analyse PCR s'est révélé être aussi sensible sur un APV que sur un PCU dans la détection du virus et pour détecter les cancers tels que les CIN 2+ (Cervical Intraépithéliale Néoplasique) (8).

Actuellement, malgré les recommandations de la HAS, l'APV ne fait pas parti du dépistage organisé et n'est proposé que dans le cadre de la recherche médicale. Les données de ces travaux montrent souvent un impact positif sur les politiques de santé publique et pourraient encourager son intégration dans le dépistage organisé.

D. Les études APACHE

Depuis 2010, l'Indre-et-Loire est un département pilote dans l'expérimentation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus et notamment avec la proposition de l'APV dans les études APACHE. Nous aborderons plus particulièrement l'étude APACHE 3, conduite en 2015. (9) Cette étude randomisée visait à comparer deux stratégies de délivrance de kit d'auto-prélèvement vaginal (APV). Elle concernait des femmes de 30 à 65 ans non à jour, qui n'avaient pas encore effectué leur dépistage dans les 9 mois suivant l'envoi de l'invitation. Les femmes recevaient alors soit un courrier de relance les invitant à récupérer un kit d'auto-prélèvement vaginal auprès de leur médecin généraliste, soit un courrier accompagné d'un kit leur était directement envoyé au domicile. Dans les deux groupes, le courrier précisait qu'elles avaient la possibilité si elles le souhaitaient de réaliser un PCU.

L'objectif était de comparer, entre ces 2 groupes, le taux de participation à un dépistage complet dans les 9 mois suivant la randomisation. Le dépistage complet consistait en la réalisation d'un prélèvement cervico-utérin ou d'un auto-prélèvement vaginal (suivi d'un prélèvement cervico-utérin si un APV-HPV positif était retrouvé).

L'étude a permis une participation de 14,9% pour les femmes ayant reçu un courrier les invitant à récupérer le kit chez leur médecin (12,2% par PCU et 2,7% par APV). Concernant les femmes ayant reçu le kit à domicile, elles ont participé à hauteur de 27,9% (10,5% par PCU et 17,4% par APV). Ces données suggèrent que l'envoi à domicile de l'APV par rapport à la distribution

par le médecin généraliste pourrait représenter une stratégie plus efficace pour augmenter la participation au dépistage.

E. Objectifs

Une étude sur les effets de l'auto-prélèvement vaginal à long terme semble pertinente à évaluer. Il serait intéressant d'analyser si la participation au dépistage des femmes de l'étude APACHE 3 évolue lors des dépistages ultérieures, en fonction du type de prélèvement initial : auto-prélèvement vaginal, prélèvement cervico-utérin réalisé par un professionnel, ou n'ayant réalisé aucun test. Plus précisément, il s'agit de déterminer si les femmes ayant eu recours à l'auto-prélèvement vaginal réintègrent ensuite le dépistage traditionnel par prélèvement cervico-utérin ou si elles cessent d'y participer.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer la participation au dépistage, à la suite de l'étude APACHE 3, en fonction du type de dispositif de dépistage initial entre l'auto-prélèvement vaginal, le prélèvement cervico-utérin ou aucun test.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer si elles se dépistaient spontanément ou plutôt après invitation ou relance, de décrire les résultats des tests et d'explorer d'éventuelles différences d'âge entre les participantes et les non participantes.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude et population

Pour ce travail de thèse, nous avons inclus l'ensemble des participantes d'APACHE 3 (9). Cette étude randomisée d'Indre-et-Loire, visait à comparer l'efficacité à 9 mois de deux stratégies de délivrance d'un kit d'auto-prélèvement vaginal sur la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus.

Parmi des médecins généralistes exerçant en libérale, 210 ont été inclus et randomisés en deux groupes. Les patientes étaient considérées comme éligibles à l'étude si elles étaient âgées de 30 à 65 ans, si l'un des médecins inclus dans le protocole était leur médecin traitant déclaré, et si aucun prélèvement cervico-utérin n'avait été réalisé dans les neuf mois suivant leur dernière invitation au dépistage. Entre février et mars 2015, 3 612 femmes ont été incluses dans APACHE 3. Selon le groupe de randomisation de leur médecin traitant, les femmes recevaient soit un courrier les invitant à récupérer un kit d'auto-prélèvement vaginal auprès de leur médecin généraliste, soit le kit leur était directement envoyé au domicile.

Les médecins ainsi que les patientes incluses n'étaient pas en aveugle de l'intervention mais ils ne connaissaient pas les hypothèses de l'étude.

Pour notre travail, nous avons constitué trois groupes d'analyse : les femmes ayant réalisé un auto-prélèvement vaginal (groupe APV), celles ayant effectué un prélèvement cervico-utérin (groupe PCU) et les non participantes (groupe NP), durant l'étude APACHE 3.

Il s'agit donc d'une étude descriptive rétrospective. Le Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers de la région Centre-Val de Loire (CRCDC-CVL) enregistre les données sur la participation au dépistage des femmes. Nos données ont été collectées par l'informaticienne du CRCDC-CVL. La période d'analyse s'étend sur 8 ans (de 2015 à 2023) après la fin d'APACHE 3. Afin d'avoir des données de qualité, nous avons exclu les femmes qui n'étaient pas présentes dans la base de données du CRCDC-CVL et pour lesquelles aucune caisse d'assurance maladie n'était renseignée au moment de l'extraction des données, soit le

28/02/2025. En effet, dans cette situation, le CRCDC ne reçoit plus les informations en lien avec leurs dépistages (par exemple, en raison d'un décès, d'un déménagement hors de la région ou d'un âge supérieur à 75 ans).

B. Critères de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal de cette étude était la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus, évalué à moyen terme (à 4 ans) et à long terme (à 4 et à 8 ans) après APACHE 3.

Une femme était considérée comme « à jour à moyen terme » si elle avait effectué au moins un prélèvement dans les 4 ans (entre la 1^{ère} et la 4^{ème} année) suivant la fin d'APACHE 3.

Elle était qualifiée de « à jour à long terme » si elle avait réalisé au moins un prélèvement entre la 1^{ère} et la 4^{ème} année et au moins un prélèvement entre la 5^{ème} et la 8^{ème} année du suivi.

Une femme « à jour à 8 ans » était une femme ayant réalisé un test entre la 5^{ème} et la 8^{ème} année.

Les critères de jugement secondaires étaient : la proportion de femmes réalisant leur dépistage spontanément ou après invitation ou relance, le résultat des tests et l'âge des femmes selon leur participation ou non au dépistage.

Une frise chronologique avec le détail de l'étude est disponible en Figure 1.

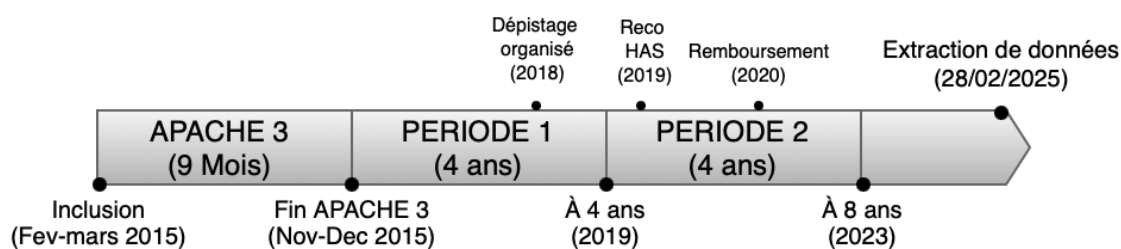


Figure 1 : Frise chronologique de l'étude

C. Variables recueillies

Concernant les caractéristiques des femmes, nous avons collecté les informations suivantes :

- Le groupe selon le type de prélèvement APACHE 3 initial : APV, PCU, NP
- La date de naissance
- Le numéro d'identification CVL (Centre-Val de Loire)

Concernant le suivi, les données recueillies comprenaient : les dates des prélèvements effectués sur les 8 ans, le type d'analyse (virologie ou cytologie) ainsi que le résultat de la virologie ou la classification Bethesda pour l'analyse cytologique.

Enfin, nous avons extrait les dates des différentes invitations et des relances faites aux femmes durant toute la période d'analyse.

D. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.4.2 avec l'aide d'une interne en 5^{ème} semestre de Santé publique.

L'ensemble des femmes incluses dans APACHE 3 ont été analysées, à l'exception de celles qui n'avaient pas de caisse d'assurance maladie renseignée et donc non retrouvées dans les fichiers du CRCDC au moment de l'extraction.

Les femmes étaient exclues des différents temps d'analyse si elles avaient plus de 66 ans à la date d'intérêt.

Par ailleurs, elles étaient exclues si elles avaient un prélèvement cytologique antérieur positif ou indéterminé (ASCUS, Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance) en raison de la complexité de leur prise en charge par la suite. En effet, une femme avec un test cytologique positif ou ASCUS durant APACHE 3 était exclue de l'ensemble des analyses et une femme avec un premier test positif ou ASCUS durant la première période était exclue de la deuxième période.

Le prélèvement était considéré comme positif en virologie si la présence d'un virus HPV à haut risque (HPV-HR) était détectée. En cytologie, il était considéré comme positif en cas de résultats indiquant une lésion de bas grade : LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions), ou une lésion de haut grade : ASC-H (Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion), AGC (Atypical Glandular Cells) ou HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions). Il était considéré comme indéterminé en cas de résultat type ASCUS.

Seul le premier prélèvement de chaque période d'analyse (0-4 ans et 5-8 ans) était pris en compte pour la description des résultats ainsi que pour la participation (spontanée ou après invitation ou relance).

Les caractéristiques des participantes ont été décrites à l'aide d'effectifs et de proportions pour les variables qualitatives et de médianes avec intervalles inter quartiles pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, les comparaisons inter-groupes ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 ou du test exact de Fisher si l'effectif attendu était supérieur à 5. Concernant les variables quantitatives, un test de Kruskal-Wallis a été réalisé.

Il n'y a pas eu d'imputation des données manquantes. Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

III. RÉSULTATS

A. Caractéristiques de population étudiée

La cohorte APACHE 3 comprenait 3 612 femmes. En raison de dossiers doublons notre base comptait finalement 3 610 femmes. Lors de l'extraction, nous avons 338 femmes sans caisse d'assurance maladie renseignée : 38 dans le groupe APV, 23 dans le groupe PCU et 277 dans le groupe NP (Figure 1).

Concernant les caractéristiques des différents groupes, l'âge médian des femmes à la fin d'APACHE 3, était relativement le même pour le groupe APV et le groupe NP avec une médiane à 51 et 52 ans. Pour le groupe PCU, l'âge médian à la fin d'APACHE 3, était de 45 ans. (Tableau 1)

A 4 ans, 806 femmes avaient plus de 66 ans et ont donc été exclues de l'ensemble des analyses. Nous avons identifié : 81 femmes dans le groupe APV, 50 femmes dans le groupe PCU et 675 femmes dans le groupe NP. A 8 ans, 279 femmes de plus de 66 ans ont été exclues de la deuxième période : 29 femmes du groupe APV, 38 femmes du groupe PCU, et 212 femmes du groupe NP.

Pendant APACHE 3, 14 femmes avaient un test cytologique positif ou un ASCUS et ont donc été exclues de l'ensemble des analyses. Nous en distinguons 6 dans le groupe APV et 8 dans le groupe PCU. Pour la 2^{ème} période, 36 femmes ont été exclues devant la présence d'un test

cytologique positif ou d'un ASCUS durant la 1^{ère} période. Nous avons identifié : 3 femmes dans le groupe APV, 5 femmes dans le groupe PCU et 28 femmes dans le groupe NP. La répartition des tests positifs/ASCUS est détaillé dans le flow chart (Figure 2).

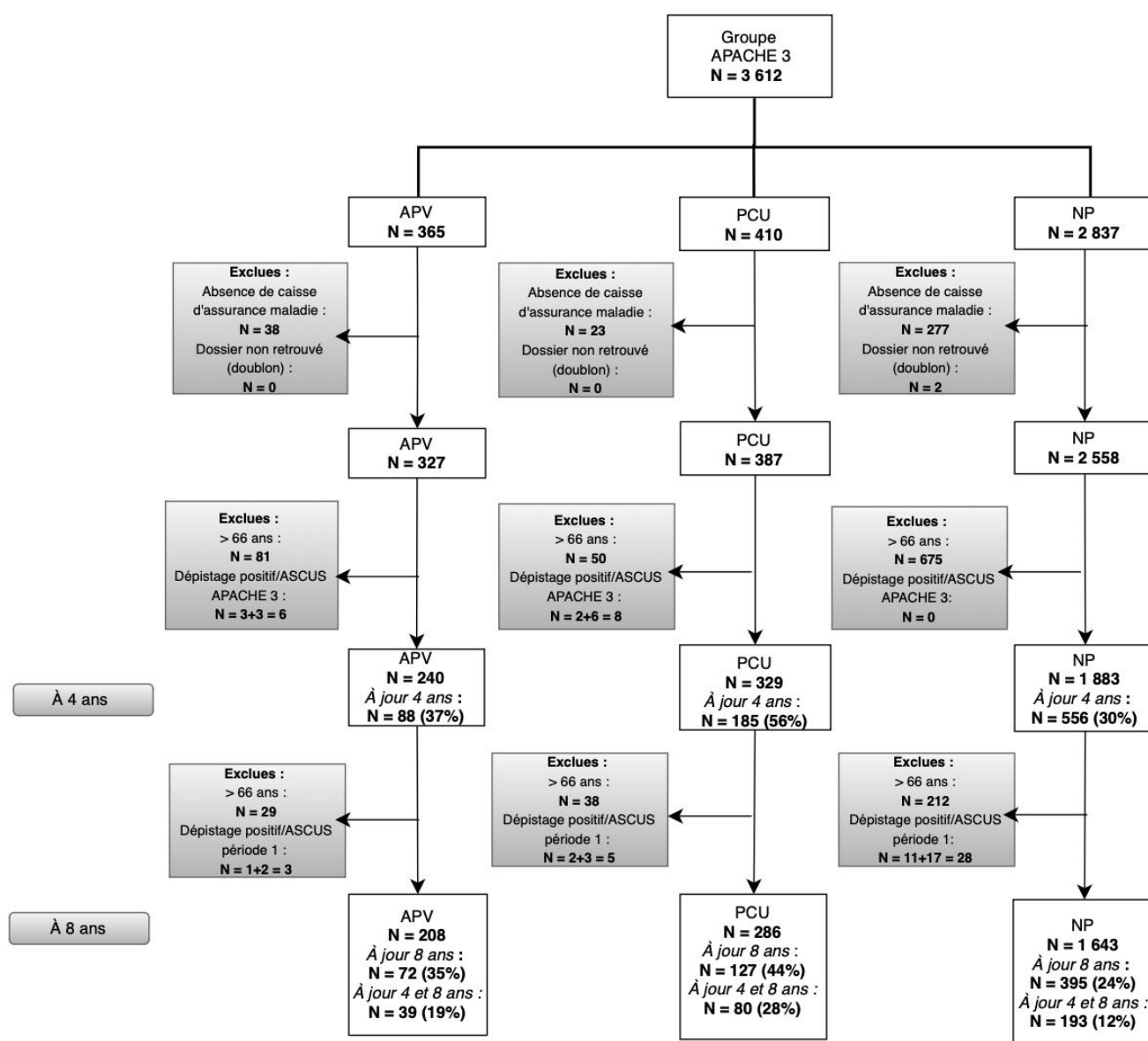


Figure 2 : Flow chart de l'étude. APV : groupe auto-prélèvement HPV APACHE 3 ; NP : groupe non participante APACHE 3 ; PCU : groupe prélèvement cervico-utérin ; ASCUS : test cytologique indéterminé ; Test positif : cytologie positif

B. Résultats principaux

La proportion de femmes à jour à moyen terme (4 ans) était de 56% dans le groupe PCU, versus 37% dans le groupe APV et 30% dans le groupe NP. Concernant le dépistage entre la 5^{ème} et 8^{ème} année, 44% avaient réalisé au moins un test dans le groupe PCU, contre 35% dans le groupe APV et 24% dans le groupe NP. À long terme (à 4 et 8 ans), nous avons retrouvé : 28% de femmes à jour dans le groupe PCU, 19% dans le groupe APV et 12% dans le groupe NP.

Il y avait une différence significative des taux de participation au dépistage entre les différents groupes à moyen et à long terme avec une p-value <0,001. Les données suggèrent une participation plus élevée au dépistage chez les femmes du groupe PCU, suivies de celles du groupes APV, tandis que les femmes NP sont les moins impliquées. (Tableau 1)

	APV N =327 ¹	PCU N =387 ¹	NP N =2,558 ¹	p-value ²
Age à la fin d'APACHE3	51 [43; 62]	45 [37; 57]	52 [41; 62]	<0.001
Age à 4 ans	51 [44; 57]	47 [40; 56]	50 [43; 58]	<0.001
Dépistage à jour à 4 ans	88 (37%)	185 (56%)	556 (30%)	<0.001
Exclues (> 66 ans ou dépistage antérieur positif/indéterminé)	87	58	675	
Age à 8 ans	53 [47; 60]	49 [44; 56]	52 [46; 59]	<0.001
Dépistage à jour à 8 ans	72 (35%)	127 (44%)	395 (24%)	<0.001
Exclues (> 66 ans ou dépistage antérieur positif/indéterminé)	119	101	915	
Dépistage à jour à 4 et 8 ans	39 (19%)	80 (28%)	193 (12%)	<0.001
Exclues (> 66 ans ou dépistage antérieur positif/indéterminé)	119	101	915	

¹Median [Q1; Q3]; n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Tableau 1 : Résultats de l'analyse principale. APV : groupe auto-prélèvement HPV APACHE 3 ; NP : groupe non participante APACHE 3 ; PCU : groupe prélèvement cervico-utérin

C. Analyses secondaires

1. Résultats des prélèvements

À 4 ans, concernant le premier test réalisé, 15 tests étaient positifs : 1 dans le groupe APV, 2 dans le groupe PCU et 12 dans le groupe NP.

Les résultats cytologiques étaient : 1 HSIL (1,2%) dans le groupe APV, 2 LSIL (1,1%) dans le groupe PCU et 11 cytologies positives (2%) dans le groupe NP (4 HSIL, 6 LSIL et 1 ASC-H). Il y avait 1 test HPV-HR positif dans le groupe NP.

A noter que 9 résultats étaient manquants : 2 dans le groupe APV, 1 dans le groupe PCU et 6 dans le groupe NP.

À 8 ans (entre la 5^e et 8^e année), concernant le premier test réalisé, 58 tests étaient positifs : 8 dans le groupe APV, 11 dans le groupe PCU et 39 dans les NP.

Les résultats cytologiques étaient : 1 LSIL (4,2%) dans le groupe APV, 1 ASCH (2,7%) dans le groupe PCU et 3 (2,6%) dans le groupe NP (1 HSIL, 1 LSIL, 1 AGC).

Il y avaient 53 tests avec un HPV-HR positif : 7 (15%) dans le groupe APV, 10 (11%) dans le groupe PCU et 36 (13%) dans le groupe NP.

A noter que 2 résultats manquaient : 1 dans le groupe PCU et 1 dans le groupe NP.

Les résultats des cytologies ou des tests HPV ne différaient pas significativement entre les groupes, tout comme le type d'analyse réalisé à 4 et 8 ans (Tableau 2).

Characteristic	APV N = 327 ¹	PCU N = 387 ¹	NP N = 2,558 ¹	p-value ²
Type d'analyse réalisé à 4 ans :				0.8
Analyse Cytologique	87 (99%)	184 (99%)	550 (99%)	
Human Papillomavirus	1 (1.1%)	1 (0.5%)	6 (1.1%)	
Exclues (>66 ans ou dépistage antérieur positif)	87	58	675	
Pas de test réalisé	152	144	1,327	
Résultats des tests HPV à 4 ans :				NA
Positif	0	0	1 (17%)	
Négatif	0	0	5 (83%)	
Résultat manquant	1	1	0	
Résultats des cytologies à 4 ans :				0.3
Positif	1 (1.2%)	2 (1.1%)	11 (2.0%)	
Négatif	67 (78%)	141 (77%)	441 (81%)	
Indéterminé (ASCUS)	2 (2.3%)	3 (1.6%)	17 (3.1%)	
Autres	16 (19%)	38 (21%)	75 (14%)	
Résultat manquant	1	0	6	
Type d'analyse réalisé à 8 ans :				0.8
Analyse Cytologique	24 (33%)	38 (30%)	116 (29%)	
Human Papillomavirus	48 (67%)	89 (70%)	279 (71%)	
Exclues (>66 ans ou dépistage antérieur positif)	119	101	915	
Pas de test réalisé	136	159	1,248	
Résultats des tests HPV à 8 ans :				0.8
Positif	7 (15%)	10 (11%)	36 (13%)	
Négatif	41 (85%)	79 (89%)	243 (87%)	
Résultat manquant	0	0	0	
Résultats des cytologies à 8 ans :				0.3
Positif	1 (4.2%)	1 (2.7%)	3 (2.6%)	
Négatif	16 (67%)	32 (86%)	99 (86%)	
Indéterminé (ASCUS)	4 (17%)	2 (5.4%)	6 (5.2%)	
Autres	3 (13%)	2 (5.4%)	7 (6.1%)	
Résultat manquant	0	1	1	

¹n (%); Median [Q1; Q3]

²Pearson's Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Tableau 2 : Type et résultats des tests à 4 et 8 ans. APV : groupe auto-prélèvement HPV APACHE 3 ; NP : groupe non participantes APACHE 3 ; PCU : groupe prélèvement cervico-utérin ; Autres : Éléments mycéliens, Candida, Vaginoses, Atrophie, Inflammation.

2. Modalités de participation au dépistage organisé

Concernant la participation au dépistage, de façon globale, les femmes des différents groupes effectuaient plus fréquemment leur premier prélèvement après envoi d'un courrier (invitation ou relance) que spontanément.

Durant la première période, 55% des femmes du groupe APV et 62% du groupe NP ont reçu un courrier (soit d'invitation soit de relance) avant de réaliser leur test. Dans le groupe APV, 27 % des femmes se faisaient dépister après une invitation et 28 % après une relance. Dans le groupe NP, ces proportions étaient respectivement de 32 % et 30 %, soit des proportions presque semblables entre une réalisation après invitation ou après relance. Pour les femmes du groupe PCU, elles réalisaient de manière quasi égale leur dépistage spontanément versus après l'envoi d'un courrier (invitation ou relance). À noter que peu de relances étaient utiles dans ce groupe puisque en effet : 44% des femmes PCU réalisaient le test après invitation contre 5,9% après relance.

Les modalités de participation au dépistage à 4 ans varient significativement entre les groupes (p-value <0,001).

Pour la deuxième période, tous les groupes ont davantage effectué un test après l'envoi d'un courrier que spontanément. Il était réalisé de façon plus importante après une invitation plutôt qu'après une relance.

Les modalités de participation au dépistage entre la 5^{ème} et 8^{ème} année varient significativement entre les groupes (p-value <0,025). (Tableau 3)

Characteristic	APV N = 327 ¹	PCU N = 387 ¹	NP N = 2,558 ¹	p-value ²
Modalité du dépistage à 4 ans ³				<0.001
Spontané	39 (45%)	93 (50%)	211 (38%)	
Après courrier (invitation ou relance)	49 (55%)	92 (50%)	345 (62%)	
Après invitation	24 (27%)	81 (44%)	178 (32%)	
Après relance	25 (28%)	11 (5.9%)	167 (30%)	
Dépistage à jour à 4 ans	88 (37%)	185 (56%)	556 (30%)	<0.001
Modalité du dépistage à 8 ans ³				0.025
Spontané	29 (40%)	46 (36%)	100 (25%)	
Après courrier (invitation ou relance)	43 (60%)	81 (64%)	195 (75%)	
Après invitation	27 (38%)	49 (39%)	165 (42%)	
Après relance	16 (22%)	32 (25%)	130 (33%)	
Dépistage à jour à 8 ans	72 (35%)	127 (44%)	395 (24%)	<0.001

¹n (%); Median [Q1; Q3]

²Pearson's Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

³”Après invitation” si test fait dans les 12 mois suivant une invitation ; « après relance » si test fait dans les 12 mois suivant une relance ; « spontané » dans les autres situations.

Tableau 3 : Modalité du dépistage à 4 et 8 ans. APV : groupe auto-prélèvement HPV APACHE 3 ; NP : groupe non participante APACHE 3 ; PCU : groupe prélèvement cervico-utérin

3. Analyse des résultats en fonction de l'âge

Au sujet des différences d'âge entre les femmes dépistées et les non dépistées à 4 ans, nous avons mis en évidence une différence significative tous groupes confondus. En effet, les personnes dépistées étaient plus jeunes (médiane à 47 ans) que celles qui ne réalisent pas de test (médiane à 51 ans). La p-value était à <0,001. Par sous-groupe, nous retrouvons seulement une différence significative dans le groupe NP avec un âge médian à 51 ans pour les non dépistés et 47 ans pour les femmes dépistées à moyen terme (4 ans). (Tableau 4)

TOUS les groupes :	Non dépistées à 4 ans N = 1,623 ¹	Dépistées à 4 ans N = 829 ¹	p-value²
Age à 4 ans	51 [44 ; 58]	47 [40 ; 55]	<0.001
APV :	Non dépistées à 4 ans N = 152 ¹	Dépistées à 4 ans N = 88 ¹	p-value²
Age à 4 ans	52 [45 ; 58]	50 [43 ; 57]	0.4
PCU :	Non dépistées à 4 ans N = 144 ¹	Dépistées à 4 ans N = 185 ¹	p-value²
Age à 4 ans	47 [41 ; 56]	46 [39 ; 56]	0.14
NP :	Non dépistées à 4 ans N = 1,327 ¹	Dépistées à 4 ans N = 556 ¹	p-value²
Age à 4 ans	51 [44 ; 58]	47 [40 ; 54]	<0.001

¹Median [Q1; Q3]

²Wilcoxon rank sum test

Tableau 4 : Différences d'âge entre les dépistées et les non dépistées à 4 ans. APV : groupe auto-prélèvement HPV APACHE 3 ; NP : groupe non participante APACHE 3 ; PCU : groupe prélèvement cervico-utérin

IV. DISCUSSION

A. Forces et limites

Les forces de notre étude étaient que notre population d'étude comprenait 3 610 femmes sur les 3 612 femmes APACHE 3, ce qui en fait un échantillon représentatif de la cohorte. Le taux de femmes sans caisse d'assurance maladie renseignée au 28/02/2025 était relativement faible avec seulement 338 femmes, soit 9,4% des femmes initiales. Concernant les résultats des tests, très peu étaient manquants : 11 résultats absents parmi les 1 423 tests analysés au total. Enfin, peu d'études se sont intéressées à l'impact de l'utilisation de l'auto-prélèvement HPV à long terme et nous l'avons décrit pour la première fois en Centre-Val de Loire.

Néanmoins, notre étude présentait certaines limites. En effet, il s'agissait d'une cohorte fermée, impliquant que les femmes suivies pendant 8 ans étaient plus âgées à la fin de l'étude, ce qui peut avoir influencé leur participation au dépistage. Par ailleurs, une part importante d'entre elles a été exclue en raison de leur âge et la diminution progressive du nombre de participantes a pu entraîner une perte de puissance statistique.

L'analyse en période engendre un biais, avec potentiellement des femmes considérées à tort comme non à jour. En effet, il est possible que certaines femmes aient effectué leur test peu de temps avant ou après chacune des périodes et soient donc considérées comme non à jour sur l'une des périodes. Effectivement, les résultats montrent que peu de femmes étaient à jour sur

les deux périodes (à 4 et 8 ans). En revanche, lorsque l'on considérait chaque période séparément, le taux de participation était nettement plus élevé.

De même, une limite de l'étude réside dans le fait que seuls les résultats du premier test sont pris en compte. Il n'est pas exclu que des femmes aient effectué plusieurs prélèvements au cours de la période, dont un test avec un résultat positif, sans que cela ait été pris en compte par la suite.

Par ailleurs, il est important de rappeler que cette étude s'est déroulée sur une période (de 2015 à 2023) avec de nombreux changements en ce qui concerne le dépistage du cancer du col de l'utérus. En effet, l'Arrêté de mai 2018 a marqué l'entrée du cancer du col de l'utérus dans le dépistage organisé avec la généralisation des invitations et relances (5). En juillet 2019, la HAS a publié de nouvelles recommandations préconisant la réalisation d'un test HPV tous les cinq ans plutôt que l'analyse cytologique tous les trois ans pour les femmes de plus de 30 ans (6). Enfin, depuis mars 2020, l'Assurance Maladie prend en charge à 100% l'analyse du test HPV et cela est applicable dans le dépistage organisé seulement depuis juillet 2020 (10). Ainsi, ces modifications ont pu perturber les habitudes des femmes et des praticiens dans la réalisation des dépistages.

Depuis des années on observe des pratiques inadéquates de dépistage. En effet, la HAS avant même la sortie des nouvelles recommandations avait mis en évidence que 40% des femmes se dépistaient trop fréquemment et que 52% ne se dépistaient pas ou trop peu (11). Un travail de recherche en 2022 avait montré que seulement 61,5% parmi 149 médecins généralistes appliquaient la nouvelle recommandation consistant à réaliser un test tous les 5 ans (12).

B. Interprétations

Dans notre étude, le groupe PCU, qui présente le taux de participation le plus élevé, est également composé des femmes les plus jeunes. L'âge étant un facteur qui peut modifier le taux de participation au dépistage comme nous l'avons montré dans notre étude. En 2022, il a été montré que les femmes les plus jeunes prenaient davantage part au dépistage avec 67,5 % de participation chez les 25-29 ans. Ce taux diminuait ensuite progressivement avec l'âge, surtout après 50 ans, pour atteindre 46,5 % chez les femmes âgées de 60 à 65 ans (13).

Par ailleurs, le type d'analyse réalisé au cours de nos deux périodes étudiées reflète bien la transition de l'analyse cytologique vers le test HPV suite aux nouvelles recommandations. Lors de la première période, la quasi-totalité des femmes ont effectué des analyses cytologiques, conformément aux recommandations de l'époque. En revanche, au cours de la deuxième période, le test HPV était majoritaire avec 416 tests HPV versus 178 tests cytologiques. Cette période traduit toutefois une adoption encore partielle des nouvelles recommandations de 2019, témoignant d'une mise en œuvre progressive du changement de stratégie de dépistage. L'étude en Centre-Val de Loire avait montré que seulement 77,9% des 149 médecins généralistes adoptaient en 2022, la nouvelle recommandation et réalisaient un dépistage par test HPV après 30 ans (12). Néanmoins, Santé publique France souligne le fait que l'intégration du test HPV dans la pratique des médecins s'était faite rapidement : il représentait 1% des tests de dépistage après 30 ans en 2019, contre 25% en 2020 puis 65% en 2021 (14).

Tout comme notre étude, un travail italien mené en 2016 a comparé le taux de participation au dépistage selon différentes méthodes de délivrance d'un kit APV (15). Ils ont comparé deux stratégies de délivrance APV (envoi à domicile ou en pharmacie) à une stratégie contrôle (courrier de relance à réaliser son PCU). Les résultats de cette étude montraient une

participation plus importante dans le groupe de l'envoi du kit APV à domicile (33%). Ils ont analysé par la suite, le taux de participation à 3 ans par invitation classique et ont montré une participation similaire entre les différents groupes.

De même, une étude randomisée menée au Japon a exploré l'impact de l'APV sur le dépistage ultérieur (16). Le groupe interventionnel pouvait réaliser un APV ou un PCU et le groupe contrôle uniquement un PCU. Au tour suivant, les deux groupes ne pouvaient réaliser qu'un PCU. Les résultats étaient non significatifs avec une participation de 10% dans le groupe interventionnel et de 10,2% dans le groupe contrôle.

Ces différents résultats, de façon semblable à notre étude, montre qu'en l'absence de renouvellement du kit APV, l'effet bénéfique ne se maintient pas sur le long terme s'il est proposé qu'une seule fois.

En effet, dans notre étude, l'absence de proposition à la réalisation d'un APV lors des dépistages ultérieurs semble expliquer une participation moindre des femmes du groupe APV par rapport à celles du groupe PCU, probablement par le fait que le dépistage par PCU ne leur convient pas. En revanche, les femmes du groupe APV participent davantage que celle du groupe NP, ce qui suggère un profil de femmes différentes. Les femmes du groupe NP semblent en effet peu réceptives aux différentes stratégies de participation de façon générale (invitations, relances, dispositifs APV...).

Santé Publique France a évalué l'impact du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en comparant le taux de participation entre les périodes de 2015-2017 et de 2020-2022 (17). Sur la période 2020-2022, 52,4% des dépistages étaient réalisés de manière spontanée, contre seulement 6,9% à la suite d'une invitation ou relance chez les non dépistées (17). Dans notre étude, les femmes se faisaient plus dépister après avoir reçu un courrier que spontanément. Cela s'explique probablement par le profil de la population APACHE 3 qui était composé de femmes initialement non à jour dans leur dépistage. Il semble cohérent que ces femmes aient donc besoin d'invitations et de relances pour réaliser leur test.

Dans certains pays, l'auto-prélèvement avec recherche HPV fait désormais partie intégrante du programme de dépistage du cancer du col.

En effet, depuis 2017, l'auto-prélèvement a intégré le dépistage organisé aux Pays-Bas. A présent, toutes les femmes reçoivent un courrier qui leur propose le choix entre : un prélèvement réalisé par le médecin ou de récupérer un APV chez le médecin (18). Ainsi, de 2017 à 2020, la part des femmes ayant choisi l'APV est passée de 4% à 8%, avec notamment chez les 60-64 ans un taux à 9%. Ces données encourageantes, suggèrent qu'une place pérenne de l'APV serait bénéfique sur le long terme. En effet, 90% des femmes ayant réalisé un APV se considèrent satisfaites et souhaitent poursuivre avec cette méthode. (19)

La Suède et l'Albanie ont eux aussi généralisé l'APV dans leurs pratiques de dépistage où les femmes peuvent choisir entre un PCU ou un APV à domicile (19).

De même, l'Australie, a étendu son utilisation à l'ensemble des femmes de 25 à 74 ans. Un choix leur est proposé entre un prélèvement réalisé par le professionnel de santé ou la réalisation d'un APV à réaliser chez le médecin, afin qu'il puisse organiser, si besoin, la suite de la prise en charge. (20)

En France, la HAS indique que l'APV doit être adressé aux femmes non à jour en première intention (6). Il a été montré que l'envoi à domicile d'un APV augmentait la participation au dépistage (9). Par ailleurs, si l'on utilise un dispositif APV peu coûteux (brosse ou écouvillon dans un milieu sec), il a été démontré que cela n'engendrait pas de surcoût et s'est révélé être

un moyen tout aussi efficace que le transport liquide (21). La HAS annonce qu'il n'y a aucun impact significatif sur la qualité du diagnostic en fonction du milieu de transport. Cependant, dans le cadre de l'envoi postal un milieu sec est à privilégier (6).

Compte tenu des recommandations de la HAS, les études françaises évaluent des stratégies de délivrance de kit APV au moment des courriers de relance principalement. L'INCa a publié en 2022 un référentiel de bonnes pratiques de l'organisation du dépistage organisé avec notamment la mise en place de l'APV (22). Il préconise l'envoi de l'APV à domicile au moment du courrier de relance. Ce document prévoit aussi qu'un professionnel de santé puisse demander au CRCDC l'envoi d'un kit APV si celle-ci refuse le PCU.

Cependant, depuis janvier 2024, l'Assurance Maladie a la charge de l'envoi des courriers d'invitation et de relance et les recommandations de l'INCa n'ont pas encore pu être mises en œuvre (23).

En l'absence de la mise en place de l'APV dans le dépistage organisé, certains laboratoire ont pris l'initiative de proposer ce dispositif directement aux patientes (24,25). La femme peut ainsi récupérer son APV dans différents laboratoires et être remboursée par l'Assurance Maladie si elle bénéficie d'une ordonnance d'un médecin.

C. Perspectives

Afin d'apporter une plus-value à notre travail, il aurait été intéressant de savoir si les femmes auraient à nouveau choisi l'auto-prélèvement vaginal à la suite d'APACHE 3 dans leurs dépistages ultérieurs. En effet, on observe que les femmes qui l'ont testé le trouvent facile, pratique et moins dérangement que le prélèvement en consultation et que celles qui l'ont testé sont prêtes à le réutiliser. (26)

Par ailleurs, il aurait été opportun de connaître les antécédents personnels et gynécologiques des femmes, notamment en ce qui concerne d'éventuelles anomalies cytologiques antérieures, la réalisation d'une colposcopie, voire d'une conisation. En effet, les facteurs individuels ou familiaux sont susceptibles d'influencer la régularité des dépistages.

Avoir conscience de l'environnement socioculturel des femmes aurait été pertinent dans l'analyse de notre étude puisque de façon générale, les personnes en situation de vulnérabilité sont particulièrement moins dépistées. (27)

Porter un regard sur la stratégie de remise de l'APV durant APACHE 3 (entre envoi à domicile ou via le médecin généraliste) aurait été intéressant. Les consultations étant des moments privilégiés pour discuter de prévention, elles peuvent ainsi augmenter la participation aux dépistages ultérieurs. Il existe maintenant des consultations « Mon bilan Prévention » pris en charge par l'Assurance Maladie à 45-50 ans et 60-65 ans, qui sont des nouvelles opportunités pour parler de santé sexuelle et de dépistages. (28)

En 2022, à l'échelle nationale, les gynécologues étaient les principaux professionnels réalisant les PCU (50%), suivis par les sages femmes (20,1%) et les médecins généralistes (13,1%) (29). Toutefois, on identifie chaque année, une baisse du nombre de gynécologues et une démographie médicale défavorable avec tendance à la baisse de la pratique de PCU chez les médecins généralistes. En parallèle, l'activité des sages femmes est en forte croissance et leur part dans la réalisation de PCU est passée de 3% à 20% entre 2016 et 2022 (29). Il aurait été

intéressant, dans notre étude, de connaître les professions des personnes ayant réalisé les prélèvements.

Enfin, il aurait été pertinent d'avoir connaissance des dépistages avant APACHE 3. Si certaines femmes n'avaient jamais, ou très peu, participé aux campagnes de dépistage précédentes, il semble logique qu'elles n'y aient pas davantage adhéré par la suite.

D. Conclusion

Les données suggèrent qu'à long terme, les femmes du groupe prélèvement cervico-utérin participent davantage au dépistage organisé que celles du groupe auto-prélèvement vaginal et que les femmes du groupe NP sont les moins impliquées. La majorité des femmes réalisaient leur premier prélèvement après la réception d'un courrier (invitation ou relance) plutôt que de manière spontanée. Enfin, en ce qui concerne l'âge, les femmes qui se dépistent sont plus jeunes que celles ne se dépistant pas (47 ans contre 51 ans).

Afin d'assurer une participation durable, l'APV devrait être proposé lors des dépistages ultérieurs. Des stratégies sont en cours pour l'intégrer dans le dépistage organisé, mais son déploiement n'est pour le moment pas encore réalisé en France.

D'autres travaux de recherche sont nécessaires afin de l'instaurer de façon optimale. Il est essentiel d'évaluer les modalités de distribution à domicile les plus efficaces ainsi que de limiter les coûts. La mise en place de protocoles clairs pour la prise en charge des résultats positifs est également indispensable. Enfin, son impact à long terme doit continuer d'être étudié pour garantir son efficacité.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, *et al.* Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(12-13):188-204.
2. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2024 Mars.
Disponible sur :
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
3. Institut Pasteur. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Paris, 2015.
Disponible sur :
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
4. Haute Autorité de Santé. Papillomavirus (HPV) : le rattrapage vaccinal recommandé chez les femmes et les hommes jusqu'à 26 ans révolus [Internet]. Paris, 2025 Mai 13.
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3605077/fr/papillomavirus-hpv-le-rattrapage-vaccinal-recommande-chez-les-femmes-et-les-hommes-jusqu-a-26-ans-revolus
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Journal Officiel de la République Française. 2018 Mai. Texte Numéro 13.
6. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 [Internet]. Paris, 2019.
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf
7. Santé Publique France. Programme de dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. Saint Maurice, 2024.
Disponible sur :
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/articles/programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
8. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. Br Méd J. 2018 5 Déc. 363:k4823. doi:10.1136/bmj.k4823.
9. Boyard J, Caille A, Brunet-Houdard S, Sengchanh-Vidal S, Giraudeau B, Marret H, Rolland-Lozachmeur G, Rusch E, Gaudy-Graffin C, Haguenoer K. A home-mailed versus general practitioner-delivered vaginal self-sampling kit for cervical cancer screening: a cluster randomized controlled trial with a cost-effectiveness analysis. J Womens Health (Larchmt). 2022 Oct. 31(10): 1472-1480. doi:10.1089/jwh.2021.0311.
10. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 4 mars 2020 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et des prestations pris en charge par l'assurance maladie. Journal Officiel de la République Française. 2020 Mars. Texte Numéro 11.
11. Haute Autorité de Santé (HAS). Questions/Réponses : dépistage du cancer du col de l'utérus. [Internet] Saint Denis La Plaine, 2010.
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/questions_reponses_depistage_cancer_col.pdf
12. Beauvallet M. Etat des lieux du dépistage du cancer du col de l'utérus en médecine

générale. Thèse de Médecine. Université de Tours. 2022. 56p.

13. Haut Conseil du financement de la protection sociale. Dépistage organisé des cancers. Sécurité sociale française. [Internet] Paris, 2023.

Disponible sur :

<https://evaluation.securite-sociale.fr/home/maladie/221-depistage-organise-des-cance.html>

14. Santé Publique France. Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention. [Internet] Saint Maurice, 2022.

Disponible sur :

<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention#:~:text=L'intégration%20du%20test%20HPV,6%20premiers%20mois%20de%202021.>

15. Del Mistro, A., Frayle, H., Ferro, A., Fantin, G., Altobelli, E., & Giorgi Rossi, P. . Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. Preventive Medicine Reports, 2016 Dec 23;5:166-168. doi:10.1016/j.pmedr.2016.12.017.

16. Fujita M, Nagashima K, Shimazu M, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto S, Hanaoka H, Shozu M, Tsuruoka N, Kasai T, Hata A. Ripple effect of temporary self-sampling HPV test on screening uptake in the next round: A secondary analysis of the ACCESS randomized controlled trial. J Med Screen. 2025 Jun 26;9691413251352999. doi: 10.1177/09691413251352999. Epub ahead of print. PMID: 40567147.

17. Audiger C, Plaine J, Banaszuk AS, Olicard C, Sengchanh-Vidal S, Barré-Pierrel S. Effet de la mise en place du Programme organisé du dépistage du cancer du col de l'utérus sur les taux de couverture en France : analyse comparative des périodes 2015-2017 et 2020-2022. Bull Épidémiol Hebd. 2025 ; (3-4) : 33-40.

18. Mergui J-L. HPV et Auto-prélèvement pour toutes : une solution pour le futur. [Internet]. Paris, Gynéco Online. 2022 Juin.

Disponible sur :

<https://www.gyneco-online.com/gynecologie/hpv-auto-prelevement-pour-toutes-une-solution-pour-le-futur>

19. Pourcelet AG. Place de l'auto-prélèvement HPV dans le monde. Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale (SFCPCV) [Internet]. 2023 Juin.

Disponible sur :

<https://www.societe-colposcopie.com/newsletters/202306/page.php?zone=1&h=Article+1>

20. Cancer Council Australia. Cervical cancer screening. Sydney : Cancer Council Australia. [Internet].

Disponible sur :

<https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer/cervical-cancer-screening>

21. Haguenoer K, Boyard J, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Fontenay R, Marret H, et al. L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer de l'utérus : un essai randomisé en Indre et Loire. Bull Épidémiol Hebd. 2017;(2-3):59-65.

22. Institut national du cancer. Référentiel national – Dépistage du cancer du col de l'utérus – Cadre et modalités de recours aux auto-prélèvements vaginaux. Paris, 2022 Avril.

23. Légifrance. Arrêté du 16 janvier 2024 relatif aux programmes de dépistages organisés des cancers. JORF n°0021 du 26 janvier 2024, texte n°14. Paris : Légifrance. 2024

24. Cerballiance. Papillomavirus - Réalisez votre auto-prélèvement [Internet]. Paris. Disponible sur :

<https://www.cerballiance.fr/fr/specialite/papillomavirus>

25. Laboratoires Oui Lab. Auto-prélèvement HPV [Internet]. Strasbourg : Laboratoires Oui

Lab.

Disponible sur :

<https://ouilab.com/le-prelevement/auto-prelevement-hpv/>

26. Morisson J. Évaluation de la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal dans le dépistage du cancer du col de l'utérus en médecine générale. Thèse de Médecine. Université de Bordeaux. 2024 Avril. 123p.

27. Michel M. Expérience de l'auto-prélèvement vaginal dans le dépistage du cancer du col de l'utérus dans une maison de santé pluriprofessionnelle en zone socio-économiquement défavorisée. Thèse de Médecine. Université de Nantes. 2023 Septembre. 106p.

Disponible sur :

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04337570v1/document>

28. Santé publique France. Mon bilan prévention : des outils accessibles pour appuyer les acteurs de « l'aller vers » auprès des personnes en situation de vulnérabilité [Internet]. Saint-Maurice, 2025 Janvier.

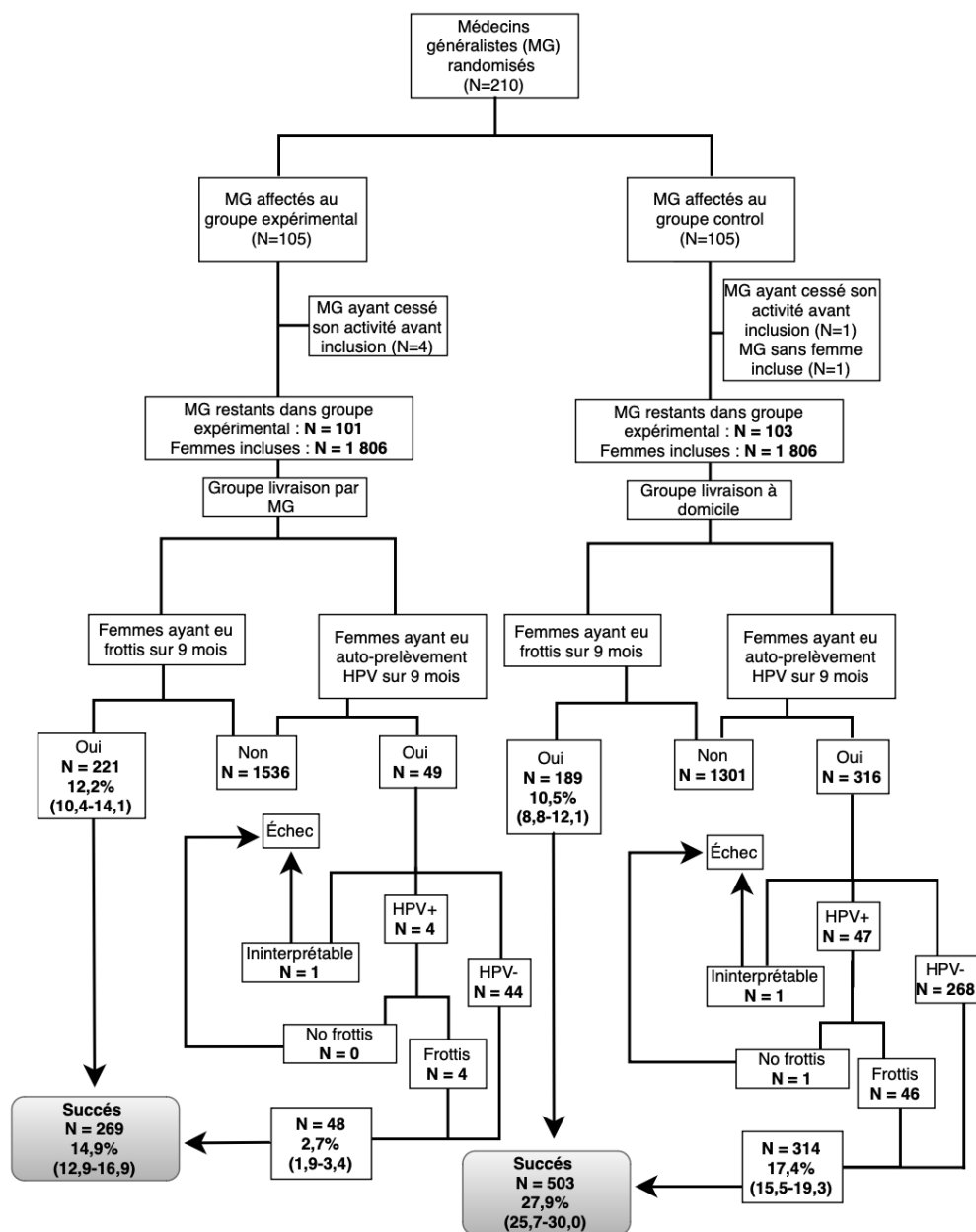
Disponible sur :

<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2025/mon-bilan-prevention-des-outils-accessibles-pour-appuyer-les-acteurs-de-l-aller-vers-aupres-des-personnes-en-situation-de-vulnerabilite#:~:text=Mon%20bilan%20pr%C3%A9vention%20est%20un,un%20plan%20personnalis%C3%A9%20de%20pr%C3%A9vention.>

29. Karnycheff T, Lucas-Gabrielli V, Mousquès J, Chevillard G. Soins de suivi gynécologique : quelles dynamiques territoriales depuis l'élargissement des compétences des sages-femmes ? Revue Francophone sur la Santé et les Territoires. 2025. [Article 2322]. doi:10.4000/12yp0

VI. ANNEXES

A. Flow chart de l'étude APACHE 3 et Résultats



B. APACHE 3 (Article)

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH
Volume 31, Number 10, 2022
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jwh.2021.0597

Open camera or QR reader and
scan code to access this article
and other resources online.



A Home-Mailed Versus General Practitioner-Delivered Vaginal Self-Sampling Kit for Cervical Cancer Screening: A Cluster Randomized Controlled Trial with a Cost-Effectiveness Analysis

Julie Boyard, MPH,^{1,2,†} Agnès Caille, MD, PhD,^{3,4} Solène Brunet-Houdard, MD,^{2,5}
Somany Sengchanh-Vidal, MD,^{1,†} Bruno Giraudeau, PhD,^{3,4} Henri Marret, MD, PhD,^{6,7}
Ghislaine Rolland-Lozachmeur, PhD,⁸ Emmanuel Rusch, MD, PhD,^{2,5,6}
Catherine Gaudy-Graffin, MD, PhD,^{6,9,10} and Ken Haguenoer, MD, PhD^{1,2,†}

Abstract

Objective: We assessed whether general practitioner (GP) delivery of a vaginal self-sampling kit was non-inferior to home-mailed delivery on cervical cancer screening (CCS) participation.

Methods: Two hundred and ten French GPs from Indre-et-Loire French department were randomized into two groups, and their unscreened women patients aged 30–65 were included in February–March 2015. In the GP delivery group ($n=105$ GPs; 1,806 women), women were sent a reminder letter inviting them to collect a vaginal self-sampling kit at their regular GP's practice. In the home-mailed delivery group ($n=105$ GPs; 1,806 women), women were sent a reminder letter with a vaginal self-sampling kit directly at home. The primary outcome was participation in complete CCS within 9 months. A cost-effectiveness analysis was also performed. **Results:** At 9 months, 14.9% (95% CI: 12.9–16.9) and 27.9% (95% CI: 25.7–30.0) of women in the GP and home-mailed delivery groups participated in complete CCS. The absolute between-group difference was –13.0 percentage points (95% CI: –15.9 to –10.0) in favor of the home-mailed delivery group, crossing the non-inferiority pre-defined non-inferiority margin of 5%. The home-mailed delivery strategy cost 50.81€ more per additional woman screened.

Conclusions: The GP delivery was inferior to home-mailed delivery in increasing participation in CCS. Home-mailed delivery of a vaginal self-sampling kit is a cost-effective way to increase CCS in that the additional cost of this strategy seems acceptable. This study is registered at www.Clinicaltrials.gov NCT02255084.

Keywords: cervical cancer screening, self-sampling, HPV, unscreened women, general practitioner, delivery

¹Cancer Screening Department, CHRU de Tours, Tours, France.

²Équipe d'accueil Recherche EA7505 (Éducation, Éthique, Santé), Université de Tours, Tours, France.

³INSERM CIC1415, CHRU de Tours, Tours, France.

⁴Université de Tours, Université de Nantes, INSERM, SPHERE U1246, Tours, France.

⁵Health Economics Evaluation Unit, CHRU de Tours, Tours, France.

⁶PRES Centre-Val de Loire Université, Université de Tours, Tours, France.

⁷Department of Gynecology and Obstetrics, CHRU de Tours, Tours, France.

⁸INSERM UMR 1101, Brest, France.

⁹Department of Bacteriology, Virology and Hygiene, CHRU de Tours, Tours, France.

¹⁰INSERM U1259, Tours, France.

[†]Current affiliation: CRCDC-CVL (Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers - Centre-Val de Loire), Tours 37000, France.

Introduction

CERVICAL CANCER is the third female cancer worldwide, with 569,847 estimated new cases and 311,365 deaths in 2018.¹ In mainland France, 2,920 new cases and 1,120 deaths from cervical cancer were estimated in 2018.² Organized cervical cancer screening (CCS) programs based on Papanicolaou cytology (Pap smear) have shown their efficiency in reducing cervical cancer incidence and mortality in most developed countries.³

When the study took place, France had no national CCS program, but 9 regions had a pilot program (based on Pap smear, as HPV test was not yet recommended in France at this time). During 2010–2012, the screening coverage was 62.3% over those 9 areas and 60.5% in Indre-et-Loire French department,² far from the national objective of 80%.⁴ Because most cervical cancers occur in unscreened women,⁵ we need complementary strategies to reach these women.⁶

Persistent infection with high-risk papillomavirus (HR-HPV) is the necessary risk factor for cervical cancer.^{7,8} For women 30–65 years old, HR-HPV-based tests are more sensitive to detect cervical intra-epithelial neoplasia grade 2–positive (CIN2+) lesions than is Pap smear, and the screening interval could be extended to 5 years for HR-HPV-negative women.⁹ Using the HR-HPV-based test as a primary screening test opens the possibility of self-sampling. By offering an in-home test performed by women themselves, many adherence barriers to that screening could be lifted. HR-HPV tests of vaginal self-sampling with a PCR step show similar sensitivity as clinician sampling to detect CIN2+ lesions.¹⁰

Several randomized controlled trials have shown greater participation when using a vaginal self-sampling kit mailed to unscreened women as compared with sending an invitation for a screening test performed by a health professional, whatever the self-sample device and the setting of the trial (pooled relative participation in intent-to-treat-analysis of 2.33, 95% confidence interval [CI] 1.86–2.91).¹¹ Offering a self-sampling kit to unscreened women could increase CCS coverage, but its weaknesses are lack of contact with a health professional and wasted resources.

The APACHE-3 trial aimed at assessing the noninferiority of general practitioner (GP) delivery as compared with home-mailed delivery of a vaginal self-sampling kit on CCS participation. As the cost of GP delivery is expected to be lower, a cost-effectiveness analysis was also performed to assess the efficiency of this strategy.

Methods

Study design

The APACHE-3 trial was a noninferiority two-parallel-group cluster randomized controlled trial. Randomization units were GPs from the Indre-et-Loire French department. A cluster design was chosen for logistical and economic considerations and to avoid contamination within general practices.

The study protocol was approved by the local ethics committee (n°2014-R30), and a waiver of individual participant-level informed consent was granted.

Settings and participants

The present study took place in the Indre-et-Loire French department where about 160,000 women are targeted for

CCS. In the regional program, unscreened women aged from 25 to 65 years old are routinely identified by crossing information from different sources: target population file and Pap smear reimbursement data from health insurance organizations and the major part (~90%) of Pap smear results from pathologists' labs.

By crossing the different sources of information, we considered that data on screening status were almost exhaustive. Unscreened women (no Pap smear in the past 3 years) receive an invitation letter from the Cancer Screening Department to have a Pap smear performed by their GP, gynecologist, or midwife. Nine months later, in the absence of Pap smear data, a reminder letter is sent.

Eligible women were 30–65 years old who declared one of the randomized GPs as referring GP and did not have a Pap smear within 9 months after an invitation letter. We included all women meeting first the inclusion criteria between February and March 2015 until reaching the target sample size of 3,612 women. The number of selected women could, thus, vary across the GPs.

Randomization and masking

The whole trial process with blinding at each step is described in Figure 1.¹² In October 2014, a random sample of 210 among the 527 GPs registered in the Indre-et-Loire area was included in the trial. There were no specific eligibility criteria for GPs. These 210 GPs were randomized with a 1:1 ratio to GP delivery or home-mailed delivery group. To avoid contamination, GPs practicing within the same medical practice were allocated to the same group. The allocation sequence was computer-generated and stratified on the practice size according to five strata (practices with 1, 2, 3, 4 or >4 GPs) by a statistician not further involved in the study.

The selection of women was handled by an independent computer programming company that is in charge of the screening program management software routinely used in the Cancer Screening Department (Zeus, OsiSanté, Thury-Harcourt, France) and that was not further involved in the study.

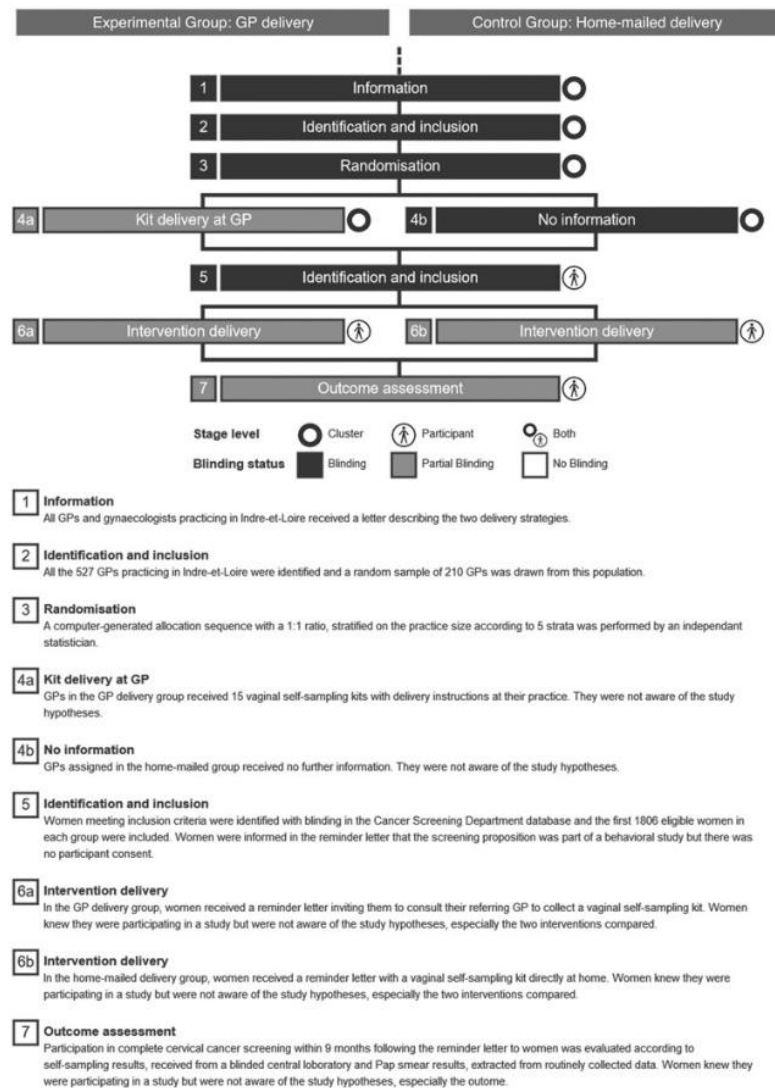
Owing to the nature of the intervention, GPs in the GP delivery group and women in both groups were aware of their group allocation but they were not aware of the study hypotheses. The women were not aware of the alternative intervention. Moreover, risk of bias was limited by the fact that the primary outcome was collected from routinely collected data and laboratory results measured by a blinded staff.

Interventions

Before the start of the trial, every GP and gynecologist practicing in the Indre-et-Loire region received a letter to inform them about the two delivery strategies, to sensitize them about vaginal self-sampling, and to let them know they could receive results letters for their patients.

In the GP delivery group, GPs were provided with 15 vaginal self-sampling kits, instructions for their delivery, and a copy of the letter that would be sent to included women. Eligible women received a reminder letter inviting them to consult their referring GP to collect a vaginal self-sampling kit. They were asked to use the kit at home.

FIG. 1. Timeline and blinding status of the cluster randomized trial process.



In the home-mailed delivery group, GPs received no further information. Eligible women received a reminder letter with a vaginal self-sampling kit directly at home.

In both groups, the vaginal self-sampling kit consisted of (1) a leaflet explaining how to perform the vaginal self-sampling (Supplementary Appendix SA), (2) a validated nylon flocked swab in a non-breakable dry sterile tube (52980C, Copan, Brescia, Italy),^{13,14} (3) a resealable plastic bag, (4) an identification sheet, and (5) a pre-stamped, pre-addressed envelope to return the self-sampling to a centralized laboratory (Virology Laboratory of the University Hospital of Tours, France) for HR-HPV testing.

In both groups, women could opt for a pap smear instead of self-sampling.

Practical course

Definitions of success and failure of the screening procedures were standardized (Supplementary Fig. S1). In case of a second uninterpretable HR-HPV test result, women were advised by phone to have a Pap smear. Women with negative HR-HPV test results were advised to have a Pap smear 3 years later. Women with positive HR-HPV test results were recommended to have a triage Pap smear within 3 months; they were re-contacted at 3 and 6 months after the HR-HPV results if the Pap smear was not performed within the time limit. In case of abnormal results, follow-up data were collected according to the French guidelines.¹⁵

Laboratory testing

The self-sampling device was first eluted in an adapted buffer (Abbott Cervi Collect specimen collection kit). HR-HPV detection was performed in a centralized laboratory (Virology Laboratory of the University Hospital of Tours, France) with a real-time PCR-based assay (Abbott RealTime High Risk HPV).^{16,17} This assay is intended to detect 14 HR-HPV genotypes—16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68—and to genotype specifically type 16 and 18. An endogenous human beta globin sequence is detected as a sample validity control for cell adequacy, sample extraction, and amplification efficiency.

In case of negativity for this control, a diluted sample was analyzed to exclude the presence of inhibitors. If the second test was negative for this internal control, the test result was considered uninterpretable. The HR-HPV results were classified as positive for HR-HPV when at least one HR-HPV genotype was detected and negative when no HR-HPV genotype was detected. Pap smears were evaluated in cytology laboratories according to usual practices. Laboratory tests were performed by staff with blinding to the group.

Outcome measurement

The primary outcome was the woman's participation in complete CCS within 9 months after the reminder letter. In both groups, participation in complete screening was defined as having a Pap smear or performing the self-sampling, completed by a triage Pap smear in case of positive results (within 9 months after the HPV results) (Supplementary Fig. S1).

Secondary outcomes were: (1) participation in complete CCS via vaginal self-sampling within 9 months after the reminder letter and (2) participation in complete CCS with a Pap smear within 9 months after the reminder letter.

Cytology (Pap smear) and histology (biopsy) results were extracted from routinely collected data from the Cancer Screening Department database. Pap smear results were classified by the 2014 Bethesda system.¹⁸ Histology results were classified as normal, CIN1, CIN2, CIN3, or cancer.

Data collection

Baseline characteristics for patients, GPs, and practices were extracted from the Cancer Screening Department database. HR-HPV test and Pap smear results were extracted from routinely collected data from the Cancer Screening Department database.

Statistical analysis

On the basis of results from a previous trial,¹⁴ we assumed a 20% participation in complete cervical screening percentage in both groups. The noninferiority margin was fixed at 5%. Considering a power of 90% and a two-sided alpha of 5%, we needed 1,350 women per group. We applied a variance inflation factor because clusters (*i.e.*, GPs) and not participants were randomized. By using the Cancer Screening Department database, we estimated an average number of eligible women per GP of 17.2, with a coefficient of variation of 0.9.

The inflation factor was calculated with the Eldridge et al. approach¹⁹. This factor is defined by $1 + [(CV^2 + 1) m - 1] \rho$, where CV is the coefficient of variation associated with the

size of the clusters, m is the average cluster size, and ρ is the intraclass correlation coefficient (ICC). Considering an ICC of 0.01 (this value was chosen according to the nature of the primary outcome, which is an "outcome" variable as opposed to a "process" variable, reflecting an individual choice, probably moderately affected by the cluster effect), the inflation factor was 1.30, leading to a sample size of 1,755 women per group. We planned to include 105 GPs, each associated with 17.2 women, on average, for 1,806 women needed per group.

The aim of the trial was first to assess the non-inferiority of GP delivery versus home-mailed delivery and in case non-inferiority was shown a second analysis would determine whether GP delivery was superior to home-mailed delivery (switch to superiority objective). Each analysis was planned to be tested at a one-sided type I error of 2.5%.²⁰

The primary analysis was performed at the individual level, according to the intention-to-screen principle. The GPs who changed their practice after randomization (practice cessation, address modification) were excluded from the analysis. For the primary outcome, percentages were reported with their 95% CIs. The estimation of the two-sided 95% CI from the between-group difference in participation percentages involved using a normal approximation.

Variances were adjusted for clustering at the GP level by using a ratio-estimator approach. Noninferiority would be declared if the lower boundary of the 95% CI of the between-group difference in the percentage of women with complete CCS (percentage in the GP delivery group minus percentage in the home-mailed delivery group) was not less than -5 percentage points. The same approach was used for secondary outcomes. Pre-specified subgroup analysis (age <50 vs. ≥50 years old) involved using a mixed logistic regression model with intervention group, subgroup and group* subgroup interaction as fixed effects, and cluster as a random effect.

The ICCs were estimated with the Fleiss and Cuzick estimator in each group with their 95% CIs obtained with the Zou and Donner method,²¹ with values truncated to zero in case of negative estimation. Analyses involved using SAS v 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Health-economic evaluation

Cost-effectiveness analysis involved using TreeAge 2017 software, modeling the women's pathway in a decision tree based on observed data from the APACHE 3 study. Effectiveness data corresponded to the primary outcome (success or failure). Direct medical costs arising between randomization and evaluation of the primary outcome were included in the analysis. For both groups, costs considered in the analysis were: costs for the different reminder letters (stationery, printing, labor required to prepare the mailing and postage) according to the groups; costs of postal return of self-sample to laboratory; costs of laboratory analysis (HR-HPV test) and mailing tests results; in case of uninterpretable result, costs for sending a second vaginal self-sampling kit; costs of reminder letters and phone calls after a positive HR-HPV result on the vaginal self-sampling without triage Pap smear, costs of consultation to perform a Pap smear (GP, midwife or gynecologist) including potential extra fees and costs of Pap smear analysis (cytology analysis) and result sending.

In the home-mailed delivery group, the cost of a vaginal self-sampling kit was considered for each reminder. In the GP delivery group, specific costs considered were: GP's consultation, vaginal self-sampling kit and the sending of this kit to GP. All these costs are detailed in Supplementary Table S1.

Costs have been valued from a societal point of view (*i.e.*, costs covered by health insurance, Cancer Screening Department, and women). No discounting was applied.

Mean cost per woman and cost-effectiveness ratios were calculated for each group. The incremental cost-effectiveness

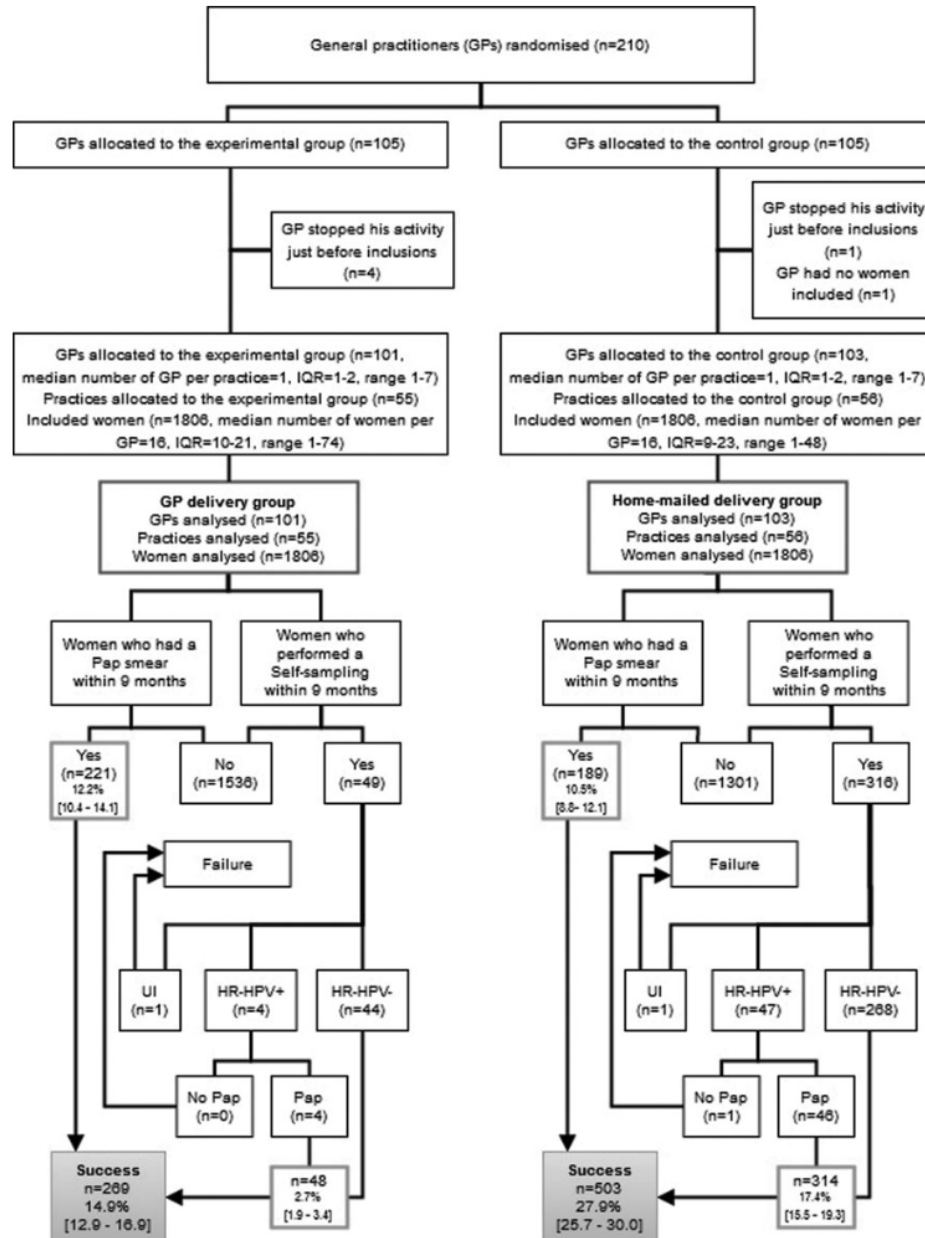


FIG. 2. Study flow chart and results. HR-HPV+, positive for high-risk HPV; HR-HPV-, negative for high-risk HPV; UI, uninterpretable HPV test result; IQR, interquartile range; GP, general practitioner; PAP, Papanicolaou cytology. Ninety-five percent confidence intervals are presented in brackets.

ratio (ICER) per extra screened woman was calculated by dividing the between-strategy mean cost per woman difference by the between-strategy rate of screened women at 9 months. One-way and deterministic sensitivity analyses were performed to evaluate the extent to which the uncertainty in effect and cost data would change the ICER.

Results

GPs and participants

Among the 210 randomized GPs (Fig. 2), 4 GPs in the GP delivery group and one in the home-mailed delivery group had stopped their activity (retired or changed practice) before the inclusion of women. One GP in the home-mailed delivery group had no eligible patient. From February to March 2015, 3,612 women, patients of the randomized GPs, were included in the study (1,806 in each group). The mean (standard deviation) age of included women was 50.6 years (11.2) and 48.9 years (11.1), respectively.

Study conduct

In the GP delivery group, 2 women had an uninterpretable HPV test result; one performed a second self-sampling. In the GP delivery group, some GPs gave the self-sampling kit to women not included in the study. In that case, the self-samplings were not analyzed by the centralized laboratory. Those women were advised by the Cancer Screening Department staff to have a Pap smear performed by a health care provider. The GPs in this group received phone calls and a reminder letter about delivery conditions.

Participation in complete CCS

In the GP delivery group, 269 of the 1,806 women (14.9%) participated in complete CCS within 9 months versus 503 of the 1,806 women (27.9%) in the home-mailed delivery group (Fig. 2 and Table 1). The absolute risk difference was -13.0 percentage points (95% CI: -15.9 to -10.0). The lower boundary was smaller than the prespecified -5 percentage-point non-inferiority margin. Thus, the non-inferiority of GP delivery was not met. Although the trial was intended to assess the non-inferiority of GP delivery over the home-

mailed delivery, our findings demonstrated that participation in complete CCS was significantly lower with GP delivery than with home-mailed delivery ($p \leq 0.001$).

Participation in complete CCS was mostly achieved by the use of Pap smear in the GP delivery group. Among the 269 women with complete CCS, 48 (17.8%) used self-sampling and 221 (82.2%) a Pap smear performed by a health professional. However, in the home-mailed delivery group, among 503 women with complete CCS, 314 (62.4%) used self-sampling and 189 (37.6%) a Pap smear performed by a health professional.

Participation in complete CCS by self-sampling was significantly lower in the GP delivery group as compared with the home-mailed group (2.7% vs. 17.4%; $p < 0.001$; Table 1). Participation in complete CCS by the use of Pap smear did not differ between groups (12.2% vs. 10.5%; $p = 0.13$).

Subgroup analysis according to age (35–49 vs. 50–65 years) consistently favored home-mailed delivery ($p_{\text{interaction}} = 0.2831$) (Supplementary Fig. S2).

Test results and women's follow-up

In the GP delivery group, 49 women performed self-sampling within 9 months, and 48 test results were interpretable, with 4 (8.3%) samples positive for HR-HPV (Fig. 2); the 4 women underwent the recommended triage Pap smear. A Pap smear test result was available for the 4 samples, and 1 was abnormal (25% of known results) (Supplementary Table S2).

In the home-mailed delivery group, 316 women performed self-sampling within 9 months, and 315 test results were interpretable, with 47 samples (14.9%) positive for HR-HPV; 46 (97.9%) of these women underwent the recommended triage Pap smear. A Pap smear test result was available for 44 of 46 samples, and 5 (11.4% of known results) were abnormal (Supplementary Table S2).

Finally, among women who participated in complete CCS at 9 months after the reminder letter, 4 had CIN2 grade cancer or worse: 1 CIN3 in the GP delivery group among women who had a Pap smear, 1 CIN2 in the GP delivery group among HR-HPV-positive women, 1 CIN2 in the home-mailed delivery group among women who had a Pap smear, and 1 CIN3

TABLE 1. PARTICIPATION IN COMPLETE CERVICAL CANCER SCREENING WITHIN 9 MONTHS AFTER SENDING REMINDER LETTERS, BY TRIAL GROUP

	GP delivery (n = 1,806)	Home-mailed delivery (n = 1,806)	Absolute difference in percentage points (95% CI)	p-value ^a
	n (%) [95% CI] ICC (95% CI)			
Total complete participation (by self-sampling or Pap smear)	269 (14.9% [12.9–16.9]) 0.021 (0.001–0.220)	503 (27.9% [25.7–30.0]) 0.004 (0.002–0.098)	-13.0 (-15.9 to -10.0)	<0.001
Complete participation by self-sampling	48 (2.7% [1.9–3.4]) 0.012 (0.000–0.519)	314 (17.4% [15.5–19.3]) 0.011 (0.000–0.171)	-14.7 (-16.7 to -12.7)	<0.001
Complete participation by Pap smear	221 (12.2% [10.4–14.1]) 0.022 (0.001–0.254)	189 (10.5% [8.8–12.1]) 0.018 (0.000–0.263)	1.8 (- 0.7 to 4.3)	0.13

^ap values were obtained from a ratio estimator approach based on the standard Pearson chi-square statistic with adjustment for clustering ICC, intraclass correlation coefficient; GP, general practitioner.

TABLE 2. COST-EFFECTIVENESS RESULTS

	GP delivery	Home-mailed delivery
Base-case results		
Number of women included	1,806	1,806
Participation rate	0.149	0.279
Total cost	16,272.06 €	28,173.60 €
Mean cost per women included	9.01€	15.60€
Cost-effectiveness ratio	60.52€	56.00€
Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per extra-screened woman	Ref.	50.81€
Sensitivity analysis (ICER per extra-screened woman)		
Cost of home-mailed delivery kit = 5.00€ (1.559€ ^a)	Ref.	77.36€
Cost of HR-HPV test and mailing of results = 20.00€ (37.80€ ^a)	Ref.	30.57€
Probability of returning the test within 9 months in the GP delivery group = 5.43% (2.71 ^a)	Ref.	45.93€
Cost of the GP's consultation + sending the kit to the GP = 26.6438€ (24.6438€ ^a)	Ref.	50.39€
Proportion of Pap smears performed with and without fee overruns	Pap smear taking = 0.00 (0.45 ^a) Pas smear analysis = 0.00 (0.25 ^a)	Ref. Ref.
Pap smear analysis (cytology analysis) and results sending without extra fees = 20€ (15.40€ ^a)	Ref.	50.70€ 50.95€

^aBase value.

in the home-mailed delivery group among HR-HPV-positive women. In both groups, the CIN2+ detection rate among included women was 1.1‰.

Cost-effectiveness analysis

The mean cost per woman included was higher in the home-mailed than the GP delivery group (15.60€ vs. 9.01€) (Table 2). Nevertheless, the cost-effectiveness ratio favored the home-mailed delivery group (56.00€ vs. 60.52€) (Table 2). As compared with the GP delivery strategy, with the home-mailed delivery strategy, the gain in effectiveness generated an additional cost (ICER) of 50.81€ per extra screened woman. Costs of resources engaged per screened women for each intervention group are detailed in Supplementary Table S1.

Regarding the sensitivity analyses (Supplementary Table S3), the variable most affecting the ICER was the cost of home-mailed delivery. If this cost was 5€ instead of 1.559€, the ICER would be 77.36€ per extra screened woman. A 50% reduction in the cost of HR-HPV test analysis and mailing results (20.00€ instead of 37.80€) and a doubling of the probability of returning the test within 9 months in the GP delivery group (5.43% instead of 2.71%) would decrease the ICER (30.57€ and 45.93€). The other variables did not significantly affect the ICER.

Discussion

In a large sample of 3,612 women, we did not show the non-inferiority of GP delivery of a vaginal self-sampling kit and conversely, we found that participation in complete CCS was significantly higher in the home-mailed group. The substantial increase in participation with the home-mailed delivery strategy offset its higher mean cost, leading to a lower cost-effectiveness ratio as compared with the GP delivery strategy. Sending a kit directly to the home so that the women can take the sample themselves improved adherence to CCS.

Our study is the first to compare home-mailed delivery versus the delivery by the GP. In Italy, a similar trial assessed delivery by another health professional, the pharmacist. As

for our study, participation was almost halved as compared with directly mailing the self-sampling kit to the women's home (21.6% vs. 11.9%).²² This lower participation rate with health professional delivery could have several explanations. This strategy requires an additional step that consisted, in our study, of making an appointment with a GP.

Women may have felt embarrassed by this type of proposal or the autonomy offered by the kit may have frightened some of them, especially without seeing it. It would have been interesting to do subgroup analyses according to socioeconomic status and educational levels, but such information is not part of the Cancer Screening Department database. In addition, health professionals may not have been well informed about this new type of sampling.

Owing to the higher participation rate with the home-mailed than GP delivery strategy, the cost-effectiveness ratio was lower with the former strategy. Numerous studies have shown that offering a self-sampling kit to under-screened women is an effective or cost-effective strategy under certain conditions.²³ In our study, the home-mailed delivery strategy was more expensive, with an ICER of about 50€ per extra screened woman as compared with the GP delivery strategy.

However, the final ICER for the home-mailed versus GP delivery strategy depends on the total number of women targeted and the expected success rate of the strategy. To reduce this additional cost while maintaining the increased participation, the cost of the HR-HPV test must be reduced while ensuring that the cost of the vaginal self-sampling kit remains low.

Since the end of our study, many high-income countries, including France, have switched to or are in the process of switching to first-line HR-HPV testing. Some countries such as The Netherlands²⁴ and Australia²⁵ have already included home-mailed self-sampling kits as an option in their national screening programs. The French authorities recommended in 2019 to switch from the Pap smear to the HR-HPV test for women aged 30–65 and to offer the vaginal self-sampling kit to under-screened women.²⁶

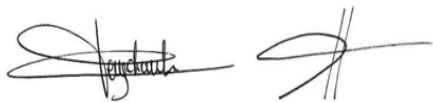
At the same time, the national CCS program has been set up in France. For future implementation of self-sampling kits,

- participation in a cervical cancer screening programme: A randomised trial. *Br J Cancer* 2014;111:2187–2196.
15. French National Agency for Accreditation and Evaluation in Health. Management of a patient with an abnormal cervical smear - 2002 update__Clinical Practice Guidelines. Published online 2002. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Frottis_anglais.pdf Accessed July 4, 2022.
 16. Hesselink AT, Meijer CJLM, Poljak M, et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk HPV assay according to the guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:2409–2410.
 17. Park Y, Lee E, Choi J, Jeong S, Kim HS. Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 Assays to Direct Sequencing and Genotyping of HPV DNA. *J Clin Microbiol* 2012;50:2359–2365.
 18. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015;123:271–281.
 19. Eldridge SM, Ashby D, Kerry S. Sample size for cluster randomized trials: Effect of coefficient of variation of cluster size and analysis method. *Int J Epidemiol* 2006;35:1292–1300.
 20. Morikawa T, Yoshida M. A useful testing strategy in phase III trials: Combined test of superiority and test of equivalence. *J Biopharm Stat* 1995;5:297–306.
 21. Zou G, Donner A. Confidence interval estimation of the intraclass correlation coefficient for binary outcome data. *Biometrics* 2004;60:807–811.
 22. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: An RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015;112:667–675.
 23. Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. *Prev Med* 2020;132:105953.
 24. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: Results of the VERA study. *Prev Med* 2017;101:96–101.
 25. Smith M, Lew JB, Simms K, Canfell K. Impact of HPV sample self-collection for underscreened women in the renewed Cervical Screening Program. *Med J Aust* 2016;204:1941e–19417.
 26. French National Authority for Health. [Evaluation of Papillomavirus research (HPV) in cervical precancerous and cancerous lesions primary screening and the place of double immunostaining p16/Ki67]. Published online July 10, 2019. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf Accessed July 4, 2022.

Address correspondence to:
Julie Boyard, MPH
CRCDC-CVL
CHRU de Tours
2 bis Boulevard Tonnellé
37044 Tours Cedex 9
France

E-mail: j.boyard@depistage-cancer.fr

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

JACQUOT Chloé

44 pages – 4 tableaux – 2 figures

Introduction : Depuis 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus fait partie d'un programme organisé qui consiste en la réalisation d'un prélèvement cervico-utérin de 25 à 65 ans. Le but étant de diminuer de 30% en dix ans l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus avec un taux de couverture de dépistage national qui devrait s'élever à 80%. Pour autant, ces mesures restent insuffisantes et le taux de couverture actuel est à 59,5%. Afin d'améliorer la participation au dépistage, l'auto-prélèvement vaginal (APV) avec recherche HPV est à l'essai dans de nombreuses études, notamment dans l'étude APACHE 3, conduite en Indre-et-Loire en 2015. L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer la participation au dépistage des femmes suite à APACHE 3, entre celles ayant réalisé un APV, un prélèvement cervico-utérin (PCU) ou aucun test pendant l'étude APACHE 3. Les objectifs secondaires étaient d'explorer les modalités de participation au dépistage (spontanée ou suite à une invitation ou une relance), de décrire les résultats et d'analyser les différences d'âges entre les participantes et les non participantes.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective, en incluant les femmes d'APACHE 3 et évalué la participation des trois différents groupes (APV, PCU, aucun test) à 4 et à 8 ans.

Résultats : 3 610 femmes ont été incluses. Les données ont montré une participation à 4 ans plus importante dans le groupe prélèvement cervico-utérin (PCU) avec 56% versus 37% dans le groupe auto-prélèvement vaginal (APV) et 30% chez les non participantes (NP). À long terme (à 4 et à 8 ans), nous avons retrouvé 28% de femmes à jour dans le groupe PCU, 19% dans le groupe APV et 12% dans le groupe NP. Les résultats ont été significatifs. Concernant les résultats, tous groupes confondus, nous avons mis en évidence 15 tests positifs à 4 ans et 58 tests positifs à 8 ans. Les femmes ont effectué plus fréquemment leur premier prélèvement après envoi d'un courrier (invitation ou relance) que spontanément. Enfin pour l'âge, les femmes dépistées à 4 ans, étaient relativement plus jeunes que celles qui ne réalisent pas de dépistage (47 ans versus 51 ans).

Conclusion : Les données suggèrent qu'à long terme, les femmes issues du groupe PCU participent plus au dépistage organisé, suivies par celles du groupe APV, tandis que les NP sont les moins impliquées.

Mots clés : Dépistage, cancer du col de l'utérus, prélèvement cervico-utérin, auto-prélèvement vaginal HPV

Jury :

Président du Jury :

Professeur Henri MARRET

Directeur de thèse :

Docteur Somany SENGCHANH et Docteur Ken HAGUENOER

Membres du Jury :

Docteur Laurence PHILIPPE

Docteur Ingrid DE JESUS CREMERS

Date de soutenance : 12 septembre 2025