Travail de fin d'étude – Master de spécialisation en médecine générale

Un kit d'auto-prélèvement vaginal, proposé par le médecin généraliste en collaboration avec le pharmacien, est-il un meilleur outil de dépistage pour le cancer du col de l'utérus chez les femmes bruxelloises sous-dépistées ?

Auteur : Dr Bosefe Anaïs

Promoteur : Dr Gosuin Julie

Université Catholique de Louvain

Année académique : 2022 - 2023

Table des matières :

Remerciements : 4
Résumé : 5
I. Introduction 8
1. Sélection du thème : 8
2. Généralités : 9
2.1. Epidémiologie : 10
2.2. Contexte : 10
2.3. Dépistage du CCU : 12
2.3.1. Précisions concernant le test HPV 15
2.4. Une nouvelle méthode de dépistage : L'auto-prélèvement 17
2.4.1. Précisions concernant l'auto-prélèvement vaginal 19
2.5. Vaccination contre le HPV : 22
3. Description de l'étude : 23
4. Objectif de l'étude : 25
II. Matériel et Méthode 27
1. Revue de la littérature : 28
1.1. Méthode P.I.C.O : 28
1.2. Critères de sélection des articles : 28
2. Méthode adoptée pour l'élaboration de l'étude : 29
2.1. Précisions concernant la question de recherche et le type d'étude : 29
2.1.1 Variables découlant de la question de recherche 31
2.2. Méthode de recrutement : 31
2.2.1 Précisions concernant la procédure mise en place pour le recrutement 32
2.3. Précisions concernant les deux bras de l'étude et le maniement des prélèvements : 33
2.3.1 Bras expérimental 34
2.3.2 Bras contrôle 35
3. Description de l'échantillon : 35
3.1. La population éligible à l'étude : 35
3.2. Taille de l'échantillon et durée de l'étude : 37
4. Procédure pour l'analyse des données : 37
5. Procédure appliquée pour le respect de la confidentialité : 38
6. Conflits d'intérêts : 39
III. Résultats 40
IV. Discussion 44

1. Points faibles de l'étude (biais) : 44
2. Points forts de l'étude : 45
3. Hypothèses : 47
V. Conclusion : 48
VI. Références : 50
VII. Annexes 54
Annexe 1 : Figures 54
Annexe 2 : Notice d'utilisation de « l'Evalyn® Brush » 57
Annexe 3 : Questionnaire destiné aux patientes (élaboré par le Dr Laura Prud'Homme) 60
Annexe 4 : Stratégie de recherche et résultats qui en découlent 63
Annexe 5 : Document d'information et de consentement destiné aux patientes 67
Annexe 6 : Accord du comité éthique – Lettre de motivation jointe pour la soumission de l'amendement et Avis favorable de cet amendement 80

Remerciements :

Tout d'abord j'aimerais remercier ma promotrice, le Dr. Julie Gosuin, pour son implication, sa disponibilité dès la genèse de ce projet et pour ses précieuses recommandations lors de la finalisation de mon TFE.

Merci également :

Aux Dr. Cindy Simoens et Sophie Denoël, merci pour votre professionnalisme, votre expertise et de m'avoir motivé lors de nos nombreux échanges durant nos vidéo-conférences.

Au Dr. Zinga, ma maître de stage, merci pour votre accompagnement tout au long de ces 3 dernières années. J'ai pu apprendre énormément à vos côtés et je ne vous oublierai pas. Encore merci pour la relecture de ce TFE.

À mes meilleures amies, Sandrine et Mounia, merci pour votre soutien indéfectible et votre présence dans ma vie. Mounia, merci d'avoir pris de ton temps précieux pour la relecture.

À ma famille, pour votre perpétuel soutien tout au long de mon cursus. Une mention spéciale à ma petite sœur Jeanne-Marie qui m'a aidé ces derniers jours.

À mon compagnon, Diamantin, qui m'apaise et qui me rassure chaque jour.

Résumé :

Introduction : En 2020, on dénombre 593 femmes touchées par le cancer du col de l'utérus (CCU) en Belgique. On constate que la plupart de ces cancers surviennent chez des femmes appartenant à des milieux plus défavorisés qui sont, elles, souvent sous-dépistées. Le nombre de patientes dépistées diminue au fil des années en régions bruxelloise et wallonne et ce à cause de la politique de dépistage qui reste opportuniste dans ces régions. On constate également que la méthode de dépistage actuelle (Pap-test) semble atteindre ses limites et qu'il serait judicieux d'intégrer le test HPV au dépistage. En effet, le test HPV est plus efficient pour diminuer l'incidence du CCU. Le fait que celui-ci soit réalisable à partir d'un auto-prélèvement vaginal (APV) apporte une plus-value d'autant plus que les études révèlent qu'il pourrait améliorer la participation des femmes sous-dépistées. De plus l'implication des médecins traitants, qui pourraient identifier les risques liés au CCU de leurs patientes, ainsi que des pharmaciens qui délivreraient ces kits d'APV constitue un atout non négligeable. L'objectif de cette étude est donc double. Premièrement, il s'agirait de vérifier si l'offre d'un matériel d'APV par le médecin généraliste en collaboration avec le pharmacien permet d'augmenter la participation au dépistage du CCU. Deuxièmement, de prouver que les facteurs de risque du CCU peuvent être identifiés avec précision par les médecins traitants à partir du dossier médical informatisé.

Matériel et méthode : Les patientes éligibles seront recrutées et randomisées dans l'un des deux bras de l'étude. Dans le bras expérimental, les patientes recevront la prescription d'un kit d'APV à récupérer en pharmacie et dans le bras contrôle, elles recevront la recommandation d'effectuer un Pap-test. L'objectif étant de recruter 150 patientes au total. Pour l'identification des facteurs de risque du CCU on se référera à un questionnaire à compléter par chaque patiente.

Résultat : Vu le nombre insuffisant de patientes recrutées, l'étude est toujours en cours. Il est impossible de communiquer des résultats définitifs pour le moment.

Conclusion : La promotion du dépistage du CCU grâce à l'utilisation de kits d'APV à récupérer en pharmacie suite à une prescription faite par le médecin traitant qui connaît ses patientes et leurs facteurs de risque (dossier médical informatisé) est une piste à développer pour augmenter la participation des femmes bruxelloises sous-dépistées.

Mots-clés :

Uterine cervical neoplasms – Female – Human papillomavirus DNA tests – Screening – Vagina – Vaginal smaers

Indexation :

X75 – QS41 – QS46 – 37.006 – QC22 – QD42 – QP6 – QS13 – QR325

Liste des abréviations :

AIM : Agence Intermutualiste

APV : Auto-prélèvement vaginal

ARN m : ARN messager

ASC-H : Atypical Squamous Cells, cannot exclude High grade lesion (cellules atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade)

ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (cellules atypiques de signification indéterminée)

BIM : Bénéficiaire de l'Intervention Majorée

CCU : Cancer du col de l'utérus

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intraépithéliale)

FCV : Frottis cervico-vaginal

HAS : Haute Autorité de Santé

HC2 : The hybrid capture 2 assay (Le test de capture hybride 2 par amplification du signal)

HIV : Human immunodeficiency virus (virus de l'immunodéficience humaine)

HPV : Human Papillomavirus (Papillomavirus humain)

Hr-HPV : High risk Papillomavirus (Papillomavirus humain à haut risque oncogène)

H-SIL : High grade Squamous Intraepithélial Lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

IST : Infection sexuellement transmissible

KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé

L-SIL : Low grade Squamous Intraepithélial Lesion (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade)

OMS : Organisation mondiale de la santé

Pap-test : Test de Papanicolaou

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RISCC : Risk-based Screening for Cervical Cancer

RS : Rapports sexuels

TFE : Travail de fin d’étude

I. Introduction

1. Sélection du thème :

Au cours de ma première année d'assistanat, une de mes amies et collègue assistante en médecine générale m'a proposé via l'un des médecins animateurs de son séminaire locorégional de participer à une étude qui pourrait faire l'objet d'un travail de fin d'étude (TFE). Le thème de cette étude m'a directement touché car il s'agit de prévention et ce, dans le domaine de la gynécologie qui est une spécialité pour laquelle j'ai un attrait particulier.

Cette étude visant à augmenter l'adhésion des femmes au dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) se fait en collaboration avec Sciensano et fait partie d'un projet plus large intitulé le projet RISCC (Risk-based Screening for Cervical Cancer).

J'ai pu constater dans ma jeune pratique qu'un bon nombre de femmes n'étaient pas en ordre de dépistage du CCU. La plupart d'entre elles étaient issues de milieux sociaux modestes.

En discutant avec mes collègues et confrères/consœurs pratiquant à Bruxelles, il apparaît qu'il est parfois compliqué d'amener certaines patientes à se faire dépister car ces dernières n'en voient pas l'utilité sous prétexte qu'elles « se sentent en bonne santé » ou tout simplement parce qu'elles ne sont pas assez informées sur le CCU.

En outre, en interrogeant mon entourage féminin qui n'évolue pas dans le milieu médical je me rends compte qu'il y a une appréhension du Pap-test en ce qui concerne son caractère « invasif » suite à la mise en place du spéculum et qu'il y a également un manque d'information sur l'importance du dépistage.

Ce TFE est donc l'occasion d'explorer ce thème et tenter d'apporter des solutions aux différents problèmes sus-cités.

2. Généralités :

Le CCU est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium malpighien du col de l'utérus. C'est un cancer qui évolue lentement au départ de lésions précancéreuses qui persistent longtemps avant de progresser vers un cancer invasif. Un dépistage efficace par frottis réguliers permet donc de le détecter et le traiter précocement. (1)

Les "Human Papillomavirus" (HPV) sont la cause la plus importante du cancer du col utérin. (1, 2, 4)

Les HPV sont des virus à ADN de petite taille, très résistants, qui infectent les épithéliums cutanés et les muqueuses. (2) Il existe plus de 100 variantes d'HPV, parmi ceux-ci environ 40 types infectent les épithéliums muqueux et sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. (2,3) Parmi les HPV à faibles risque, les types 6 et 11 sont plus fréquemment responsables de condylomes qui se développent dans la zone ano-génitale et qui sont très contagieux. (4)

Les types à haut risque (Hr-HPV), sont responsables de lésions précancéreuses et peuvent donc évoluer en CCU mais aussi vers certains cancers ano-génitaux et de l'oro-pharynx car ces régions anatomiques sont tapissées d'un épithélium malpighien. (2,3, 4) Parmi les Hr-HPV, les souches 16 et 18 causent près de 50% des lésions précancéreuses de haut grade du col de l'utérus et sont à l'origine d'environ 70% des CCU. (4,5)

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente au monde (environ 80% de porteurs parmi la population sexuellement active). La transmission se fait par contact cutanéomuqueux. La plupart des personnes sont infectées après les premiers rapports et le risque d'infection à Hr-HPV augmente à ce moment, pour diminuer avec l'âge. Plus de 90% de ces infections parviennent à être éliminées entre 2 à 5 ans. (2)

Une infection persistante à HPV constitue un facteur de risque de développer un CCU mais n'est pas responsable à elle seule du cancer. En effet, il y a d'autres facteurs de risques associés : facteurs socio-économiques, facteurs comportementaux (multiples partenaires, âge précoce des premiers rapports sexuels (RS), RS non protégés, tabagisme actif,..), coexistence d'autres IST, vulnérabilité immunitaire. (2,6)

2.1. Epidémiologie :

Dans notre pays, le CCU est le 21ème cancer le plus fréquent et le 4ème plus important chez les jeunes femmes de 25 à 44 ans. En 2020, on compte 593 femmes qui ont été touchées par le CCU. En 2019, 143 femmes ont succombé à ce cancer. (1,7)

A l'échelle mondiale en 2020 : on peut dénombrer environ 604.000 femmes qui ont développé ce cancer dont 342.000 femmes qui en sont décédées. (5)

Parmi les femmes atteintes d'un cancer du col utérin dans le monde entier, 85% sont originaires de pays à revenus socio-économiques faibles. On remarque que ces pays ont un nombre de CCU plus élevé comparé aux pays plus développés. (7)

L'incidence de ce cancer est peu élevée dans les pays disposant d'un bon système de dépistage (comme l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale, la Nouvelle-Zélande et l'Australie). Néanmoins dans ces pays, on constate que certaines femmes sont sous-dépistées (femmes ayant un faible niveau de connaissance, appartenant à un milieu défavorisé ou rural, appartenant à un milieu socio-économique faible) et la plupart des cancers surviennent chez ces dernières. (7, 8)

2.2. Contexte :

Actuellement dans notre pays, la politique de dépistage du CCU est différente dans les 3 régions. En Flandre, il existe un programme de dépistage officiel depuis 2013 qui cible toutes les femmes entre 25 et 64 ans qui n'ont pas fait leur frottis au cours des 3 dernières années. En région wallonne et bruxelloise le dépistage est opportuniste c'est-à-dire que les patientes viennent de leur propre initiative pour le dépistage ou qu'il leur est proposé quand elles consultent pour une toute autre raison médicale. (7, 9)

En Europe, on constate que l'incidence et la mortalité liées au CCU sont plus élevées dans les pays ou régions qui se contentent d'un dépistage opportuniste comparés aux pays qui ont mis en œuvre des programmes de dépistages organisés. (10)

Un inconvénient supplémentaire de ce dépistage opportuniste est que les patientes provenant d'un milieu socio-économique plus élevé et donc à bas risque sont souvent sur-

dépistées à l'instar des patientes appartenant à des milieux défavorisés qui elles sont sous-dépistées. (10, 11, 12)

Cela reflète bien la situation en Belgique où ce dépistage opportuniste est corrélé à une forte diminution du taux de participation au cours des dernières années. En effet, le taux de couverture est passé de 65,3 % en 2008 à 46,3 % en 2017 en région bruxelloise et de 64 % en 2008 à 48,2 % en 2017 en région wallonne (**annexe 1**). (11)

On observe également une diminution globale de la participation des femmes malgré le fait que le frottis soit gratuit pour toutes depuis 2013. Par contre, les femmes moins défavorisées (non-BIM) présentent un taux de couvertures légèrement plus élevé que les femmes défavorisées (BIM) malgré le fait que pour ces dernières le frottis était déjà gratuit avant 2013 (**annexe 1**). (11)

Pareillement on note une baisse de la couverture selon l'âge de 2008 à 2017. Bien que les femmes jeunes soient mieux dépistées que les femmes plus âgées, on constate que cette baisse de couverture est plus importante chez les femmes jeunes or ces dernières sont plus sujettes à développer un CCU (**annexe 1**). (11) En effet le taux d'incidence du CCU commence à augmenter après 25 ans avec une incidence maximale autour de 40 ans dans les pays aux ressources plus élevées comparés aux pays à plus faibles ressources où l'incidence peut continuer d'augmenter jusque 55-69 ans. (13) En Belgique, le CCU est le 4ème cancer le plus important chez les femmes de 25 à 44 ans. (7)

Cette baisse de la couverture chez les femmes jeunes soulève un questionnement : cette diminution pourrait-elle être corrélée à l'introduction de la vaccination contre le HPV en 2007 ? Cela ne semble pas plausible car le nombre d'adolescentes vaccinées à cette période ne constitue qu'une faible portion des femmes cibles entre 2015 et 2017 selon le quatrième rapport de l'Agence Intermutualiste (AIM). (11)

Toutes ces observations confirment qu'un dépistage organisé est essentiel pour réduire l'incidence et la mortalité liée au CCU.

Malheureusement en Europe les politiques, l'organisation et les pratiques de dépistage diffèrent d'un pays à l'autre. En effet, l'incidence du CCU en Europe varie considérablement. (10, 14) La couverture vaccinale contre le papillomavirus est faible dans les pays où

l'incidence est la plus élevée et les résultats du dépistage sont hétérogènes dans les pays européens. (14)

Malgré une politique de dépistage cytologique organisée dans certains pays européens les analyses récentes indiquent certaines limites ; on constate que les taux d'incidence du CCU cessent de diminuer voire augmentent. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une hausse de l'exposition aux HPV oncogènes, par une diminution du taux de couverture au dépistage surtout chez les jeunes femmes et par les limites du test cytologique. (14)

Suite à l'appel mondial lancé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2018 visant à éliminer le CCU comme problème de santé publique d'ici 2030, le but serait que tous les pays européens puissent atteindre les objectifs cibles, c'est-à-dire :

1. Obtenir une couverture vaccinale contre le HPV d'au moins 90 % chez les filles avant l'âge de 15 ans et également chez les garçons.
2. Déterminer un dépistage organisé et uniformisé du HPV basé sur la population et atteindre une couverture de dépistage de 70 % dans la population, en fournissant éventuellement des tests de dépistage du HPV sur des auto-échantillons pour les femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées.
3. Prendre en charge 90 % des femmes dont le dépistage est positif. (5, 14)

2.3. Dépistage du CCU :

En Belgique, le dépistage du CCU consiste en un frottis cytologique appelé également Pap-test. Ce frottis est réalisé par un professionnel de la santé formé qui prélève les cellules du col de l'utérus à l'aide d'une spatule adaptée. Le matériel récolté est ensuite appliqué sur une lame de verre et on parle alors de cytologie conventionnelle. Ce matériel peut aussi être rincé dans un liquide de conservation : on parlera de cytologie en milieu liquide. A savoir que l'échantillon provenant du frottis conventionnel ne permet pas la recherche d'HPV contrairement à la cytologie en milieu liquide. (9, 10, 15)

Le matériel fait ensuite l'objet d'une analyse microscopique par un pathologiste. (9, 10, 15)

Le résultat de cette analyse est classé comme suit :

- **Négatif** : absence de cellules anormales (NIL = *Negative for Intraepithelial Lesion*).

- **ASCUS** (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) : présence de cellules atypiques de signification indéterminée.

- **ASC-H** (*Atypical Squamous Cells, cannot exclude High grade lesion*) : présence de cellules atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade.

- **L-SIL** (*Low grade Squamous Intraepithélial Lesion*)/**H-SIL** (High *grade Squamous Intraepithélial Lesion*) : présence de cellules cancéreuses (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome avérés). (9)

Un tableau plus complet de la classification histologique se trouve en (**annexe 1**).

Les lésions précancéreuses appelées « Cervical Intraepithelial Neoplasia » (CIN) sont classées en 3 catégories : CIN 1 (≈ L-SIL), CIN 2 (≈ H-SIL), CIN 3 (≈ H-SIL). (9)

Une seconde lecture est normalement nécessaire ; en Belgique cette seconde lecture est obligatoire pour que le test HPV puisse être remboursé. (2, 9, 15)

En cas de résultat anormal (ASCUS, ASC-H, L-SIL/H-SIL) au test cytologique, les patientes sont recontactées pour effectuer des examens complémentaires. La nature de ces examens consiste à : réaliser un second frottis, faire un test HPV ou effectuer une colposcopie (examen direct du col à l'aide d'un microscope) accompagnée d'une éventuelle biopsie. (9)

Actuellement le Pap-test est réalisé chez les femmes de 25 à 64 ans tous les 3 ans. Le test cytologique présente néanmoins certaines limites :

- Une faible reproductibilité de la cytologie du fait de son caractère opérateur-dépendant.

- Une sensibilité insuffisante qui est contrebalancé par une sensibilité cumulative associée au dépistage récurrent (tous les 3 ans).

- L'absence de contrôle systématique de la qualité et de l'évaluation des procédures. (9)

De part ces limitations, les études ont montrés que le Pap-test n'est pas assez efficace pour détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses.

Une alternative plus performante que le test cytologique a donc dû être envisagée. Depuis 2015 on suggère que le Pap-test soit substitué par le test HPV. (9, 10)

En effet, des études cliniques randomisées ont démontré que les femmes dont le test HPV est négatif présentent un risque plus faible de CIN3 et de cancer du col de l'utérus que les femmes dont la cytologie cervicale est normale ; c'est pourquoi de nombreux pays s'orientent vers un dépistage via le test HPV. (15)

Le test HPV présente une sensibilité supérieure (96 %) au test cytologique pour la détection des lésions (pré-)cancéreuses, par contre sa spécificité est inférieure d'environ 10 % par rapport à la cytologie. Cette perte de spécificité est responsable d'un nombre plus élevé de faux positifs. Effectivement, toutes les infections à HPV n'évoluent pas vers des lésions cancéreuses et un test positif n'indique pas forcément la présence d'une lésion au moment où le test est effectué. (9, 10, 15)

Le test HPV est clairement plus efficient pour faire diminuer l'incidence du CCU, à condition qu'il soit réalisé chez les femmes à partir de l'âge de 30 ans. Avant cet âge, l'efficacité du test HPV est équivalente à celle de la cytologie en ce qui concerne la baisse de l'incidence du CCU. Cela s'explique par le fait qu'en dessous de 30 ans, les infections par HPV sont courantes et habituellement temporaires. Par conséquent, il existe un plus grand risque de sur-diagnostic qui peut mener à des complications obstétricales futures suite au sur-traitement des lésions détectées. Le test HPV n'est donc pas la méthode de dépistage idéale pour les femmes âgées entre 25 et 30 ans. Pour ces femmes, le Pap-test reste le gold-standard. (9, 15)

Cet effet protecteur que confère le test HPV, grâce à sa sensibilité plus élevée, permet d'espacer l'intervalle entre deux dépistages de 5 ans et ce parce que le risque de développer un cancer invasif est significativement plus faible après un test HPV négatif comparé au Pap-test. (9, 10, 15) De plus, l'allongement de l'intervalle du test de dépistage permet de réaliser des économies. (9)

Etant donné la plus faible spécificité du test HPV, sa systématisation en tant que test de dépistage primaire entraînerait une surconsommation des examens complémentaire ainsi qu'un sur-traitement des patientes testées positives. Il est donc essentiel d'établir un

système de triage pour différencier les femmes ayant des lésions (pré-)cancéreuses, dont les examens complémentaires et éventuels traitements seront véritablement nécessaires, des femmes chez qui le virus est présent mais qui n'ont développé aucune lésion. (9)

Actuellement il n'existe pas encore une stratégie claire concernant le système de triage idéal mais dans son rapport datant de 2015, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) préconise que les femmes à partir de 30 ans ayant un résultat positif au test HPV se voient proposer deux tests cytologiques de triage. Les femmes dont le premier Pap-test reviendrait positif seraient revues par le gynécologue afin de préciser le diagnostic et celles dont le test cytologique reviendrait négatif seraient convoquées pour un second Pap-test après 6 à 12 mois. Les patientes dont le test HPV est revenu positif mais dont les 2 tests de triages sont négatifs se verraient proposer un test HPV chaque année jusqu'à ce qu'il se négative. En cas de test HPV négatif, celui-ci est renouvelé tous les 5 ans.

Cet algorithme permettrait d'atteindre un équilibre adéquat entre efficacité et sécurité. (9)

Enfin, selon la Conférence interministérielle Santé publique de décembre 2022 le test HPV a été approuvé chez les femmes âgées de 30 à 64 ans.

Un nouveau schéma de dépistage du CCU devrait voir le jour ultérieurement. (16)

2.3.1. Précisions concernant le test HPV

Les technologies moléculaires pour la détection de l'ADN du HPV peuvent être divisées en deux catégories : les technologies amplifiées et les technologies non amplifiées.

Celles qui sont les plus utilisées en recherche clinique sont les technologies d'amplification que nous pouvons subdiviser en méthodes **d'amplification du signal** et **d'amplification de la cible** dont les deux principales sont respectivement : le test de capture hybride 2 par amplification du signal (« Hybrid captur 2 »/HC2) et la réaction en chaîne par polymérase (PCR).

- Le test de capture hybride 2 par amplification du signal (HC2) :

Le HC2 est un test HPV qui utilise des sondes ARN et une détection sensible des hybrides ADN/ARN capturés, mais qui n'implique pas d'amplification de l'ADN cible. La détection de l'ADN du HPV produit un signal lumineux dont l'intensité est liée à la charge virale.

Ce test présente l'avantage d'être disponible sous la forme d'un kit standardisé utilisable par la plupart des laboratoires et il s'est avéré très sensible pour la détection des CIN de haut grade et des cancers invasifs. (10, 17, 18)

L'inconvénient de ce test est qu'il ne permet pas de déterminer le type de HPV présent dans l'échantillon ; il indique uniquement la présence ou l'absence de HPV oncogène car le test s'hybride avec un mélange de sondes. Celles-ci permettent de mettre en évidence la présence de 5 types de virus à faible potentiel oncogène (HPV -6, -11, -42, -43, -44) et de 13 types de virus à fort potentiel oncogène (HPV -16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68). (10, 17, 18)

Outre les types de HPV que le test est censé détecter, il s'est avéré qu'il détectait également d'autres types de HPV qui s'hybrident avec le mélange de sondes. La contamination croisée avec d'autres types à haut risque peut être considérée comme bénéfique, mais une réaction croisée avec des types à faible risque diminue clairement la spécificité et constitue un inconvénient. (10, 18)

Un autre désavantage est que le nombre de copies virales qui doivent être présentes par échantillon pour obtenir un résultat positif est de 5000, ce qui est impossible à atteindre en cas d’auto-prélèvement vaginal car la quantité d’ADN présente n’est pas assez conséquente. La sensibilité et la spécificité seraient donc moindre comparé à un échantillon provenant du col de l’utérus. (17, 18, 19)

- La réaction en chaîne par polymérase (PCR) :

La PCR est une réaction chimique qui mène à la synthèse d'un grand nombre de copies de l'ADN du HPV cible.

Elle permet d'effectuer des tests sur des échantillons cellulaires peu abondants, de petites quantités d'ADN ou peu de copies virales et se compose de deux étapes principales :

- La première correspond à l'amplification de l'ADN cible.

- La seconde est la détection de la séquence d'ADN amplifié et l'analyse des produits de la PCR qui permet de différencier les souches du virus. (17)

L'avantage de la PCR d'effectuer des tests sur des petites quantités d'ADN est bénéfique pour les techniques d'auto-prélèvement où les quantités d'ADN collectées sont plus faibles. De plus grâce à la PCR, les tests HPV sur auto-prélèvement ont une sensibilité comparable à celle des tests effectués sur des échantillons prélevés par des cliniciens malgré une spécificité légèrement inférieure. (19)

Le principal inconvénient reste la spécificité plus faible. En effet, les infections à HPV sont généralement transitoires et seule une petite proportion déclenche un processus oncogène qui aboutira finalement au développement d'une lésion précancéreuse (CIN) ou d'un cancer invasif. (17)

D'autres techniques moléculaires (PCR) plus récentes basées sur l'ARNm peuvent avoir une valeur pronostique plus élevée, améliorant ainsi la spécificité et la valeur prédictive positive du test. Ces techniques détectent plus précisément l'ARNm des oncoprotéines E6/7 qui sont essentielles à la transformation des cellules infectées en néoplasie.

Ces oncoprotéines sont codées par les oncogènes E6/7 qui sont exprimés lors d'une infection active à HPV à haut risque. (17)

2.4. Une nouvelle méthode de dépistage : L'auto-prélèvement

La plupart des programmes de dépistage du CCU actuels n'atteignent pas l'objectif d'une couverture de 70 % et ce même dans les pays où le programme de dépistage organisé est bien développé comme en Suède. (20, 21)

Ces observations peuvent être expliquées par plusieurs facteurs :

- La prévalence de l'exposition aux Hr-HPV a augmenté au fil des années.

- Une partie des femmes dépistées présentant des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus ont un Pap-test faussement négatif.

- Certaines femmes ne participent pas au dépistage. (19)

Divers obstacles peuvent expliquer cette « non-participation » : le manque de connaissances sur le dépistage et le CCU, la peur du cancer, la distance à parcourir pour atteindre un professionnel de la santé, des croyances culturelles, la gêne occasionnée lors de l'examen gynécologique ou une réticence à le faire. De plus, certaines personnes ayant un col de l'utérus et ne s'identifiant pas comme des femmes peuvent renoncer au dépistage. (21, 22)

La plupart de ces obstacles pourraient être surmontés grâce à l'auto-prélèvement à domicile. En effet, le test HPV sur auto-prélèvement est possible et grâce à la PCR, la précision du test sur auto-prélèvement est similaire au test HPV sur échantillons cervicaux prélevés par le clinicien. (20-27)

Il existe deux stratégies d'auto-prélèvement :

- L'auto- prélèvement urinaire : la présence d'ADN du HPV dans les urines se justifie par le fait que les sécrétions vaginales s'accumulent entre les petites lèvres et autour du méat urétral. En effet, la cavité cervico-vaginale est exfoliée et auto-nettoyée constamment et les cellules desquamées se mélangent aux sécrétions vaginales. Ces sécrétions sont éliminées avec la première fraction de la miction.

Cela explique pourquoi on retrouve plus d'ADN du HPV au premier jet d'urine et moins dans les fractions suivantes. (23, 28)

Le moment de la collecte pourrait également avoir un impact sur la quantité d'ADN viral présent dans l'échantillon, étant donné qu'une plus grande quantité d'ADN du HPV pourrait être présente lorsque l'intervalle entre deux mictions augmente, car davantage de sécrétions vaginales et de débris excrétés ont le temps de s'accumuler. (28)

Néanmoins, certaines études montrent que le test HPV sur auto-prélèvement urinaire est moins sensible que le prélèvement cervico-vaginal réalisé par un clinicien pour la détection des Hr-HPV dont les HPV16 et 18. De plus, l'auto-prélèvement urinaire aurait une moins bonne sensibilité comparé à l'auto-frottis vaginal pour la détection des lésions cervicales de haut grade. Cette baisse de sensibilité pourrait s'expliquer par le fait que le site de l'infection

(le col utérin) se trouve à distance et que les cellules infectées récupérées dans les urines sont en faibles quantités. (23, 24)

En outre, certaines mesures comme la récupération du premier jet urinaire, l'utilisation d'un conservateur pour la détection du HPV et la conservation du prélèvement urinaire à 4 °C avant analyse favorisent la détection du HPV dans les urines. (24, 28)

- L'auto- prélèvement vaginal (APV) : Tel qu'expliqué précédemment, les cellules desquamées provenant du col de l'utérus se mêlent aux sécrétions vaginales et se retrouvent donc au niveau du vagin. (21) Il est donc aisé d'obtenir de l'ADN du HPV via un frottis vaginal. La méthode d'APV sera plus détaillée au point suivant.

L'auto-prélèvement semble également améliorer la participation au dépistage. Effectivement, certaines études ont montré que l'envoi d'un kit d'auto-prélèvement à domicile, comprenant une enveloppe pré-adressée et prépayée pour l'envoi de l'échantillon à un laboratoire pour le test HPV, augmentait la participation au dépistage par rapport aux femmes recevant une invitation standard pour un dépistage régulier. (19, 21 – 23, 25, 27)

Par contre la participation est moins élevée lorsque les femmes doivent accepter une invitation pour recevoir leur kit. (20) Il en va de même pour la stratégie visant à inclure les pharmacies comme fournisseur d'échantillons. Elle n'apporte malheureusement pas une augmentation de la participation comparée à une lettre de rappel standard. Néanmoins, cette alternative présente l'avantage de ne pas gaspiller les dispositifs envoyés aux femmes qui ne répondront pas et donc de faire des économies. (23 – 25)

L'auto-prélèvement pourrait donc augmenter considérablement la participation au dépistage du CCU dans les milieux ruraux, éloignés ou à faibles ressources. (20 – 26)

En conclusion, l'auto-prélèvement est une alternative envisageable pour augmenter la couverture du dépistage du CCU et pourrait également réduire les barrières culturelles, socio-économiques, sexuelles liées au dépistage et accroître l'équité. (20 – 26)

2.4.1. Précisions concernant l'auto-prélèvement vaginal

L'APV est une méthode simple permettant aux femmes de collecter de l'ADN du HPV sans l'intervention physique d'un professionnel de la santé. (19 – 27, 29)

Le test HPV étant possible à partir d'auto-échantillons vaginaux, il permet de concurrencer la méthode de dépistage actuelle.

Cependant, pour que la sensibilité du test HPV sur APV soit similaire à celle sur échantillons cervicaux prélevés par un praticien il faut qu'il soit basé sur la PCR qui a une sensibilité analytique élevée et qui est capable de détecter de faibles nombres de copies de HPV. (19, 21 – 27)

En effet lorsque le test HPV est basé sur l'amplification du signal (HC2), l'APV est moins sensible comparé au frottis cervico-vaginal (FCV) (19, 21 – 26, 29)

Le test HPV basé sur la PCR est aussi sensible pour la détection des CIN2+ et des CIN3+ pour l'APV comparé au FCV prélevé par le clinicien. Par contre, il légèrement moins spécifique. (19, 21 – 24)

La PCR reste donc la méthode de choix pour le test HPV sur APV. De plus, le test HPV devrait être muni d'un contrôle interne cellulaire pour confirmer la présence de cellules, l'extraction des acides nucléiques et l'efficacité d'amplification. (30)

Il existe différents types de dispositifs d'APV disponibles sur le marché :

- des brosses (Viba Brush®, Evalyn®Brush). L'Evalyn®Brush est le dispositif d'APV utilisé dans ce travail et son fonctionnement sera détaillé en **annexe 2**

- des écouvillons secs (Qvintip®) ou en milieu liquide (FLOQSwabs™)

- un système de lavage vaginal (Delphi Screener®)

- des tampons

Selon les études, le choix du dispositif d'APV ainsi que le milieu de recueil des cellules (milieux de conservation cellulaire type cytologie liquide, milieux de conservation virologiques, écouvillon sec) a un faible impact sur la performance en termes de sensibilité et de spécificité, à condition que le test HPV soit basé sur la PCR. (24, 29, 30)

Un autre aspect essentiel concerne le transport des dispositifs d'APV. En effet, les dispositifs d'auto-prélèvement en milieu sec sont plus facilement transportables pour l'envoi postal comparé à ceux en milieu liquide. Par contre, une fois arrivé au laboratoire les échantillons

secs sont ensuite remis en suspension dans un milieu liquide. (24, 29, 30) En ce qui concerne la performance diagnostique des tests, le milieu de transport des APV n'a pas d'impact significatif. (24, 30)

En revanche, des études mettent en évidence une altération de la performance des auto-prélèvements avec le temps. Les APV seraient stables environ un mois et au-delà, le nombre de prélèvements non contributifs ou invalides (absence de détection d'ADN cellulaire) augmente (24, 30).

Pour ce qui est de l'acceptabilité de l'APV auprès des femmes, les études révèlent qu'il est plus apprécié comparé au Pap-test car plus pratique (gain de temps), confortable et moins gênant. Cela vaut tant pour les femmes issues de milieux défavorisés que favorisés. (24)

Il est également nécessaire de discuter des tests HPV sur APV qui reviennent positifs. Certainement, en cas de résultat positif au test HPV sur auto-prélèvement les patientes devront se soumettre à un examen pelvien associé à un Pap-test. Pour cela il faudrait que les patientes soient enclines à effectuer la cytologie de triage car dans le cas contraire, l'avantage que peut conférer l'APV pour augmenter la couverture du dépistage pourrait être en partie compromis (19, 27).

Il serait donc primordial que les futures études se penchent vers la recherche d'un test moléculaire permettant d'effectuer un test réflexe sur les échantillons positifs pour le test HPV, cela éviterait aux patientes d'être recontactées pour la cytologie de triage. (19, 23, 27)

En résumé, pour intégrer l'APV au sein d'un programme de dépistage qui serait efficace plusieurs paramètres doivent être pris en compte tel que : le type de dispositif d'auto-prélèvement et de transport utilisé, la disponibilité et la mise à disposition des APV, la technique adoptée pour le test HPV (la PCR constitue le premier choix), l'information donnée aux patientes et leur acceptabilité ainsi que le coût (20, 24, 29, 30)

L'ensemble de ces mesures semble tout de même faisable étant donné que des pays comme l'Australie, les Pays-Bas et la Suède ont su introduire l'APV dans leur programme de dépistage. (19, 21, 29)

2.5. Vaccination contre le HPV :

Les premiers vaccins contre le HPV sont disponibles dans le monde depuis 2006.

Il existe actuellement trois vaccins contre le HPV disponibles et enregistrés par l'European Medicines Agency (EMA) :

- un vaccin bivalent (Cervarix®) ciblant les types 16 et 18 de l'HPV

- un vaccin quadrivalent (Gardasil®) ciblant les HPV de types 6, 11, 16 et 18

- un vaccin nonavalent (Gardasil-9®) ciblant les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. (31, 32)

Les deux premiers vaccins sont disponibles et remboursés dans notre pays depuis 2007. Le 3ème est disponible depuis 2016 et le remboursement est effectif depuis juin 2017. (31)

Depuis 2007 de nombreux pays, principalement les pays à revenus élevés, ont introduit la vaccination contre le HPV. (30) Malgré les efforts de vaccination, la couverture mondiale de la vaccination contre le HPV est seulement d'environ 15 % et ce par manque de programmes de vaccination uniformisés et suite à un accès limité à cette mesure préventive plus particulièrement dans les pays à revenus faibles. (5, 32)

Dans notre pays la couverture vaccinale diffère d'une communauté à l'autre : en Flandre la couverture vaccinale est proche des 90 % (2016) tandis qu'en fédération Wallonie-Bruxelles elle est située entre 36 et 50 % (2017). Cette grande disparité se justifie par le fait que le programme de vaccination géré par la médecine scolaire en Flandre (2010) est beaucoup mieux organisé comparé à la Wallonie et à Bruxelles. En Flandre, les filles étaient systématiquement vaccinées en première secondaire (étendu aux garçons depuis 2019 dans toute la Belgique) tandis qu'en fédération Wallonie-Bruxelles, pour des questions d'organisation et d'acceptabilité (nombreuses réticences), la couverture vaccinale reste plus faible. (7, 33)

L'efficacité et la sécurité des vaccins anti-HPV pour prévenir les infections par ce virus, les CIN ainsi que le cancer invasif ont été démontrés par plusieurs essais cliniques. (5)

Ces vaccins sont plus efficaces s'ils sont administrés avant la première exposition au virus c'est-à-dire avant les premiers rapports sexuels. Il est donc recommandé de vacciner les adolescents, tous sexes confondus, de 9 à 14 ans selon un schéma vaccinal en 2 doses. (5, 31)

Pour ceux qui auraient échappé à la vaccination prophylactique, une vaccination de rattrapage pour les jeunes de 15 à 26 ans est possible selon un schéma vaccinal en 3 doses. Cette vaccination est d'autant plus efficace chez les patients qui ne sont pas encore sexuellement actifs.

Cette vaccination de rattrapage est également fortement conseillée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), les patients ayant le HIV et les patients transplantés. Ils constituent tous un groupe à risque d'infections à HPV, CIN et/ou lésions cancéreuses (risque augmenté chez les patients transplantés et HIV). (31)

En revanche, la vaccination des femmes contre le HPV ne dispense pas du dépistage du CCU. En effet, les vaccins existants ne protègent pas contre la totalité des souches potentiellement oncogènes. Le dépistage reste essentiel pour la réduction de l'incidence et de la mortalité du CCU. (5, 9)

3. Description de l'étude :

Comme expliqué ci-dessus, ce travail réalisé est en collaboration avec Sciensano. Il fait partie intégrante d'un projet à l'échelle nationale, nommé étude « BELGSSAR » [Belgian GP self-sampling RISCC (Risk-based Screening for Cervical Cancer) trial] et est coordonné par le Dr Marc Arbyn (Sciensano, Bruxelles, Belgique).

L'étude BELGSSAR est menée dans huit cabinets de médecine générale en Belgique, répartis sur quatre sites (Gand, Louvain, Bruxelles et Liège). Dans chacun des quatre sites, deux cabinets de médecine générale associés à une université ont été sélectionnés. Les résultats qui seront obtenus dans ces différentes pratiques de médecine générale seront par la suite comparés dans l'espoir de pouvoir en tirer des conclusions transposables à l'échelle nationale. Cela permettrait d'implémenter de nouveaux programmes de dépistage plus efficaces que ceux présents actuellement dans notre pays.

Les deux hypothèses à corroborer dans cette étude sont :

1/ Vérifier que l'offre d'un matériel d'auto-prélèvement par le médecin généraliste permet d'augmenter la participation au dépistage du CCU.

2/ Prouver que les facteurs de risque du CCU peuvent être identifiés avec précision à partir du dossier médical informatisé des patientes par les médecins généralistes.

Le protocole entier et le questionnaire (**annexe 3**) de cette étude ont été réalisés par le Dr Laura Prud'homme avec l'aide du Dr Marc Arbyn (Sciensano). Le Dr Laura Prud'homme fait donc partie intégrante d'une des études pilotes du projet BELGSSAR et a réalisé son TFE en médecine générale (année académique 2020 – 2021) sur le sujet. Le protocole ainsi que le questionnaire ont été repris dans les autres études pilotes dont la mienne.

Le TFE du Dr Prud'homme portait sur la réalisation du protocole évaluant l'impact de **l'auto-prélèvement urinaire** sur la participation au dépistage et l'analyse transversale des facteurs de risque d'une population bruxelloise sous-dépistée.

Certaines parties de ce protocole ont été légèrement modifiées pour mon étude pilote et ont également été utilisées dans le cadre de la rédaction de mon TFE.

L'étude BELGSSAR s'inscrit dans un projet européen appelé RISCC (Risk-based Screening for Cervical Cancer) qui fait partie du programme Européen Horizon2020 (Health, demographic change and wellbeing, personalised medicine, SC1-BHC-30-2019 – Towards risk-based screening strategies for non-communicable diseases).

Le RISCC est un consortium multidisciplinaire de chercheurs clés dans le domaine du HPV, du dépistage et de la vaccination contre le HPV, qui vise à développer et à évaluer le premier programme de dépistage du cancer du col de l'utérus basé sur les risques, à fournir des outils de mise en œuvre open source et à contribuer à l'élimination du cancer du col de l'utérus en Europe. (35)

Le projet RISCC développera une approche de dépistage en fonction du risque qui prendra en compte les antécédents de dépistage, le statut vaccinal contre le HPV et d'autres facteurs de risque pertinents pour permettre une diminution de l'incidence du CCU. (36)

Les facteurs de risque des femmes sous-dépistées pourront être utilisés pour la base de données du projet RISCC grâce au questionnaire élaboré par le Dr Laura Prud'homme dans le cadre de l'étude BELGSSAR. En effet, les facteurs de risque ne sont pas accessibles via les registres du cancer.

En ce qui concerne l'objectif de mon étude, il se focalise sur 2 points :

1/ Investiguer la façon dont les médecins généralistes en collaboration avec les pharmaciens peuvent augmenter la participation au dépistage du CCU des femmes bruxelloises sous-dépistées en leur proposant un kit d'auto-prélèvement vaginal.

2/ Prouver que les facteurs de risque du CCU peuvent être identifiés avec précision à partir du dossier médical informatisé des patientes par les médecins généralistes.

Les détails de l'objectif de ce travail sont décrits dans le point suivant.

4. Objectif de l'étude :

Le but de cette étude est d'investiguer si la participation au dépistage du CCU des femmes bruxelloises sous-dépistées peut être améliorée en intégrant les médecins généralistes et les pharmaciens dans le processus.

Pour vérifier cette hypothèse, l'objectif est divisé en 2 points :

1/ Vérifier si l'offre par le médecin généraliste d'un matériel d'auto-prélèvement vaginal à se procurer directement chez le pharmacien peut augmenter la participation au dépistage du CCU chez les femmes bruxelloises sous-dépistées :

Cette hypothèse est basée sur l'étude « *E. Peeters, Papillomavirus Research, (2020)* » qui a montré que la participation au dépistage du CCU était augmentée chez les femmes sous-dépistées (ou non) pour le cancer du col lorsque le médecin généraliste leur propose un kit d'auto-prélèvement vaginal comme moyen de dépistage comparé à la proposition d'un frottis cytologique. (27)

Dans ce travail, l'hypothèse à vérifier est que la participation au dépistage du CCU est significativement plus importante quand le médecin généraliste offre la possibilité à ses patientes sous-dépistées de se procurer directement un kit d'auto-prélèvement vaginal chez

le pharmacien. Cette participation sera comparée avec celle d'un groupe contrôle dans lequel la politique de dépistage belge actuelle sera appliquée c'est-à-dire recommander d'effectuer un Pap-test prélevé par un clinicien tous les trois ans.

Cette étude permettra donc de vérifier si les résultats sont reproductibles ou non et ainsi confirmer ou infirmer l'hypothèse de base.

2/ Prouver que les facteurs de risque liés au CCU peuvent être identifiés à partir du dossier médical informatisé des patientes par les médecins généralistes :

La seconde hypothèse à confirmer est que les facteurs de risque liés au CCU sont identifiables par les médecins généralistes et ce via le dossier médical informatisé des patientes. Pour cela, les différents facteurs de risque du cancer du col de l'utérus chez les patientes participant à l'étude seront identifiés grâce à un questionnaire qui a été rédigé par le Dr Laura Prud'homme (**annexe 3**) qui est également à l'origine du protocole de l'étude BELGSSAR. Ce protocole a également été utilisé pour les autres études pilotes dont la mienne comme expliqué précédemment.

II. Matériel et Méthode

En ce qui concerne la revue de la littérature pour ce travail, j'ai effectué mes recherches sur plusieurs bases de données électroniques (littérature grise, guides de pratiques clinique, revues systématiques) entre avril 2022 et juillet 2023 dans le but de sélectionner des articles récents et pertinents étant donné que l'auto-prélèvement dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus est un sujet qui actuellement, est toujours au cœur de plusieurs études.

Les bases de données utilisées sont les suivantes :

- Google, Dépistage.be, Cancer.be, Sciensano.be

- Les sites web du KCE, de l'OMS, de l'HAS, de l'Institut National du Cancer

- ScienceDirect, Google Scholar

- Pubmed, Cochrane

Compte tenu du fait que ma question de recherche m'a été prodiguée suite à la proposition qui m'a été faite de participer à ce projet, comme expliqué au point « 1. Choix du thème », il était simple d'établir des mots-clés pour étoffer mes recherches et trouver des articles pertinents. Certains de ces mots-clés ont pu être transformés en termes Mesh (Medical Subject Headings).

Les mots-clés extraits du thème de ma recherche sont les suivants : « HPV testing » (test HPV), « HPV », « vagina » (vagin), « vaginal self-sample » (auto-prélèvement vaginal), « cervical cancer screening » (dépistage du cancer du col), « Pap-test », « Cytological Pap smaer » (frottis cytologique).

Les critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis ont permis d'affiner mes recherches.

J'ai malgré tout utilisé la méthode P.I.C.O pour avoir une vue claire sur la question de recherche et parcourir au mieux les différentes bases de données.

Enfin, certaines des sources m'ont été confiées via le protocole initial de l'étude BELGSSAR.

1. Revue de la littérature :

1.1. Méthode P.I.C.O :

Pour avoir une vue claire sur ma question de recherche et pour pouvoir préciser mes investigations, j'ai utilisé l'acronyme PICO.

En participant à l'étude BELGSSAR, ma question de recherche était déjà prédéfinie. Je l'ai juste légèrement modifiée pour qu'elle corresponde à celle de l'étude pilote à laquelle j'ai été affectée.

PICO :

P (Population) : Femmes (entre 30 et 64 ans) sous-dépistées pour le CCU.

I (Intervention) : Kits d'APV proposés par le médecin généraliste.

C (Comparateur) : Cytologie obtenue par un FCV prélevé par un clinicien tous les 3 ans.

O (Objectif) : Augmenter la participation des femmes qui ne participent pas ou insuffisamment au dépistage du CCU.

C (Contexte) : Cabinet de médecine générale à Bruxelles.

« Proposer (par le médecin généraliste) des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal (remis par le pharmacien) aux femmes entre 30 et 64 ans ne participant pas ou insuffisamment au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison à la politique de dépistage actuelle (c'est-à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis de col prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ? »

1.2. Critères de sélection des articles :

- **Critères d'inclusion :**

- Articles rédigés en français ou en anglais.

- Articles traitant de femmes adultes qui sont directement concernés par le dépistage du cancer du col de l'utérus et l'auto-prélèvement.

- Articles parlant des méthodes actuelles de dépistage et de la prévention du cancer du col de l'utérus.

- Articles parlant du test HPV, de l'auto-prélèvement vaginal et de l'auto-prélèvement-urinaire.

- Articles traitant aux problématiques liées au dépistage du cancer du col de l'utérus (couverture insuffisante, dépistage opportuniste) au sein d'une population représentative de la population belge (donc européenne).

- Articles discutant de l'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal en Europe.

- **Critères d'exclusion :**

- Articles rédigés dans une autre langue que le français ou l'anglais.

- Articles se focalisant sur des enfants, des hommes et des femmes ayant moins de 25 ans et plus de 64 ans.

- Articles qui ne traitent pas de l'auto-prélèvement.

- Articles qui font référence aux problématiques liées au dépistage du cancer du col de l'utérus au sein d'une population qui n'est pas représentative de la population belge.

- Articles discutant de l'acceptabilité de l'auto-prélèvement vaginal hors Europe.

2. Méthode adoptée pour l'élaboration de l'étude :

2.1. Précisions concernant la question de recherche et le type d'étude :

Pour répondre à la question de recherche, il fallait que cette étude soit : **interventionnelle et prospective, comparative, randomisée, ouverte** et **unicentrique.**

Voici le détaillé de chaque caractéristique :

- **Prospective et interventionnelle** : nous évaluons l'effet de deux interventions au sein de deux groupes de patientes.
- **Comparative** : nous comparons la réponse des deux interventions au sein des deux groupes concernés.
- **Randomisée** : les patientes sont réparties dans les deux groupes de manière aléatoire.
- **Ouverte** : chaque patiente participante sait à quel groupe elle appartient ; le médecin (co-) investigateur également ;
- **(Unicentrique)** : l'étude se déroule dans un seul endroit (cabinet de médecine générale à Schaerbeek). Mon étude était au départ « unicentrique » mais suite au nombre insuffisant de patientes recrutées, elle est devenue « **multicentrique** » en cours d'étude et se déroule donc au sein de deux cabinets de médecine générale à Schaerbeek.

Dans le but de collecter des informations sur les facteurs de risque du CCU chez chaque patiente, nous avons procédé à une analyse transversale via le questionnaire (**annexe 3**) élaboré par le Dr Laura Prud'Homme.

La question de recherche est donc la suivante :

Etude interventionnelle prospective comparative randomisée ouverte et multicentrique réalisée dans deux cabinets de médecine générale à Schaerbeek : « Proposer des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal (*Evalyn® Brush*), à récupérer chez le pharmacien, aux femmes entre 30 et 64 ans ne participant pas ou insuffisamment au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison de la politique de dépistage actuelle (c'est-à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis cervico-vaginal prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ? »

2.1.1 Variables découlant de la question de recherche

- Variables indépendantes : paramètres contrôlés et distinct dans chaque groupe étudié

- Utilisation d'un kit d'auto-prélèvement vaginal (Evalyn® Brush), proposé par le médecin généraliste et remis par le pharmacien, comme méthode de dépistage du CCU.
- Recommandation orale de faire un dépistage par FCV réalisé par un clinicien (médecin généraliste ou gynécologue).

- Variable dépendante : la variable testée et mesurée dans le cadre de notre étude.

- La participation au dépistage du CCU entre les deux groupes.

Le but sera d'analyser si la variable dépendante est influencée par chaque variable indépendante et s'il existe donc une différence significative de participation entre les deux groupes.

2.2. Méthode de recrutement :

Depuis septembre 2022, chaque patiente se présentant en consultation de médecine générale à la « Maison Médicale Neptune » quel qu'en soit le motif et répondant aux critères d'inclusion de l'étude, se voit proposer d'intégrer l'étude par le médecin généraliste (co-) investigateur. Un rendez-vous est ensuite proposé aux patientes via un appel téléphonique par un médecin co-investigateur moi-même. Cette consultation supplémentaire, dans le cadre de l'étude, n'est pas facturée à la patiente.

Ne faisant pas partie de l'équipe médicale du cabinet, je contacte les patientes à posteriori pour fixer un second rendez-vous.

Depuis mars 2023, les patientes de la « Maison Médicale Santé et Bien-être » qui répondent aux critères d'inclusions se voient également proposer d'intégrer l'étude (comme expliqué plus haut, ce second cabinet de médecine générale a dû être intégré suite au recrutement insuffisant. L'amendement concernant cette modification du protocole se trouve en **annexe 6**.

Ensuite, les patientes éligibles qui ont donné leur accord pour participer à cette étude, ont été randomisées grâce à l'utilisation d'une liste de nombres aléatoires générée par le logiciel de randomisation en ligne « sealed envelope » pour éviter tout biais de sélection. La randomisation est donc faite de manière aléatoire entre deux bras :

- **Le bras expérimental :** la patiente reçoit lors de la seconde consultation une prescription d'un kit d'APV par le médecin généraliste qu'elle ira récupérer en pharmacie. Le fonctionnement du kit d'APV est expliqué à la patiente lors de la consultation. La patiente prélèvera l'échantillon à son domicile.

- **Le bras contrôle :** la patiente reçoit lors de la seconde consultation une recommandation orale par le médecin généraliste qui lui rappelle la politique de dépistage actuelle et l'encourage à effectuer un FCV prélevé par le clinicien de son choix (médecin généraliste ou gynécologue).

Enfin, lors de cette seconde consultation, la patiente participant à l'étude doit répondre à un questionnaire (**annexe 3**). Ce questionnaire permet d'identifier les facteurs de risque du CCU de chaque participante.

Cette récolte d'informations se fait oralement (récolte déclarative d'informations) par moi-même. L'identification de ces facteurs peut être complétée par un examen du dossier médical informatisé de la patiente, en présence ou absence (si manque de temps) de cette dernière, en cas d'informations incomplètes.

C'est lors de cette même consultation, que la patiente donne son accord pour participer à l'étude en signant le formulaire de consentement éclairé (**annexe 5**).

2.2.1 Précisions concernant la procédure mise en place pour le recrutement

Comme expliqué plus haut, les patientes répondant aux critères d'inclusions de l'étude et qui ont donné leur accord pour y participer ont été sélectionnées par les médecins des deux maisons médicales participantes.

Ne travaillant pas moi-même au sein de ces maisons médicales, les médecins recruteurs m'envoient individuellement les coordonnées de chaque patiente (nom, prénom, numéro de téléphone) pour que je puisse fixer un second rendez-vous avec elles.

Lors d'un entretien téléphonique court, je vérifie que les patientes donnent toujours leur accord pour participer à l'étude et leur fixe un rendez-vous pour me rencontrer.

Ce second rendez-vous se déroule dans l'une des deux maisons médicales, celle où la patiente est inscrite.

J'ai bien entendu accès au dossier de chaque patiente via le programme informatique médical de chaque maison médicale.

Pendant l'entretien, j'explique brièvement aux patientes ce pourquoi elles ont donné leur accord.

Je procède à la récolte orale des facteurs de risque du CCU de chaque patiente grâce au questionnaire (**annexe 3**).

Ensuite, je révèle à chaque participante dans quel bras (expérimental ou contrôle) elle figure (grâce au fichier Excel comprenant une liste de nombres aléatoires générée par le logiciel de randomisation en ligne « sealed envelope ») et je parcours avec elle le document informatif ainsi que le document de consentement éclairé qu'elle signe (**annexe 5**).

Enfin, en fonction du groupe auquel est assigné la patiente soit j'explique le fonctionnement du kit d'APV (un kit est en ma possession) et remets la prescription qu'elle ira récupérer à la pharmacie (bras expérimental) soit je recommande oralement d'effectuer un FCV chez le clinicien de son choix en rappelant la politique de dépistage actuelle.

2.3. Précisions concernant les deux bras de l'étude et le maniement des prélèvements :

On considère que chaque patiente participe à l'étude si le dépistage est effectué (kit d'APV remis au laboratoire pour le bras expérimental ou FCV prélevé pour le bras contrôle) dans les 6 mois, à partir du recrutement.

2.3.1 Bras expérimental

Les patientes du bras expérimental reçoivent une prescription du médecin généraliste pour pouvoir récupérer en pharmacie (Pharmacie « Dalne » se trouvant à proximité de la « Maison Médicale Neptune ») le kit d'auto-prélèvement vaginal qui est l'Evalyn® Brush (Rovers® Medical Devices, Oss, The Netherlands). L'Evalyn® Brush est un dispositif spécialement développé pour la récupération du matériel cellulaire dans le vagin. L'Evalyn®Brush est équipé d'une brosse à poils fins, ce qui permet de recueillir suffisamment de matériel cellulaire.

La notice détaillée de l'Evalyn® Brush se trouve en **annexe 2**.

Les prélèvements vaginaux du bras expérimental sont traités et analysés au laboratoire AML situé à l'adresse suivante : Emiel Vloorsstraat 9, 2020, Anvers. Le laboratoire AML est le Centre National de Référence (CNR) du HPV en Belgique.

Le prélèvement étant fait au domicile de la patiente, cette dernière devra l'envoyer au laboratoire AML via la poste en utilisant une enveloppe pré-adressée et prépayée.

L'analyse des échantillons est faite grâce à la technique de PCR afin de vérifier la présence de HPV à haut risque. Le test HPV utilisé sera le RIATOL qPCR (qui détecte les gènes HPV E6/E7) avec une mesure de la charge virale de tous les Hr-HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68). Ce test est validé pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. (37)

Les résultats du bras expérimental sont disponibles sur le site en ligne du laboratoire AML.

- Les patientes ayant un résultat positif se voient recommander d'effectuer un Pap-test.

- Les patientes ayant un résultat négatif sont invitées à poursuivre la politique de dépistage actuellement recommandée en Belgique.

Les patientes du bras expérimental qui ont participé, sont bien sûr intégrées dans le registre du cancer comme participante au dépistage du CCU.

2.3.2 Bras contrôle

Pour les patientes du bras contrôle qui décident d'effectuer leur Pap-test au sein d'un des deux cabinets de médecine générale, les échantillons sont récoltés par les laboratoires : **IPG-BXL** (laboratoire avec lequel la maison médicale Neptune collabore) - **LBS** (laboratoire avec lequel la maison médicale Santé et Bien-être collabore) et envoyés pour analyse à l'institut de Pathologie et Génétique de Gosselies et au Centre de Morphologie Pathologique de Bruxelles respectivement.

Les résultats du bras contrôle peuvent être récoltés de différentes manières :

- dans le dossier médical informatisé de la patiente grâce à l'intégration directe des résultats des laboratoires IPG-BXL et LBS dans le programme informatique (si le Pap-test est réalisé en cabinet) ;

- via le réseau de santé bruxellois ;

- via le registre du cancer ;

- via un contact avec le professionnel de santé qui a effectué le FCV ou le laboratoire l'ayant analysé.

L'accès à ces informations nécessite l'utilisation du numéro NISS des participantes. Ces dernières sont informées de l'utilisation de leur numéro NISS via le formulaire de consentement (**annexe 5**).

3. Description de l'échantillon :

3.1. La population éligible à l'étude :

La population ciblée est la suivante : toute femme ayant entre 30 et 64 ans, patiente à la « Maison Médicale Neptune » ou à la « Maison Médicale Santé et Bien-être » localisé à Schaerbeek et participant pas ou peu au dépistage du cancer du col de l'utérus : c'est-à-dire n'ayant pas fait de frottis cervical les 3 (ou plus) dernières années.

Pour que le recrutement soit possible, les patientes doivent pouvoir répondre aux **critères d'inclusion** suivants :

- Être une femme
- Avoir un âge compris entre 30 et 64 ans
- Peu ou pas de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : pas de frottis cervico-vaginal réalisé les 3 (ou plus) dernières années
- Ne pas avoir d'antécédent d'hystérectomie (radicale) totale
- Ne pas être enceinte au moment de l'étude
- Ne pas être en cours de suivi pour une anomalie cytologique cervicale découverte lors d'un précédent frottis
- Ne pas avoir d'antécédent de cancer du col de l'utérus
- Avoir la capacité de comprendre et/ou de signer le formulaire de consentement de participation à l'étude
- Avoir donné son consentement pour la participation à l'étude

Les **critères d'exclusion** sont donc ceux-ci :

- Ne pas être une femme
- Avoir un âge inférieur à 30 ans ou supérieur à 64 ans
- Avoir eu un frottis cervico-vaginal réalisé les 3 dernières années
- Être enceinte au moment de l'étude
- Avoir eu une hystérectomie (radicale) totale
- Avoir des antécédents de cancer du col de l'utérus
- Avoir été traitée pour une dysplasie cervicale il y a moins de 3 ans
- Ne pas avoir son accord pour participer à l'étude

- Être dans l'incapacité de comprendre et/ou de signer le formulaire de consentement

3.2. Taille de l'échantillon et durée de l'étude :

Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir des résultats de l'étude « *E. Peeters, Papillomavirus Research, (2020)* ». L'hypothèse émise est que la différence de réponse entre les deux bras serait de 27% avec un taux de participation attendu dans le bras contrôle de 51% et un taux de participation dans le bras expérimental de 78%. (26)

L'intervalle de confiance accepté est de 95% et la puissance de l'essai de 90%.

Selon les calculs du Dr Marc Arbyn, on estime que le nombre de sujets nécessaires dans chacun des bras est de 72. Ce chiffre a été arrondi à 75 participants dans chacun des bras.

La taille totale attendue de l'échantillon est donc de 150 participantes.

En ce qui concerne la durée de l'étude, le recrutement est censé se poursuivre jusqu'à l'obtention du nombre de 75 participantes dans chaque groupe.

La période de recrutement dépend donc de l'acceptabilité des patientes contactées et du temps nécessaire pour obtenir 75 patientes dans chaque bras d'étude. Ce temps dépend de l'investissement de chaque médecin généraliste recruteur dans les deux maisons médicales participantes.

La durée de participation est de 6 mois pour chaque participante à partir du moment où cette dernière a été recrutée.

Actuellement, pour mon étude, le nombre de patientes recrutées n'a malheureusement pas encore atteint les chiffres attendus. C'est pour cela que j'ai attendu la seconde session espérant recruter d'avantages de participantes. Au moment où je rédige ce TFE, l'étude est toujours en cours.

4. Procédure pour l'analyse des données :

Les données seront analysées grâce à un programme statistique (« Stata ») avec l'aide de Sciensano et du Dr Marc Arbyn.

L'analyse de la différence de réponse entre le bras expérimental et le bras contrôle se fera en « per protocol » et en « intention to treat » : l'analyse en « per protocole » tiendra compte uniquement des participantes qui ont achevé leur période de participation avec une compliance parfaite aux instructions du protocole de l'étude. L'analyse en « intention de traiter » tiendra compte de la réponse de l'ensemble des participantes randomisées dans leur bras d'étude respectif.

5. Procédure appliquée pour le respect de la confidentialité :

Mon projet de TFE a officiellement été approuvé par le comité d'éthique hospitalo-facultaire des cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain) le 03/06/2022. L'accord du comité d'éthique se trouve en **annexe 6**.

Suite au nombre insuffisant de patientes recrutées au sein de la Maison médicale Neptune, ma promotrice le Dr Gosuin Julie a contacté une consœur, le Dr Msellek Malika, qui pratique non loin de la « Maison Médicale Neptune » et qui a accepté d'intégrer sa maison médicale à notre étude. J'ai donc soumis un amendement auprès du comité d'éthique pour intégrer la « Maison Médicale Santé et Bien-Être » à mon étude en transmettant une lettre de motivation (**annexe 6**) et la version corrigée du protocole d'expérimentation. J'ai reçu un avis favorable de cet amendement le 20/03/2023 (**annexe 6**).

En ce qui concerne les données : l'identité et la participation des sujets à l'expérimentation demeurent strictement confidentielles conformément aux lois belges du 30 juillet 2018 relative à la protection de la vie privée et du 22 août 2002 relative aux droits du patient ainsi que par la réglementation européenne (réglementation générale européenne sur la protection des données à caractères personnel (RGPD) du 25 mai 2018) en vigueur. En accord avec cette loi, chaque participante à un droit de regard sur les données personnelles récoltées durant l'étude, peut y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes et peut également limiter l'utilisation de ces données.

Le médecin investigateur a un devoir de confidentialité vis-à-vis des données collectées et devra s'assurer qu'aucun des sujets ne puisse être identifié par son nom, ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'expérimentation. Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer

l'identité des participantes dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera ces données avant de les transmettre au gestionnaire de la base des données collectées.

Toutes les informations obtenues lors de cette étude sont pseudonymisées c'est-à-dire que les données peuvent être intégrées dans le dossier médical informatisé de chaque patiente participante. À cet effet, chaque patiente reçoit un code unique auquel tous les prélèvements, données et résultats d'étude sont reliés.

Le médecin investigateur et son équipe sont les seuls à pouvoir faire le lien entre les données transmises pendant toute la durée de l'étude et les dossiers médicaux. De cette manière la confidentialité est garantie durant toute la recherche.

Ceci est vrai à l'exception des données recueillies lors du questionnaire. Ces informations sont, quant à elles, anonymisées avec une impossibilité de coupler ces données aux dossiers médicaux des patientes.

Les données récoltées relatives au questionnaire sont donc anonymisées, codées et enregistrées dans un fichier Excel qui est modifié continuellement au fil des recrutements. Ce fichier est transmis périodiquement à Sciensano dans le cadre de l'étude BELGSSAR.

Les données récoltées ne feront pas l'objet d'une utilisation autre que mon étude et l'étude BELGSSAR.

Chacune des parties impliquées dans l'étude s'engage à respecter strictement ces règles de confidentialité.

Enfin, chaque participante est libre de faire le choix de quitter l'étude dès qu'elle le souhaite et sans nécessité de justification de sa décision.

6. Conflits d'intérêts :

Aucun conflit d'intérêt n'a été mis en évidence.

III. Résultats

Il était vraiment nécessaire de rajouter une seconde maison médicale dans le cadre de cette étude vu le nombre insuffisant de participantes à la « Maison médicale Neptune ». Cet ajout constitue également une valeur ajoutée car la population des deux maisons médicales n'est pas fort similaire malgré la proximité géographique des deux lieux. En effet, j'ai pu observer plus de difficultés de compréhension suite à la barrière linguistique dans la seconde maison médicale.

Cet ajout n'a pas encore obtenu l'effet escompté car le nombre de participantes n'est pas encore atteint et mon étude est toujours en cours. Il m'est donc impossible de communiquer des résultats probants pour ce TFE. Je reviendrai plus tard sur les éventuelles causes relatives au manque de participantes.

Voici l'état d'avancement de l'étude, sans que cela ait une quelconque valeur statistique :

- **32** patientes ont accepté de participer à l'étude suite à la première consultation. Parmi ces patientes :
    - Certaines n'ont pas répondu à mes appels (3 tentatives maximum).
    - Pour certaines, il n'était pas possible de se présenter au second rendez-vous proposé car leur agenda ne le permettait pas. En effet, je propose toujours aux patientes les deux mêmes jours de la semaine où je suis disponible avec un créneau horaire assez limité sachant que je dois être présente pour les consultations dans le centre médical où je travaille.
    - Certaines ne se sont pas présentées au second rendez-vous (refus de participer à l'étude, manque de temps, imprévu, pas de justification donnée).
- **17** patientes ont été recrutées à ce jour.

  La durée moyenne d'une consultation est de 30 minutes.
- Parmi ces **17** patientes : **7** se trouvent dans le **bras expérimental** et les **10** autres se trouvent dans le **bras contrôle**.

- Dans le **bras expérimental** : **5** participantes ont effectué l'APV et **2** autres ne l'ont pas effectué (ces **2** patientes ont été recrutées en avril et mai 2023, il leur reste donc encore du temps étant donné qu'elles ont 6 mois maximum pour faire l'auto-frottis).
    - ➢ Pour les **5** patientes dépistées, le résultat du **test HPV** est **négatif**.
- Dans le bras **contrôle** : **2** participantes ont fait leur FCV et **8** autres ne l'ont pas fait (parmi ces **8** patientes : l'une a dépassé la période des 6 mois pour effectuer son FCV (évincée) et les **7** autres ont été recrutées après février 2023, il leur reste donc encore du temps).
    - ➢ Pour les **3** patientes dépistées, la **cytologie** est **négative** (pas de lésions intraépithéliales ou de signes de malignité).

	Total	**Test « effectué »**	**Test « non effectué »**
Abandon	15	/	/
Contrôle (Pap-test)	10	2	7 (+ 1 évincée)
Expérimental (APV)	7	5	2

En ce qui concerne le questionnaire sur les facteurs de risques du CCU (**annexe 3**), j'ai pu obtenir les réponses de chaque participante. Les patientes n'étaient pas réticentes et la récolte des différentes réponses était simple. Ces réponses pourront enrichir le dossier médical informatisé de chaque patiente et déterminer leur profil en ce qui concerne les facteurs de risque liés au CCU.

Les réponses ont été codées et sont recensées dans un fichier Excel avec la randomisation et le résultat des patientes qui ont effectué leur dépistage.

Vous pouvez trouver un aperçu de ce tableau en **annexe 1**.

Enfin, j'ai pu identifier des freins dans le cadre de la réalisation de mon TFE. Ils ont été discutés de manière plus informelle avec les médecins recruteurs.

Ces freins sont les suivants :

- Motivation : Le fait que je ne fasse pas partie de l'équipe médicale des deux cabinets et que je doive donc compter sur la motivation des autres médecins co-investigateurs qui ne sont pas impliqués de la même manière dans le projet BELGSSAR et qui n'ont pas les mêmes enjeux que moi (réalisation de mon TFE) constitue une limite et peut expliquer le nombre insuffisant de patientes recrutées pour le moment.

- Temps : Des contraintes en termes de temps et d'explications à fournir démotivent certains médecins lors de la première consultation.

- Disponibilités du médecin : En effet, le créneau horaire proposé aux patientes pour la seconde consultation est assez limité étant donné que je dois assurer des consultations dans le centre médical où je travaille.

- Âge de la patiente : Certains médecins préfèrent référer les patientes à partir d'un certain âge (vers 55 ans) pour un bilan chez le gynécologue.

- Représentation des capacités de la patiente (compréhension, situation de vie) : Le niveau d'instruction, la barrière linguistique ou le parcours de vie difficile de certaines patientes peut freiner les médecins de parler de l'étude. En effet, certains médecins pensent que ça peut être une charge supplémentaire pour les patientes.

- Acceptabilité : Certaines patientes éligibles sont enclines à participer à l'étude, à condition que ce soit le médecin généraliste qui réalise le prélèvement à l'aide du kit d'APV par peur de le faire elles-mêmes. Ces patientes n'ont donc pas été recrutées.

- Nouveauté : Le fait que le kit d'APV constitue une nouvelle méthode de dépistage entraîne une réticence chez certaines patientes.

- Complexité : L'idée que se font certaines patientes de participer à une étude et la « complexité » qu'elles y associent (documents à signer, nécessité d'un contact régulier).

Freins liés aux médecins	Freins liés aux patientes
- Motivation - Temps - Disponibilité du médecin - Âge de la patiente - Représentation des capacités de la patiente (compréhension, situation de vie)	- Acceptabilité (mal à l'aise avec le principe de l'auto-frottis) - Peur de la « nouveauté » (APV) - Peur de participer à une étude - Situation de vie

IV. Discussion

1. Points faibles de l'étude (biais) :

- Le risque d'un biais d'attribution n'est pas nul car j'aurais pu influencer l'ordre d'attribution des patientes ; la randomisation étant ouverte.
- Les contraintes liées au temps, la disponibilité du médecin ainsi que la représentation des capacités des patientes que ce font certains médecins constitue un biais de recrutement.
- Les patientes ayant un niveau d'instruction plus faible et/ou celles qui ne maîtrisent pas bien la langue française peuvent être à défaut non recrutées vu la complexité des informations à fournir et/ou les démarches nécessaires. Le médecin recruteur pourrait donc éviter de parler de l'étude à ces patientes en se disant qu'elles n'accepteraient pas de participer. Ceci constitue un biais lié au recrutement car ces patientes risquent donc d'être faiblement représentées dans notre étude.
- Le fait que chaque participante a 6 mois au total avant de considérer qu'elle ne fasse plus partie de l'étude, peut constituer un biais car la faisabilité d'effectuer l'APV est plus grande comparée au bras contrôle où le temps d'attente pour un rendez-vous en gynécologie est plus long (dans le cas où la participante choisi son gynécologue pour effectuer le FCV).
- Le fait que la pharmacie désignée dans cette étude ne soit pas forcément la pharmacie où les patientes du bras expérimental ont l'habitude de se rendre peut constituer un biais de sélection car les patientes sont peut-être plus à l'aise de se rendre dans une pharmacie où elles ne sont pas « connues ».
- Le discours du médecin recruteur pourrait constituer un biais de participation. En effet, si ce dernier est plus motivé par l'une des méthodes de dépistage la patiente du groupe correspondant pourrait être plus motivée à faire son test.
- Le fait que je recontacte les patientes recrutées et que je leur propose un second rendez-vous peut influencer le degré de participation des patientes qui seront donc plus concernées par leur santé et donc plus encline à se faire dépister. Idéalement, il aurait fallu que les médecins recrutent les patientes

lors de la première consultation mais il est compliqué de faire signer le consentement et de remplir le questionnaire lors de cette consultation vu le temps nécessaire.

- Le fait que je sois présente lors du remplissage du questionnaire peut constituer un inconvénient car les patientes sont susceptibles de répondre de manière erronée à certaines questions (entre autres les questions portant sur l'âge approximatif de leur premier RS et le nombre de partenaires sexuels). Le remplissage du questionnaire n'étant pas anonyme constitue une limite.

2. Points forts de l'étude :

- Les variables indépendantes (utilisation d'un kit d'APV/recommandation d'effectuer un FCV) sont contrôlées dans chaque groupe. Ceci permet donc d'analyser s'il existe une différence de participation entre les deux bras.
- Le fait que l'étude soit randomisée permet de garantir la comparabilité des deux groupes car chaque participante a une probabilité identique d'être affecté dans un bras ou l'autre (contrôle ou expérimental). En effet, les patientes sont réparties dans chaque bras de manière aléatoire grâce au logiciel en ligne « sealed envelope ». Le risque d'un biais d'attribution est donc plus faible, d'autant plus que je ne connais pas les patientes (je ne fais pas partie des équipes médicales).

  Un biais d'attribution est un biais survenant quand les sujets ne sont pas répartis aléatoirement dans les groupes.
- Le fait que mon étude (dans le cadre de mon TFE) soit devenue multicentrique (l'étude se déroule dans deux maisons médicales) permet de disposer d'un plus grand échantillon et donc de tenter d'obtenir un modèle plus représentatif de la population cible. Cette notion est d'autant plus pertinente dans le cadre de l'étude BELGSSAR étant donné que les autres études pilotes se déroulent dans les autres régions de notre pays.
- Le fait que les patientes du bras expérimental reçoivent une prescription pour récupérer le dispositif d'APV en pharmacie au lieu qu'il soit directement remis

lors du second entretien permet de réduire un biais lié à la participation. En effet, ce seront les patientes les plus motivées qui iront se procurer le kit étant donné qu'il ne leur est pas remis par le médecin traitant. Il en va de même pour les patientes du bras contrôle qui ont la possibilité de sélectionner le clinicien de leur choix pour effectuer le FCV.

- Le fait que chaque participante a le choix de se retirer de l'étude à tout moment, permet également de diminuer le biais de participation. Effectivement, il n'y aucune obligation de participation et ce sont les patientes les plus concernées par le dépistage qui se feront dépistées.
- Le fait que je puisse être présente lors du remplissage du questionnaire qui évalue les facteurs de risque du CCU de chaque patiente permet d'éviter un maximum un biais lié à la compréhension.
- La méthode d'analyse des résultats en « intention de traiter », permet que tous les tests de dépistage effectués dans les 6 mois suivant l'inscription soient pris en compte.
- L'analyse en « per protocole » prend en compte les femmes ayant effectué un test de dépistage à partir du kit d'APV conformément à l'intervention expérimentale et permet donc une meilleure estimation de l'effet propre de l'expérimentation.

3. Hypothèses :

Bien que les taux de participation pour chaque bras correspondent à ce qui est décrit dans la littérature, je ne peux tirer de conclusion à ce stade vu la petite taille de l'échantillon.

Par contre, il me semble intéressant de relever la variabilité sur les quelques patientes interrogées concernant l'attrait de l'APV. En effet, certaines étaient très emballées et d'autres moins (réticence d'une nouvelle méthode, peur d'effectuer l'APV seule) ; cette observation diffère de celle décrite dans la littérature. Une perspective pour augmenter la couverture du dépistage pourrait être de diversifier l'approche concernant la réalisation de l'APV, c'est-à-dire, pour les patientes craignant de faire l'APV seules, le médecin pourrait le faire avec elles une première fois pour les mettre en confiance. Celles plus confiantes le feraient elles-mêmes.

En ce qui concerne l'implication des pharmaciens, elle pourrait occasionner un avantage comme un inconvénient. Les pharmaciens pourraient expliquer le fonctionnement du dispositif d'APV au cas où le médecin traitant manquerait de temps au cours de la consultation, ce qui constitue un bénéfice. Par contre, certaines patientes pourraient se sentir mal à l'aise de récupérer le kit d'APV dans la pharmacie qu'elles ont l'habitude de fréquenter et pourraient se décourager de récupérer le kit, en manquant donc leur test de dépistage.

Enfin, pour ce qui est de l'identification des facteurs de risque du CCU des patientes, j'ai pu constater qu'il était aisé de les extraire en consultation via le questionnaire. Je pense donc qu'à l'avenir les médecins traitant pourraient consacrer une consultation avec leurs patientes pour relever ces facteurs de risque et les intégrer dans le dossier médical informatisé (avec le consentement des patientes). Cela pourrait notamment faciliter la tâche des médecins spécialistes qui ont un accès au SUMEHR publié par les médecins généralistes.

V. Conclusion :

L'auto-prélèvement vaginal comme méthode de dépistage chez les femmes sous-dépistées et donc plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus fait l'objet de nombreuses études et semble prouver son utilité dans les milieux ruraux, éloignés ou à faibles ressources. (19 – 25) Le test HPV (à condition qu'il soit effectué à partir d'un certain âge) est plus efficient : il diminue l'incidence et la mortalité liée au CCU, confère un effet protecteur grâce à sa sensibilité plus élevée et permet d'espacer l'intervalle entre deux frottis. (9, 24, 25)

Le test HPV sur auto-prélèvement vaginal semble donc constituer une méthode prometteuse pour l'avenir d'autant plus que son acceptabilité semble supérieure à celle du Pap-test (23). Certaines mesures doivent néanmoins être prises en compte, comme : le type de dispositif d'auto-prélèvement et de transport utilisé, la disponibilité et la mise à disposition des APV, l'information donnée aux patientes et la recherche de tests moléculaires permettant d'éviter la réalisation d'un FCV de triage chez les femmes positives pour le test HPV. (19,20, 24, 27, 29, 30)

En ce qui concerne la participation des pharmacies comme fournisseurs d'échantillons, les études ne montrent actuellement pas une augmentation de la participation comparée à une lettre de rappel standard. (24, 25) En revanche, lorsque l'étude BELGSSAR sera finalisée nous pourrions avoir une autre perspective concernant ce point.

Avec l'ensemble des paramètres sus-cités, il est judicieux de se demander pourquoi l'auto-prélèvement vaginal n'est pas encore intégré dans notre politique de dépistage alors que certains pays européens ont su le mettre en place. (19, 21, 29)

D'autant plus que dans notre pays, le taux de participation au dépistage du CCU ne fait que diminuer au fil des années, surtout dans les groupes à risque. (11) De plus, la différence de politique de dépistage entre les 3 régions (programme officiel en Flandre/opportuniste en région wallonne et bruxelloise) n'arrange pas les choses et

la faible couverture vaccinale en Belgique diminue également les chances d'éradiquer le HPV. (5, 7, 9)

Pour ce qui est de l'identification par le médecin généraliste des facteurs de risque du CCU des patientes, son implication semble importante dans un programme de dépistage basé sur le risque grâce au dossier informatisé des patientes qui est tenu par ce dernier. (27)

La promotion du dépistage du CCU grâce à l'utilisation d'un kit d'APV proposé par le médecin généraliste (qui est au courant des facteurs de risque de ses patientes) et à récupérer en pharmacie est une piste à développer pour augmenter le taux de participation des femmes bruxelloises sous-dépistées.

VI. Références :

(1) Cancer.be : « Cancer du col de l'utérus – Généralités ». Mis à jour le 2/11/2020. https://www.cancer.be/le-cancer/types-de-cancers/cancer-du-col-de-luterus

(2) « 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 ». Haute Autorité de Santé - Juillet 2019.

(3) Cancer.be : « Cancer du col de l'utérus – Le papillomavirus, qu'est-ce exactement ? ». https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/le-papillomavirus-quest-ce-exactement

(4) Dépistage.be :« HPV ». https://depistage.be/ist/hpv/#:~:text=Les%20Human%20Papillomavirus%20(HPV)%20font,diff%C3%A9rents%20types%20de%20virus%20HPV

(5) Organisation mondiale de la Santé – « Cancer du col de l'utérus ». Mis à jour le 22/02/2022. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

(6) Cancer.be : « Cancer du col de l'utérus – causes » https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-col-de-lut-rus/causes

(7) Sciencesano.be : « Le cancer du col de l'utérus répertorié dans le monde entier » https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/le-cancer-du-col-de-luterus-repertorie-dans-le-monde-entier

(8) Escoyez B, Mariaux P. « Dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus: attitudes et comportements de la population féminine liégeoise ». Education Santé. Août 2004.

(9) Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, Hanquet G, Robays J. « Quel dépistage pour le cancer du col ? – Synthèse ». Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 238Bs. D/2015/10.273/15

(10) Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al. « European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening : Second edition, Supplements ». Luxembourg: Office for Official Publications of the European Union ; 2015. pp. XIII–XXIV.

(11) Fabri V, Allaoui EM, Arbyn M, et al. « Dépistage du cancer du col de l'utérus 2008-2017 ». Quatrième rapport de l'Agence Intermutualiste, en collaboration avec le Centre du cancer, Sciensano et la Fondation Registre du cancer ; décembre 2019.

(12) Simon P, Dupond I. « Le dépistage du cancer du col utérin ». Med Brux 2006 ; 27 : S 218-20.

(13) Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. « Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis ». Lancet Glob Health 2020; 8: e191–203.

(14) Arbyn M, Gultekin M, Morice P, et al. « The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem ». Int J Cancer. 2023 Aug 15; 153(4):893-894. doi: 10.1002/ijc.34540. Epub 2023 Apr 19.

(15) IARC (2022). « Cervical cancer screening ». IARC Handb Cancer Prev. 18:1–456

(16) https://vandenbroucke.belgium.be/fr/d-cision-de-la-cim-sur-le-nouveau-d-pistage-du-cancer-du-col-de-lut-rus

(17) Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. « Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review) ». Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587.

(18) Sitarz K, Szostek S. « Food and Drug Administration – approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection ». Ginekologia Polska 2019; 90, 2: 104–108.

(19) Arbyn M, Smith S, Temin S, et al. « Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples : Updated meta-analyses ». BMJ 2018 ;363:k4823. doi: 10.1136/bmj.k4823.

(20) Garland SM, Iftner T, Cuschieri K, et al. « IPVS policy statement on HPV nucleic acid testing guidance for those utilising/considering HPV as primary precancer screening: Quality assurance and quality control issues ». Journal of Clinical Virology 159 (2023) 105349. Doi : 10.1016/j.jcv.2022.105349.

(21) Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, et al. « Self-sampling versus assisted sampling for cervical HPV test ». International Journal of Cancer (2019. Vol. 144, no 1, p. 89-97), doi: 10.1002/ijc.31637.

(22) Tranberg M, Blaakaer J, Svanholm H, et al. « Study protocol of the CHOiCE trial: a three-armed, randomized, controlled trial of home-based HPV self-sampling for non-

participants in an organized cervical cancer screening program ». Tranberg et al. BMC Cancer (2016) 16:835. Doi : 10.1186/s12885-016-2859-z.

(23) Arbyn M, Peeters E, Benoy I, et al. « VALHUDES: a protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples ». Journal of Clinical Virology 107 (2018) 52-56.

(24) Bertucci M, Dambroise C, Satger L, et al. « Auto-prélèvement avec test HPV : une nouvelle alternative pour améliorer l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus ? ». Revue Francophone Des Laboratoires, N° 503, Juin 2018.

(25) 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 ». British Journal of Cancer (2015) 112, 667–675 | doi: 10.1038/bjc.2015.11.

(26) Coorevits L, Traen A, Bingé L et al. « Are vaginal swabs comparable to cervical smears for human papillomavirus DNA testing? ». J Gynecol Oncol. 2018 Jan;29(1):e8. Doi : 10.3802/jgo.2018.29.e8.

(27) Peteers. E, Cornet. K, Arbyn. M, et al. « Efficacy of strategies to increase participation in cervical cancer screening: GPs offering self-sampling kits for HPV testing versus recommendations to have a pap smear taken - A randomised controlled trial». Papillomavirus Research 9 (2020), 100194. Doi : 10.1016/j.pvr.2020.100194.

(28) Pattyn J, Van Keer S, Biesmans S, et al. « Human papillomavirus detection in urine: Effect of a first-void urine collection device and timing of collection ». Journal of Virological Methods 264 (2018) 23-30. Doi : 10.1016/j.jviromet.2018.11.008.

(29) Hawkes D, Huang Y, Roma J, et al. « Self-Collection for Cervical Screening Programs: From research to Reality ». Cancers 2020, 12, 1053 ; doi : 10.3390/cancers12041053.

(30) « Dépistage du cancer du col de l'utérus - cadre et modalités de recours aux auto-prélèvements vaginaux ». Référentiel national, avril 2022.

(31) Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Bruxelles : CSS ; 2017. Avis n° 9181.

(32) Wang J, Herweijer E, Nordqvist Kleppe S, et al. « High coverage and adherence to dose intervals of the national school-based HPV vaccination program in Sweden during 2012-2019 ». Preventive Medicine Reports (2023). Doi : 10.1016/j.pmedr.2023.102342.

(33) Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, et al. « Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV – Synthèse ». Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 308Bs. D/2019/10.273/12.

(34) Prud'homme L. « Le dépistage du cancer du col de l'utérus par auto-prélèvement urinaire est-il pertinent pour les patientes sous dépistées ? Réalisation du protocole d'une étude interventionnelle évaluant l'impact de l'auto-prélèvement urinaire sur la participation au dépistage et analyse transversale des facteurs de risque d'une population bruxelloise sous-dépistée ». UCLouvain, 2020.

(35) RISCC : Risk-based Screening for Cervical Cancer. https://www.riscc-h2020.eu/

(36) Sciensano.be : « RISCC – Risk-based Screening for cervical Cancer (Dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction du risque) ». https://www.sciensano.be/fr/projets/risk-based-screening-cervical-cancer-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-fonction-du-risque

(37) Depuydt CE, Benoy IH, Beert JF, et al. « Clinical validation of a type-specific real time quantitative human papillomavirus PCR to the performance of Hybrid Capture 2 for the purpose of cervical cancer screening ». J Clin Microbiol 2012;50 : 4073-7.

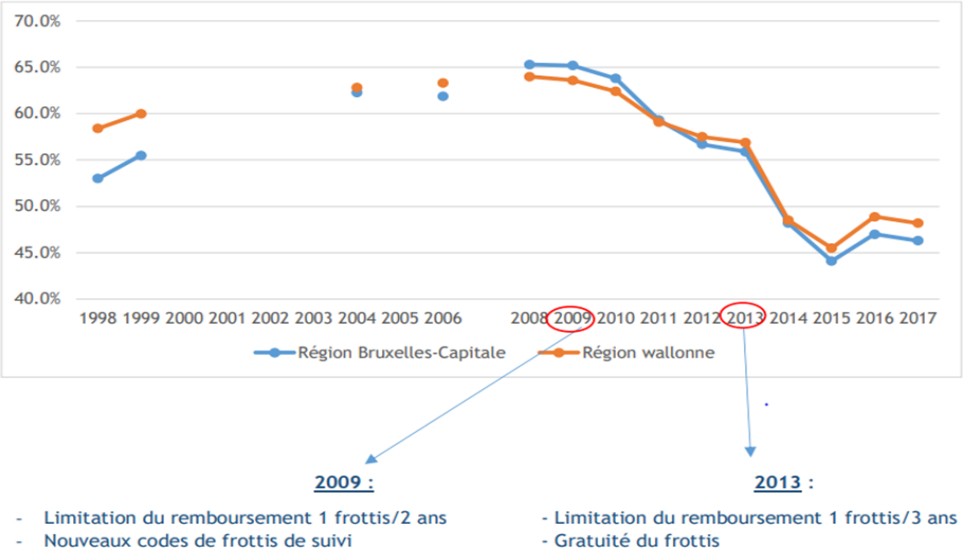
VII. Annexes

Annexe 1 : Figures

- Figure 1

Graphique 1 : Evolution des couvertures de dépistage (basées sur la cytologie) de 1998 à 2017

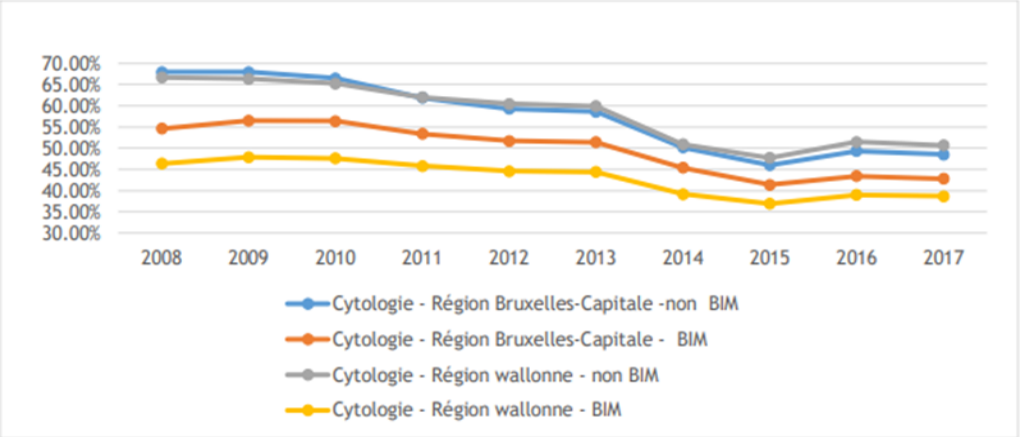
Source : Rapport 1-2-3[20] de l'AIM et Atlas de l'AIM (2008-2017)



« Dépistage du cancer du col de l'utérus 2008-2017 ». Quatrième rapport de l'Agence Intermutualiste, en collaboration avec le Centre du cancer, Sciensano et la Fondation Registre du cancer ; décembre 2019.

- Figure 2

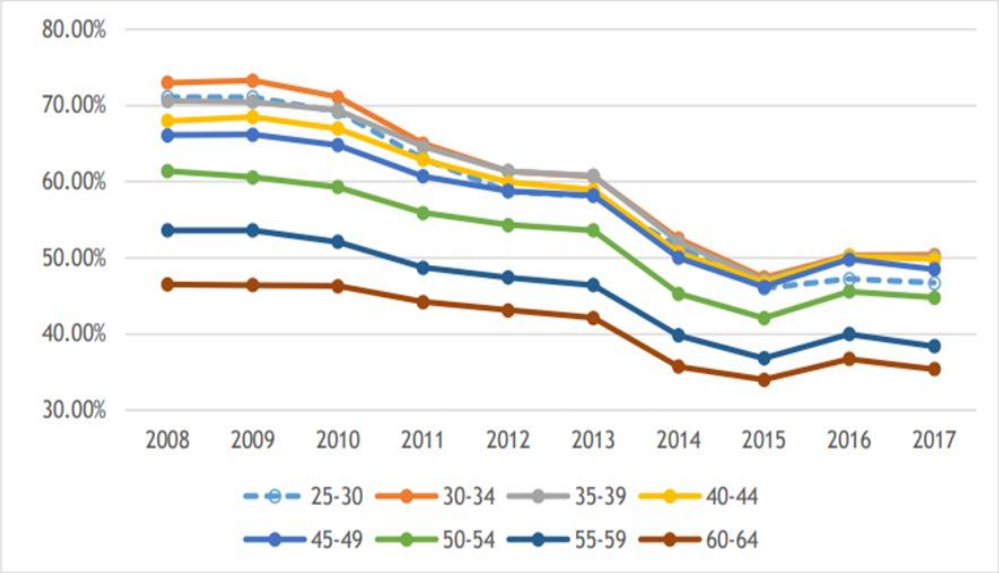
Graphique 4: Evolution de la couverture du dépistage en fonction du statut BIM



« Dépistage du cancer du col de l'utérus 2008-2017 ». Quatrième rapport de l'Agence Intermutualiste, en collaboration avec le Centre du cancer, Sciensano et la Fondation Registre du cancer ; décembre 2019.

- Figure 3

Graphique 2 : Couverture selon l'âge dans la région de Bruxelles-Capitale



« Dépistage du cancer du col de l'utérus 2008-2017 ». Quatrième rapport de l'Agence Intermutualiste, en collaboration avec le Centre du cancer, Sciensano et la Fondation Registre du cancer ; décembre 2019.

- Figure 4

NILM	Negative for intraepithelial lesion of malignancy
ASCU	Atypical squamous cells of undetermined significance
ATYP	Atypical cells, not otherwise specified
ASCH	Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
AGLC	Atypical glandular cells

SQGL	Combination of AGLC with either ASCU, ASCH, LSIL or HSIL
IN SITU	Adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma (in situ), exclusion of HSIL
INVASIVE	Squamous carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma (invasive)
NODIAGN	No diagnosis

« Quel dépistage pour le cancer du col ? – Synthèse ». Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 238Bs. D/2015/10.273/15

- Figure 5 : Fichier Excel comprenant les patientes randomisées et les réponses au questionnaire (réponses codées)

result_cyto	age	educ	mariage	SSS	smoking	immun	immun_tex	sex_activ	sex_num	contrac	contrac_text	oral contrac_dur	oral contrac_prev	oral contrac_stop	preg	age_deliv	STD	HPV_vacc	HPV_dose	age_d1	prev_screer	FU_screen
	[redacted]	1	2	1	2	0		3	1	1	pilule	2			0		0	1	3	22	0	0
		2	1	1	1	0		2 /		0			1	1	2	24	1	0			2	0
1		2	1	3	1	0		3	2	0			0		2	45	0	0			2	0
		3	2	1	1	0		2	3	1	pilule	2			0		0	0			2	0
1		2	3	1	1	0		1	2	1	pilule	2			3	21	0	0			2	0
		2	3	1	1	0		2	1	0			1	2	3	19	0	0			1	0
		2	3	2	1	0		3	2	0			0		2	29	0	0			2	0
		2	3	2	1	0		3	1	1	implant		1	1	3	34	0	0			1	0
		2	2	2	2	0		2	2	0			1	1	1		0	0			2	0
		3	3	3	3	0		3	1	1	stérilet		0		2	32	1	0			2	0
		3	2	1	1	0		2	3	0			1	2	1		0	0			2	0
		2	1	1	1	0		2	1	0			1	1	3	19	0	0			2	0
		2	1	2	1	0		3	1	1	patch		0		2	25	0	0			1	0
		3	1	2	1	0		3	1	0			0		2	31	0	0			1	0
1		1	3	2	1	0		2	1	0			1	1	3	20	0	0			2	0
		1	1	1	1	0		1	1	1	préservatif		0		2	18	0	0			2	0
		2	1	2	3	0		1	1	1	patch		1	1	4	16	1	0			2	0

	last_name	first_name	SSIN	pat_nb	arm	device	place_self	date_incl	screen_AML	date_screen_AML	result_HPV_AML	HPV_type_AML	datasource	screened	previous date_screen	current date_screen	test_screen	result_HPV	HPV_type	result_cyto
2					1	2	1	[redacted]-22	1	[redacted]-22	0			1						
3					0			[redacted]-22												
4					0			[redacted]-22						1		[redacted]22	2			1
5					1	2	1	[redacted]-22	1	[redacted]-22	0			1						
6					0			[redacted]-23						1		[redacted]23	2			1
7					0			[redacted]-23							[redacted]19					
8					1	2	1	[redacted]23	1	[redacted]-23	0			1						
9					1	2	1	[redacted]23	1	[redacted]-23	0			1						
10					0			[redacted]23												
11					0			[redacted]23												
12					1	2	1	[redacted]-23	1	[redacted]-23	0			1						
13					1	2	1	[redacted]-23												
14					0			[redacted]-23												
15					0			[redacted]-23												
16					0			[redacted]-23						1	[redacted]19	[redacted]23				1
17					0			[redacted]23												
18					1	2	1	[redacted]-23												
19					1															
20					1															
21					1															
22					1															

item	variable	variable name in database	value labels	code	field format	remark
			...	...		
	last name	*last_name*	-	-	*character*	*all rows in grey: for GP, never to share with Sciensano*
	first name	*first_name*	-	-	*character*	
	INSZ-NISS (social security id number)	*SSIN*	-	-	*(yymmdd-aaabb) character*	
	patient file number	*pat_nb*	-	-	*character*	*optional*
3a	trial arm, randomised	arm	control	0	numerical	
			intervention	1		
3b	if intervention, which collection device	device	urine	1	numerical	
			vaginal	2		
3c	if intervention, place where sample is taken	place_self	home	1	numerical	
			GP office	2		
4	inclusion date into BELGSSAR studie (date consultatio	date_incl	-	-	dd/mm/yyyy	do not forget slashes
AML results (only for intervention arm)						
5	screened subsequent to BELGSSAR enrolment	screen_AML	no (if no result available 6 mo after date_incl	0	numerical	light blue rows: to be filled later, when you get the result from AML
			yes	1		
6	screening date subsequent to BELGSSAR enrolment	date_screen_AML	-	-	dd/mm/yyyy	Screening date subsequent to BELGSSAR enrolment. Do not forget slashes
7a	result HPV test	result_HPV_AML	negative	0	numerical	
			positive for hrHPV	1		HPV16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/66/68. If hrHPV & lrHPV indicate "1"
			positive only for lrHPV	2		other types
			invalid	9		
7b	if result_HPV positive	HPV_type_AML	HPV type (number)	xx/xx/xx	character	do not forget slashes
extra	datasource, screeninginfo after inclusion in BELGSSAR	datasource	GMD-file	1	numerical	
			gynaecologist	2		
			...	3		
screening results (for both control and intervention arm)						dark blue rows: to be filled later, when you request screeninginfo in the GMD, from the women, the gynaecologist,
8	screened subsequent to BELGSSAR enrolment	screened	no (if no result available 6 mo after date_incl	0	numerical	
			yes	1		
9	screening date previous to BELGSSAR enrolment	previous date_screen	-	-	dd/mm/yyyy	Last screening date previous to BELGSSAR enrolment. Do not forget slashes
10	screening date subsequent to BELGSSAR enrolment	current date_screen	-	-	dd/mm/yyyy	Screening date subsequent to BELGSSAR enrolment. Do not forget slashes
11a	screening test	test_screen	HPV	1	numerical	
			cyto	2		
			HPV & cyto	3		
11b	result, if screening test HPV	result_HPV	negative	0	numerical	
			positive for hrHPV	1		HPV16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/66/68. If hrHPV & lrHPV indicate "1"
			positive only for lrHPV	2		other types
			invalid	9		
11c	if result_HPV positive	HPV_type	HPV type (number)	xx/xx/xx	character	do not forget slashes
11d	result, if screening test cytology	result_cyto	normal	1	numerical	if AGC together with a squamous lesion; use number 62 for AGC together with ASC-US, etec

Database | labels

Annexe 2 : Notice d'utilisation de « l'Evalyn® Brush »

La brosse Evalyn® est un dispositif stérile qui mesure environ 18 cm de long et consiste en un boîtier transparent avec des ailes. À l'intérieur de l'étui se trouve un bâtonnet rose avec un piston à une extrémité et une brosse blanche à l'autre.

Cette brosse est un dispositif spécialement développé pour la récupération de matériel cellulaire provenant du vagin de manière simple et sans douleur. Elle est dotée de poils fins, ce qui permet de recueillir suffisamment de matériel cellulaire. Ce matériel cellulaire sera ensuite analysé dans un laboratoire professionnel.

Remarques importantes :

- Ne pas l'utiliser si l'emballage de la brosse Evalyn® est endommagé ou si la date de péremption est dépassé.
- Ne pas l'utiliser pendant les menstruations.
- Ne pas l'utiliser pendant la grossesse ou pendant les trois mois qui suivent la grossesse.
- Ne pas utiliser d'autres produits vaginaux au moins deux jours avant d'utiliser la brosse Evalyn®.
- Les contraceptifs vaginaux, les préservatifs et les lubrifiants à base d'eau peuvent être utilisés sans danger.
- Utilisation à usage unique. La réutilisation peut entraîner une infection et/ou un diagnostic incorrect.

Notice :

1. Se laver les mains avant l'utilisation.
2. Retirez la brosse Evalyn® de son emballage. Ne jetez pas l'emballage car il est nécessaire pour l'envoi au laboratoire après son utilisation.
3. Appuyez sur les côtés du capuchon avec votre pouce et votre index pour retirer le capuchon de la brosse Evalyn®. Veillez à ne pas toucher pas les fibres blanches de la brosse avec vos mains
4. Prélever l'échantillon en position debout. Adoptez une position confortable (par exemple, comme si vous étiez sur le point d'insérer un tampon).

5. Ecartez vos lèvres d'une main et, de l'autre, insérez la brosse. Insérez la brosse dans votre vagin avec l'autre main jusqu'à ce que les ailes touchent vos lèvres.

6. Tenez le boîtier transparent d'une main, et avec l'autre main, poussez le piston en direction de l'enveloppe transparente. Vous entendrez et sentirez un « clic » lorsque la brosse est dans la bonne position avec le piston directement contre le boîtier.

7. Tournez le piston de cinq tours dans la même direction. Après chaque rotation vous entendrez un « clic » (cela vous aidera à compter les rotations). Après avoir tourné le piston cinq fois, retirez délicatement la brosse.

8. Tenez le boîtier transparent d'une main et, de l'autre main, tirez sur le piston jusqu'à ce que la brosse blanche disparaisse dans le boîtier. Ce faisant, ne touchez pas la partie supérieure de la brosse au-dessus des ailes.

9. Tenez l'extrémité transparente pour vous assurer que la brosse blanche ne s'étende pas à nouveau. Placez le capuchon rose sur la brosse en utilisant votre pouce et votre index. Vous entendrez un « clic » lorsqu'il est bien en place.

10. Replacez la brosse Evalyn® dans son emballage.

11. Placez l'emballage contenant la brosse dans le sac en plastique fourni et fermez-le.

12. Utilisez l'enveloppe de retour pour envoyer le sac en plastique contenant l'échantillon.

evalyn® brush

What does the self test look like?

The Evalyn®Brush is about 18 cm in length and consists of a transparent case with wings. Within the casing is a pink stick with a pink plunger at one end and a white brush at the other. At the brush ends, a pink cap can be clicked onto the case. When you take off the cap, you can push the white brush out of the case by pushing the pink plunger towards the transparent casing.

Why use the Evalyn®Brush?

The Evalyn®Brush is a device developed specially for the retrieval of cell material from the vagina. The Evalyn®Brush is equipped with a brush with fine bristles, ensuring that you collect enough cell material.

Rovers Medical Devices

Rovers Medical Devices specialises in the development of devices for the retrieval of cell samples for medical research. The safety and reliability of the products is guaranteed by the years of experience that Rovers Medical Devices has in the development, research and production of a wide variety of medical research products.
The Rovers® Cervex Brush® – known globally for it's innovative swab – is part of the product range of Rovers Medical Devices.

Version Evafd-2018-11-EN

evalyn® brush

Instructions for the home test

Rovers®

Rovers Medical Devices B.V.
Lekstraat 10, 5347 KV Oss
The Netherlands
T +31 (0)412 648 870
F +31 (0)412 623 835
info@roversmedicaldevices.com
www.roversmedicaldevices.com

Rovers® Evalyn®Brush is a patented product and a registered design.

Rovers® and Evalyn®Brush are registered trademarks of Rovers Medical Devices B.V. based in Oss, the Netherlands.

CE 0044
STERILE EO

Rovers® Medical Devices

evalyn® brush

Simple, safe and reliable

These instructions apply to the usage of the Evalyn®Brush.

The Evalyn®Brush

The Evalyn®Brush is a sterile device that allows you to carry out tests yourself at home. Using the Evalyn®Brush, you can retrieve vaginal cell material simply and painlessly. This cell material is then analysed in a professional laboratory.

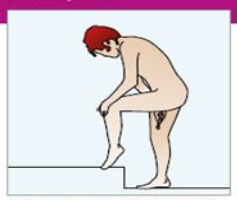
Important notes

- Do not use if the packaging of the Evalyn®Brush is damaged or if the expiry date has passed.
- Do not use during menstruation.
- Do not use during pregnancy or for three months following pregnancy.
- Do not use any other vaginal products for at least two days before using the Evalyn®Brush. Vaginal contraceptives, condoms and water-based lubricants can be used as normal.
- For single use only.
- Re-use can result in infection and/or incorrect diagnosis.

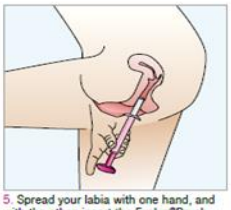
1. Wash your hands before usage.

2. Remove the Evalyn®Brush from the packaging. Do not throw the packaging away, as it is necessary for sending the Evalyn®Brush to the laboratory after usage.

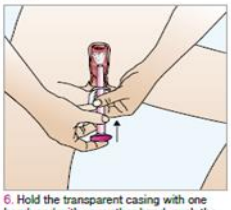
3. Press the sides of the pink cap with your thumb and index finger to remove the pink cap from the Evalyn®Brush. Ensure that you do not touch the white fibres of the Evalyn®Brush with your hands!



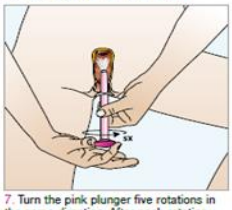
4. Obtain the sample whilst in a standing position. Assume a comfortable stance (e.g. as if you were about to insert a tampon).



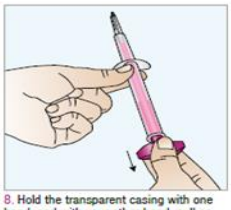
5. Spread your labia with one hand, and with the other, insert the Evalyn®Brush into your vagina until the wings touch your labia.



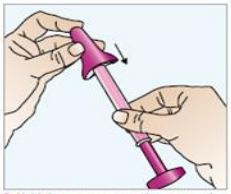
6. Hold the transparent casing with one hand, and with your other hand, push the pink plunger in the direction of the transparent casing. You will hear and feel a click when the brush is in the right position with the pink plunger directly against the casing.



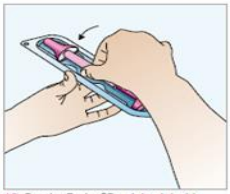
7. Turn the pink plunger five rotations in the same direction. After each rotation, you will hear a click. This helps you count the rotations. After turning the plunger five times, carefully remove the Evalyn®Brush.



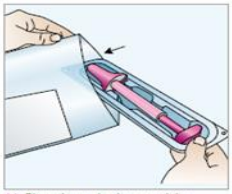
8. Hold the transparent casing with one hand, and with your other hand, pull on the pink plunger until the white brush disappears into the casing. When doing so, do not touch the top part of the Evalyn®Brush above the wings.



9. Hold the transparent end to ensure the white brush does not extend again. Place the pink cap back on the Evalyn®Brush using your thumb and index finger. You will hear a click when it is properly in place.



10. Put the Evalyn®Brush back inside the packaging.



11. Place the packaging containing the Evalyn®Brush into the plastic bag provided and seal it.

12. Use the return envelope to send the plastic bag containing the Evalyn®Brush together with other required information.

Annexe 3 : Questionnaire destiné aux patientes

Questionnaire à l'attention des patientes sur les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus - (Questionnaire anonymisé)

1) Quel est votre âge ? ..... ans

2) Quel niveau d'enseignement le plus élevé avez-vous achevé complètement ?

☐ école primaire ☐ école secondaire ☐ études supérieures

3) Quelle est votre situation actuelle ?

☐ Mariée/en couple

☐ Célibataire

☐ Divorcée/séparée

☐ Veuve

☐ Autre

4) Quel est votre statut de couverture sociale ?

☐ Personne bénéficiant d'un revenu d'intégration versé par le CPAS

☐ Personne en séjour illégal bénéficiant de l'Aide Médicale Urgente (AMU)

☐ Bénéficiaire de l'Intervention Majorée (BIM)

☐ Assurée ordinaire

☐ Statut de réfugié

5) Quel est votre statut tabagique ?

☐ Non-fumeuse ☐ Fumeuse active ☐ Ancienne fumeuse

6A) Avez-vous une (des) maladie(s) et/ou un (des) traitement(s) chronique(s) qui diminue(nt) votre immunité ?

☐ Oui

☐ Non

6B) Si oui, le(la)(les)quel(le)(s) ?

.....

7) Quel est approximativement l'âge de votre premier rapport sexuel ?

☐ Je n'ai jamais eu de rapport sexuel

☐ <18 ans

☐ entre 18 et 20 ans

☐ ≥ 21 ans

8) Combien de partenaire(s) sexuel(le)s avez-vous déjà eu ?

☐ 0

☐ 1

☐ 2 à 5

☐ ≥ 6

9A) Actuellement utilisez-vous un moyen de contraception ?

☐ Oui

☐ Non

9B) Si oui, le(s)quel(s) ?

.....

10) Dans le cas où vous utilisez actuellement une contraception orale, depuis combien de temps la prenez-vous ?

☐ < 5 ans

☐ ≥ 5 ans

11A) Dans le cas où vous n'utilisez pas de contraception orale actuellement, avez-vous déjà utilisé une contraception orale auparavant ?

☐ Oui

☐ Non

11B) Si oui, depuis combien de temps avez-vous arrêté de la prendre ?

☐ < 10 ans

☐ ≥ 10 ans

12) Combien de grossesses avez-vous menées à terme (accouchement)?

☐ Je n'ai jamais été enceinte (nullipare)

☐ J'ai déjà été enceinte mais je n'ai jamais mené de grossesse à terme

☐ 1-2 grossesse(s) menée(s) à terme

☐ 3-4 grossesses menées à terme

☐ >5 grossesses menées à terme

13) Si vous avez déjà mené au moins 1 grossesse à terme, quel était votre âge à la première naissance ?

..... ans

14) Avez-vous (déjà eu) une infection sexuellement transmissible (comme le VIH, la syphilis, l'hépatite B, l'hépatite C, l'herpès, le HPV, le trichomonas vaginalis, le gonocoque, le chlamydia trachomatis et le mycoplasma genitalium) ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Je ne sais pas

15A) Avez-vous reçu le vaccin contre le HPV ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Je ne sais pas

15B) Si oui, combien de doses de vaccin avez-vous reçu ?

☐ 1 dose

☐ 2 doses

☐ 3 doses

☐ Je ne sais pas

NB : certains schémas vaccinaux impliquent 2 doses de vaccin et d'autres 3 doses.

15C) A quel âge avez-vous reçu la première dose du vaccin ?

☐ J'ai reçu ma 1e dose à ..... ans

☐ Je ne sais pas

16) A quand remonte votre dernier frottis de col (ou frottis de dépistage ou frottis cervico-vaginal) ?

☐ 3 ans

☐ ≥ 4 ans

☐ Je n'ai jamais eu de frottis de dépistage

☐ Je ne sais pas

17) Avez-vous déjà été suivie pour un frottis cervico-vaginal anormal ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Je ne sais pas

Annexe 4 : Stratégie de recherche et résultats qui en découlent

La stratégie de recherche utilisée se base sur les mots-clés, les termes Mesh utilisés dans certaines bases de données avec l'équation de recherche associée.
L'utilisation de filtres a également été nécessaire.

Les articles ont ensuite été retenus sur base des titres, puis selon la lecture des abstracts en fonction des critères de sélection et enfin suite à la lecture des textes en entier.

a) Bases de données bibliographiques scientifiques :

- Recherche sur PubMed :

- Recherche avec termes Mesh : ("Human Papillomavirus DNA tests"[Mesh]) AND "Vagina"[Mesh]

Filtres : Full text, last 10 years, French/English, Species : Humans
Nombre de résultats : 9
Nombre d'articles sélectionnés : 2

- Recherche avec termes Mesh : (("Atypical Squamous Cells of the Cervix"[Mesh]) AND "Vagina"[Mesh]) AND "Human Papillomavirus DNA tests"[Mesh]

Filtres : Full text, last 10 years, French/English, Species : Humans
Nombre de résultats : aucun
Nombre d'articles sélectionnés : aucun

- Recherche avec mots-clés : "Vagina" AND "Papanicolaou tests" AND "Human Papillomavirus DNA test"

Filtres : Full text, last 10 years, French/English, Species : Humans
Nombre de résultats : 66
Nombre d'articles sélectionnés : 1

- Recherche avec mots-clés : "HPV testing" AND "Self collected vaginal samples"

Filtres : Full text, last 10 years, French/English, Species : Humans

Nombre de résultats : 59

Nombre d'articles sélectionnés : 3

b) Revues systématiques :

- Recherche sur Cochrane (via « Search manager »)

- 1ère recherche : [Uterine Cervical Neoplasms] (Mesh) AND hpv test (mot-clé)

Filtres : Full text, last 10 years

Nombre de résultats : 6

Nombre d'articles sélectionnés : 1

- 2ème recherche : [Uterine Cervical Neoplasms] AND vagina AND self-sample

Filtres : Full text, last 10 years

Nombre de résultats : 12

Nombre d'articles sélectionnés : 2

- 3ème recherche : [Uterine Cervical Neoplasms] AND screening AND hpv test AND self-sampling

Filtres : Full text, last 10 years

Nombre de résultats : 78

Nombre d'articles sélectionnés : 5

c) Guides de pratiques clinique :

- Recherche sur le site du KCE

Mot-clé : utérus

Filtres : Aucun

Nombre de résultats : 21

Nombre d'articles sélectionnés : 2

- Recherche sur le site de l'HAS

Mot-clé : cancer du col de l'utérus

Filtres : Aucun

Nombre de résultats : 91

Nombre d'articles sélectionnés : 1

- Recherche sur le site de l'Institut National du Cancer

Mot-clé : auto-prélèvement vaginal et cancer du col

Filtres : Publications/Essais cliniques, 10 dernières années

Nombre de résultats : 12

Nombre d'articles sélectionnés : 1

d) Littérature grise :

- Recherche sur ScienceDirect

➢ 1ère recherche :

Mots clés : « HPV test » and « self-sampling »

Filtres : 5 last year, Research articles/Review articles

Nombre de résultats : 186

Nombre d'articles sélectionnés : 2

➢ 2ème recherche :

Mots clés : « vaccination » and « HPV »

Filtres : 2023, Research articles/Review articles

Nombre de résultats : 622

Nombre d'articles sélectionnés : 1

➢ 3ème recherche :

Mots clés : « HPV testing » and « urine »

Filtres : 5 last year, Research articles/Review articles

Nombre de résultats : 31

Nombre d'articles sélectionnés : 2

- 4ème recherche :

Mots clés : « cancer cervical screening » and « self-sample »

Filtres : 5 last year, Research articles/Review articles

Nombre de résultats : 70

Nombre d'articles sélectionnés : 3

Critères de sélection des articles retenus :

- Articles se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion sus-cités
- Date de la publication
- Niveau de la publication (littérature primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire)
- Type de publication (article de recherche original, revue systématique, méta-analyse)
- Type d'étude

Annexe 5 : Document d'information et de consentement destiné aux patientes

Document d'information et de consentement

destiné aux patientes

Titre de l'étude : **Etude interventionnelle prospective comparative randomisée ouverte et multicentrique réalisée dans deux cabinets de médecine générale à Schaerbeek: Proposer des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal (remis par le pharmacien) aux femmes entre 30 et 64 ans ne participant pas - ou insuffisamment - au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison à la politique de dépistage actuelle (c'est-à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis de col prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ?**

Promoteur de l'étude : Sciensano (Prof. Dr. Marc Arbyn), co-promoteur: UCLouvain

Comité d'Ethique : Comité d'éthique hospitalo-facultaire UCLouvain

Médecin investigateur principal : Dr Bosefe Anaïs

Médecins co-investigateurs :

- Dr Gosuin julie
- Dr Dr Detournaij Didier
- Dr Fettweis Caroline
- Dr Dr Scoubeau Gil
- Dr Abada Alienor
- Dr Gilbert Thomas
- Dr Tadlaoui Abdelmoumen
- Dr Msellek Malika
- Dr Zekhnini Halima
- Dr Verschueren Katia
- Dr Al Aakabi Sarah
- Dr El Ghailani Youssef
- Dr Daoudi Abdelkarim

Introduction

Vous êtes invitée à participer à une étude clinique destinée à évaluer la variation de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus lorsqu'une nouvelle méthode de dépistage est proposée.
Le promoteur et le médecin investigateur espèrent que cette nouvelle méthode de dépistage peut présenter des avantages pour faciliter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus chez les patientes qui ne participent pas ou peu à ce dépistage.

Avant que vous n'acceptiez d'y participer, nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un «consentement éclairé».

Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 3 parties :

- l'information essentielle à votre prise de décision
- votre consentement écrit
- des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

L'information essentielle à votre prise de décision de participer

Introduction

Si vous participez à cette étude clinique, vous devez savoir que :

⇨ Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.

⇨ Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après

l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer en informant le médecin investigateur. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer à l'étude n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins ni sur vos relations avec le médecin (co-) investigateur.

- ⇨ Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- ⇨ Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette étude clinique.
- ⇨ Seuls les frais correspondant aux prestations médicales de pratique courante dans votre situation clinique peuvent vous être facturés. Les visites et procédures identifiées comme propres à l'étude dans le descriptif du déroulement de l'étude au point 2.2. sont à charge du promoteur. La participation à cette étude n'entrainera aucun frais supplémentaires pour vous ou votre organisme assureur.
- ⇨ Vous pouvez toujours contacter le médecin investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

Un complément d'informations sur vos « Droits de participant à une étude clinique » est fourni au point 4 de ce document.

Objectifs, description du protocole et déroulement de l'étude

Nous vous proposons de participer à une étude clinique portant sur une nouvelle méthode de dépistage pour le cancer du col de l'utérus qui devrait inclure environ 150 patientes qui consultent au sein de notre cabinet.

Il s'agit d'une étude clinique :

- ⇨ Prospective interventionnelle : nous évaluons l'effet d'une intervention pour répondre à une question clinique ;
- ⇨ Comparative : nous comparons la réponse de deux interventions différentes au sein de deux groupes distincts de personnes ;

- ⇨ Randomisée : il y a une répartition aléatoire des participantes entre les deux groupes d'étude ;
- ⇨ Ouverte : la participante tout comme l'investigateur sait à quel groupe d'étude appartient la participante ;
- ⇨ multicentrique : l'étude se déroule dans plusieurs endroits (2 cabinets de médecine générale à Schaerbeek).

Le but principal de cette étude est d'investiguer comment les médecins généralistes en collaboration avec un les pharmaciens peuvent augmenter la participation au dépistage des femmes sous-dépistées pour le cancer du col de l'utérus.

Voici les différents critères d'inclusion auxquels vous devez répondre pour pouvoir entrer dans cette étude :

- ☐ Être une femme ;
- ☐ Avoir un âge compris entre 30 et 64 ans ;
- ☐ Ne pas avoir eu de frottis cervico-vaginal de dépistage réalisé les 3 (ou plus) dernières années ;
- ☐ Ne pas avoir d'antécédents d'hystérectomie (radicale) totale (acte chirurgical qui consiste à enlever l'utérus ;
- ☐ Ne pas être enceinte au moment de l'étude ;
- ☐ Ne pas être en cours de suivi pour une anomalie cytologique cervicale découverte lors d'un précédent frottis (anomalie identifiée lors du dernier frottis de col) ;
- ☐ Ne pas avoir d'antécédent de cancer du col de l'utérus ;
- ☐ Avoir la capacité de comprendre et de signer le formulaire de consentement de participation à l'étude ;
- ☐ Avoir donné son consentement pour la participation à l'étude.

1.Pour ce faire, cette étude comprendra deux groupes de patientes qui seront comparés : un premier groupe « A » dans lequel le médecin vous proposera un kit pour

réaliser vous-même un frottis de dépistage ; un deuxième groupe « B » dans lequel le médecin appliquera la politique de dépistage belge actuelle c'est-à-dire une recommandation orale de faire un frottis cervico-vaginal prélevé chez le médecin de votre choix.

Si vous répondez aux critères d'inclusion explicités ci-dessous, nous vous proposerons de rentrer dans cette étude et d'être répartie de manière aléatoire entre un de ces deux groupes d'étude.

Votre participation durera 6 mois à compter de cette première consultation. Aucune consultation médicale ne vous sera imposée dans le cadre de cette étude. Si vous faites partie du groupe B vous pourrez décider si vous souhaiter vous rendre en consultation pour réaliser un frottis.

Voici le déroulement de la suite de l'étude en fonction du groupe d'étude qui vous sera aléatoirement attribué :

Groupe A	**Groupe B**
Le médecin investigateur, si vous le désirez, vous adressera vers le médecin co-investigateur qui vous expliquera l'étude de manière plus détaillée pour obtenir votre consentement. Ce dernier vous expliquera le fonctionnement du 71ealiser et vous prescrira un kit (71ealiser) d'auto-prélèvement vaginal que vous irez ensuite vous procurer en pharmacie.	Ce dernier vous rappellera la méthode de dépistage d'application actuellement en Belgique et vous recommandera oralement de 71ealiser un frottis cervico-vaginal de dépistage chez le médecin de votre choix (soit médecin généraliste, soit gynécologue). Cependant, le frottis de dépistage en tant que tel sera lui à la charge de votre organisme assureur et ne vous demandera

Vous devrez 72ealiser le prélèvement à votre domicile. Le kit contient une 72ealiser pré-adressée et prépayée qui vous permettra de poster l'échantillon pour l'envoyer directement au laboratoire sans que cela ne vous coûte de frais supplémentaires.	pas de frais supplémentaires.

Nous considérerons que vous avez participé au dépistage du cancer du col de l'utérus si, dans les 6 mois suivant cette première et unique consultation obligatoire, vous avez :

- Dans le groupe A : envoyé votre auto-prélèvement vaginal pour analyse.
- Dans le groupe B : eu un frottis cervico-vaginal prélevé par un clinicien de votre choix (médecin généraliste ou gynécologue).

Vous avez également le choix de ne pas réaliser votre frottis vaginal ou de ne pas avoir un frottis cervico-vaginal de dépistage. Dans ce cas-là, nous considérerons que vous n'avez pas participé au dépistage du cancer du col de l'utérus dans le décours de cette étude.

2.Deuxièmement, nous identifierons vos différents facteurs de risque de cancer du col de l'utérus grâce à un questionnaire et une recherche dans votre dossier médical informatisé. Les informations qui seront collectées seront les suivantes : votre âge, votre statut socio-économique, votre consommation de tabac, votre statut vaccinal pour le vaccin contre le HPV, votre utilisation de moyen de contraception et vos antécédents

d'infections sexuellement transmissibles[1]. L'examen de votre dossier médical implique l'utilisation de votre numéro d'identification national (NISS) par le médecin investigateur et son équipe.

C'est un médecin de notre équipe et qui est soumis au secret médical qui se chargera de récolter les données dans votre dossier médical.

Risques et inconvénients

La probabilité que vous encouriez des effets indésirables en participant à cette étude est extrêmement faible.

Le kit d'auto-prélèvement vaginal (*Evalyn® Brush*) ne présente pas de risque pour la santé quand il est employé tel que décrit dans la notice d'utilisation.

Il existe néanmoins une éventuelle perte de confidentialité.

Bénéfices

Vous pouvez tirer un bénéfice personnel de votre participation à cette étude car votre participation vous permettra de connaître votre statut HPV et dès lors de savoir s'il est nécessaire de procéder à d'autres investigations médicales supplémentaires dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Retrait de l'étude

Votre participation est volontaire et vous avez le droit de vous retirer de l'étude pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier. Néanmoins, il peut être utile

[1] Les infections sexuellement transmissibles recherchées seront : le VIH, la syphilis, l'hépatite B, l'hépatite C, l'herpès, le HPV, le trichomonas vaginalis, le gonocoque, le chlamydia trachomatis et le mycoplasma genitalium.

pour le médecin investigateur et pour le promoteur de l'étude de savoir si vous vous retirez parce que les contraintes sont trop importantes.

Enfin, il arrive parfois que les autorités compétentes nationales ou internationales, le comité d'éthique qui a initialement approuvé l'étude ou le promoteur interrompent l'étude parce que les informations recueillies montrent que la méthode de dépistage utilisée n'est pas efficace (n'apporte pas assez d'amélioration de la santé des participants), qu'elle occasionne plus d'effets secondaires ou des effets secondaires plus graves que prévu ou pour toute autre raison comme par exemple la décision d'arrêter les recherches.

Echantillons de matériel biologique collectés au cours de l'étude

Le promoteur de l'étude s'engage à ce que les échantillons soient utilisés exclusivement dans le contexte défini dans la rubrique 2.2. « Objectifs, description du protocole et déroulement de l'étude » et ses annexes. Les échantillons de matériel biologique seront donc uniquement conservés le temps requis pour réaliser l'analyse PCR nécessaire au dépistage du cancer du col de l'utérus sur matériel cellulaire d'origine vaginal. Le laboratoire AML, avec lequel nous allons travailler, conserve habituellement les échantillons pendant 6 semaines.

Gestion des résultats et suivi des auto-prélèvements du bras expérimental et du bras contrôle

La réception des résultats d'analyse dans le bras expérimental et dans le bras contrôle, implique l'utilisation de votre numéro d'identification national (NISS) par le médecin investigateur et son équipe pour obtenir les résultats du dépistage auprès du laboratoire AML et du Registre du Cancer.

Dans le cas où votre participation à l'étude se fait au sein du groupe expérimental, que vous avez décidé de réaliser l'auto-prélèvement vaginal et l'avez envoyé pour analyse :

- Si le résultat revient positif, la recommandation du suivi de ce test sera d'avoir un frottis cervico-vaginal avec analyse cytologique ;
- Si le résultat revient négatif, vous serez invitée à poursuivre la politique de dépistage actuellement recommandée en Belgique : c'est-à-dire avoir un frottis cervico-vaginal prélevé par un clinicien tous les 3 ans jusqu'à 64 ans.

Si vous participez à cette étude clinique, nous vous demandons :

⇨ De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.

⇨ De ne masquer aucune information relative à votre état de santé, aux médicaments que vous prenez ou aux symptômes que vous ressentez.

Vous devez également savoir que :

Pour votre sécurité, il est souhaitable que vous acceptiez que le médecin (co-)investigateur informe si nécessaire votre médecin généraliste et/ou d'autres médecins spécialistes en charge de votre santé de votre participation à cette étude clinique. Nous vous demanderons de confirmer votre accord dans le formulaire de consentement.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétudes, vous pouvez contacter le médecin investigateur, Dr Gosuin Julie, ou un des médecins co-investigateurs, au numéro de téléphone suivant : 02/243 05 85.

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que vous participez à une étude clinique. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant cette étude clinique.

Pour la gestion des plaintes non résolues par l'investigateur, vous pouvez contacter le comité d'éthique hospitalo-facultaire Saint-Luc – UCLouvain.

E-mail : commission.ethique-saintlucclouvain.be

Le consentement éclairé

Le participant

Je déclare que j'ai été informée sur la nature de l'étude, son but, sa durée, les éventuels bénéfices et risques et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.

J'ai compris que ma participation à cette étude est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation à cette étude sans que cela ne modifie mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que le médecin investigateur et le promoteur de l'étude se portent garant de la confidentialité de ces données.

Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant de garanties de confidentialité (cfr point 4). Je donne également mon accord au transfert et au traitement de ces données dans d'autres pays que la Belgique.

J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que les données de recherche récoltées pour les objectifs de la présente étude puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte de la présente étude pour une meilleure connaissance de la maladie et de son dépistage.

J’accepte / n’accepte pas (biffer la mention inutile) que mon médecin généraliste ou d'autres médecins spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à cette étude clinique, dans le cas où mon médecin généraliste n’est pas le médecin (co-) investigateur.

J’ai reçu une copie de l’information au participant et du consentement éclairé.

Nom, prénom, date et signature de la participante.

Nom, prénom, date et signature d’un témoin impartiale/interprète.

Médecin Investigateur

Je soussigné, ... **Médecin investigateur / représentant du médecin investigateur** (biffer la mention inutile) confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information à la participante.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que la patiente accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la dernière version de la « Déclaration d'Helsinki », des « Bonnes pratiques Cliniques » et de la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Nom, prénom, Date et signature du représentant de l'investigateur :	Nom, Prénom, Date et signature du médecin investigateur :

Annexe 6 : Accord du comité éthique – Lettre de motivation jointe pour la soumission de l'amendement et Avis favorable de cet amendement

UCLouvain

Université Catholique de Louvain
Faculté de médecine

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire

Bruxelles, ce 03 juin 2022

A l'investigateur responsable:
Dr Julie GOSUIN
Avenue de la Chapelle 278
1950 Kraainem

Cc : anais.bosefe@student.uclouvain.be

AVIS FAVORABLE DEFINITIF

Concerne : 2022/08FEV/048 - N° Enregistrement Belge : B4032022000016

N° Protocole : 0
Acronyme : n/a
Intitulé : Etude interventionnelle prospective comparative randomisée ouverte et unicentrique réalisée dans un cabinet de médecine générale de Schaerbeek : Proposer des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal aux femmes de 30 et 64 ans, ne participant pas- ou insuffisamment - au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison à la politique de dépistage annuelle (c'est -à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis de col prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ?

Cher Collègue,

Le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Saint-Luc - UCL a pris connaissance de l'étude susmentionnée. Nous avons examiné l'ensemble des documents concernant cette étude, y compris les documents modifiés suite aux remarques :

- Document 1, reçu le 10/02/2022
- Protocole, Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022
- Résumé, Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022
- Document d'information et de consentement patientes, Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022
- Questionnaire Patientes, Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022
- Notice d'utilisation de « l'Evalyn® Brush », Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022
- Certificat d'assurance Ethias dd. 06/01/2022
- CVs datés et signés du PI + co-PI, reçus le 08/02/2022
- Questionnaire 1 – GDPR, reçu le 08/02/2022
- Budget de l'Etude, Version n°3 daté du 18/05/2022, reçu le 20/05/2022

En tant que comité d'éthique principal désigné par le promoteur (unique en Belgique), selon les directives de la loi du 07 mai 2004, nous donnons un avis favorable définitif à ce projet.

Nous rappelons à l'investigateur qu'il est personnellement responsable de cette étude et au promoteur qu'il est responsable de la conformité linguistique des formulaires d'information et de consentement.

Aucun participant ne peut être admis dans une expérimentation ou un essai clinique avant que le comité d'éthique (IRB/IEC) n'ait donné un avis écrit favorable au projet.

Aucune modification ni changement au protocole ne peut être mis en route sans l'approbation préalable écrite du comité d'éthique à l'amendement approprié excepté les situations prévues dans les bonnes pratiques cliniques (BPC/GCP).

Promenade de l'Alma 51 bte B1.43.03 - 1200 Bruxelles
Tél. : 02/764.55.14 E-mail : commission.ethique-saintluc@uclouvain.be

UCLouvain
Université Catholique de Louvain
Faculté de médecine

Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire

Le comité d'éthique principal déclare qu'il procède selon les directives ICH/GCP, les lois et règlements applicables, et ses propres procédures écrites.

Le comité d'éthique principal déclare qu'aucun de ses membres ayant une affiliation avec l'étude ou le sponsor n'a voté pour cette étude.

Une liste des membres actuels est jointe en annexe.

Le comité d'éthique principal sera continuellement informé de tous les SUSAR et déviations liés à ce protocole et qui se sont produits en Belgique.

Le comité d'éthique sera également informé du statut de l'étude sur base continue (comme requis par les directives ICG-GCP 4.10.1).

Nous vous prions d'agréer, cher Collègue, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

I. de Hemptinne

Mme I. de HEMPTINNE
Membre CEHF

Prof. J.-M. MALOTEAUX
Président

Promenade de l'Alma 51 bte B1.43.03 - 1200 Bruxelles
Tél. : 02/764.55.14
E-mail : commission.ethique-saintluc@uclouvain.be

UCLouvain

Université Catholique de Louvain
Faculté de médecine

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire

Bruxelles, ce 20 mars 2023

A l'investigateur responsable:
Dr Julie GOSUIN
Avenue de la Chapelle 278
1950 Kraainem

Cc : anais.bosefe@student.uclouvain.be

AMENDEMENT – avis favorable

Concerne : 2022/08FEV/048 - N° Enregistrement Belge : B4032022000016

N° Protocole : 0
Acronyme : n/a
Intitulé : Etude interventionnelle prospective comparative randomisée ouverte et unicentrique réalisée dans un cabinet de médecine générale de Schaerbeek : Proposer des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal aux femmes de 30 et 64 ans, ne pas-ou insuffisamment – au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison à la politique de dépistage annuelle (c'est-à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis de col prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ?)

Cher Collègue,

Le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Saint-Luc - UCL a pris connaissance de l'amendement substantiel (reçu le 09.02.2023) relatif à l'étude susmentionnée et portant sur la mise à jour des documents suivants :

- Protocole Version 4 dd 08 fev 2023 : Inclusion de la Maison Médicale Santé et Bien-être à Schaerbeek
- Accord du médecin responsable de la Maison Médicale Santé et Bien-être à Schaerbeek dd 13 mars 2023

En tant que comité d'éthique principal désigné par le promoteur, selon les directives de la loi du 07 mai 2004, nous approuvons cet amendement et marquons notre accord pour la poursuite de ce projet.

Nous rappelons à l'investigateur qu'il est personnellement responsable de cette étude et au promoteur qu'il est responsable de la conformité linguistique des formulaires d'information et de consentement.

Nous vous prions d'agréer, cher Collègue, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

p.o. A. GABRIEL
Pharm. P. de PIERPONT
Membre CEHF

Prof. J.-M. MALOTEAUX
Président

Promenade de l'Alma 51 bte B1.43.03 - 1200 Bruxelles
Tél. : 02/764.55.14 E-mail : commission.ethique-saintluc@uclouvain.be

Bruxelles, le 08/02/2023

Cher comité,

En ce qui concerne l'étude ***« Etude interventionnelle prospective comparative randomisée ouverte et unicentrique réalisée dans un cabinet de médecine générale de Schaerbeek: Proposer des tests HPV prélevés à l'aide de kits d'auto-prélèvement vaginal (remis par le pharmacien) aux femmes entre 30 et 64 ans ne participant pas - ou insuffisamment - au dépistage du cancer du col de l'utérus, augmente-t-il leur participation à ce dépistage en comparaison à la politique de dépistage actuelle (c'est-à-dire la recommandation d'avoir une cytologie obtenue par un frottis de col prélevé par un clinicien tous les 3 ans) ? »*** nous aimerions, le Dr Gosuin Julie et moi-même, intégrer une seconde maison médicale par manque de patientes.

Malgré nos efforts, nous ne parvenons pas à recruter assez de patientes pour notre étude. Avec le peu de temps qu'il nous reste avant la remise du TFE, nous avons eu l'idée d'intégrer une seconde maison médicale à Schaerbeek (maison médicale Santé et Bien-être) qui se trouve non loin de la maison médicale Neptune où l'étude à débuter.

Les médecins de la maison médicale Santé et Bien-être ont bien entendu donnés leur accord pour participer à l'étude.

Pourriez-vous me donner votre accord pour que nous puissions commencer le recrutement des patientes dans cette seconde maison médicale ?

En attendant votre réponse je vous prie d'agréer à mes considérations les plus distinguées,

Dr Bosefe Anaïs.