



**HAL**  
open science

## Intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col en milieu rural à Madagascar

A. Dumont, N. Bessières, G. Razafindrafara, M. Ravit, A. Benbassa

► **To cite this version:**

A. Dumont, N. Bessières, G. Razafindrafara, M. Ravit, A. Benbassa. Intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col en milieu rural à Madagascar. *Epidemiology and Public Health* = *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2019, 67, pp.120 - 125. 10.1016/j.respe.2018.10.003 . hal-03486830

**HAL Id: hal-03486830**

**<https://hal.science/hal-03486830>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col en milieu rural à Madagascar**

*Use of human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening in rural Madagascar*

A. Dumont<sup>a,b,\*</sup>, N. Bessières<sup>b</sup>, G. Razafindrafara<sup>c</sup>, M. Ravit<sup>a</sup>, A. Benbassa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Centre population et développement (CEPED), Institut de recherche pour le développement, Université Paris-Descartes, Inserm, 45 rue des saints-pères, 75006 Paris ; tel : 0632064216 ; courriel : alexandre.dumont@ird.fr*

<sup>b</sup> *Actions Santé Femmes (ASF), 50 rue Raffet, Paris, France*

<sup>c</sup> *Direction régionale de la santé, Région d'Atsinanana, Ministère de la santé publique, Madagascar*

*\*Auteur correspondant*

*Adresse e-mail : alexandre.dumont@ird.fr (A. Dumont)*

## **Intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col en milieu rural à Madagascar**

*Use of human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening in rural Madagascar*

### **Résumé**

**Objectif** La recherche des *human papilloma virus* à haut risque oncogène (HPV-HR) est un outil très efficace de prévention du cancer du col de l'utérus. L'objectif de cette étude est de comparer la prise en charge actuelle des patientes dépistées par l'inspection visuelle après coloration à l'acide acétique (IVA) dans la région d'Atsinanana à Madagascar à la prise en charge des patientes dépistées par un test HPV, couplé à un test IVA de triage pour les femmes HPV+.

**Méthode** Lors des deux dernières campagnes, les premières patientes dépistées (entre 26 et 120 femmes selon le centre) ont été prélevées à l'aide d'un écouvillon sec, juste avant la coloration à l'acide acétique, pour une recherche des 14 génotypes d'HPV-HR selon le test Cobas® de Roche Diagnostics. Nous avons comparé la prise en charge actuelle basée sur l'IVA primaire à celle qui aurait été mise en œuvre si le médecin avait appliqué les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé en matière de dépistage par HPV primaire. Un modèle de régression de Poisson conditionnelle, à effet aléatoire et variance robuste, a été utilisé.

**Résultats** Parmi les 250 femmes dépistées, 28 (11,2 %) présentaient des lésions acidophiles au niveau du col de l'utérus ou suspectes de cancer invasif (IVA+) et dans 62 cas (24,8 %) la recherche d'HPV-HR était positive. La stratégie basée sur le test HPV primaire diviserait pas deux le nombre de patientes traitées par thermo-coagulation : 24 patientes traitées (9,6 %) avec IVA primaire contre 13 patientes traitées (5,2 %) avec HPV primaire ; RR : 0,52 et IC à 95% : 0,27-1,02 ; sans augmenter le risque de ne pas diagnostiquer une lésion dysplasique sévère, ni un cancer invasif.

**Conclusion** Le dépistage primaire par un test HPV est une option envisageable pour un pays à faibles ressources comme Madagascar. Elle permettrait de réduire les faux positifs et les traitements inutiles par rapport à la stratégie actuelle basée sur l'IVA primaire. La question de la faisabilité de mise en œuvre et du coût-bénéfice de cette option reste à déterminer.

*Mots-clés* Dépistage ; Cancer du col utérin ; Human Papilloma Virus ; Génotype à haut-risque ; Inspection visuelle après coloration à l'acide acétique (IVA) ; Dépistage et traitement immédiat

## **Abstract**

*Background* Testing for high-risk human papilloma virus (HR-HPV) is an effective approach to the prevention of cervical cancer. This study in the Atsinanana area of Madagascar aimed to compare the management of women screened by visual inspection after coloration with acetic acid (VIA) and the management of women screened by HPV with VIA as a triage test.

*Method* During the last two screening campaigns, the first patients (between 28 and 120 women par center) were sampled using a dry swab, just before the acetic acid application, to test 14 genotypes of HR-HPV using Roche Diagnostics Cobas® Test. We compared current management practices based on primary VIA to those that would have been implemented if the clinician had followed the recommendations of the World Health Organization for HPV-based primary screening. We used a regression Poisson model with random effect and robust variance.

*Results* Among the 250 screened women, 28 (11.2%) had acidophilic lesions of the uterine cervix or suspected lesions of invasive cancer (IVA +). The HPV test was positive in 62 cases (24.8%). The HPV-based screening strategy would have reduced by 52% the number of women needing thermo-coagulation treatment: 24 women (9.6%) with primary VIA-based screening vs 13 women (5.2%) with primary HPV-based screening; RR: 0.52 and 95%CI: 0.27-1.02). The diagnosis of severe dysplastic lesion or invasive cancer would not have changed.

*Conclusion* Primary HPV-based screening is a strategy that could be useful for low-resource countries like Madagascar. It would reduce the rate of false positives and unnecessary treatments compared to the current strategy based on primary IVA. The questions of the feasibility and cost-benefit of this strategy should be further explored.

*Keywords* Screening; Cervical cancer; Human papilloma virus; High-risk genotypes; Visual inspection after coloration with acetic acid (VIA); See and treat

## 1. Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent dans les pays à faibles ressources [1] et une cause majeure de décès parmi les femmes [2,3]. En 2015, quatre-vingt-sept pour cent des 239 000 femmes qui sont décédées suite à un cancer du col résidaient dans un pays à faible ou moyen revenu.

Ce cancer est lié à une infection chronique par des virus à haut risque, ou virus potentiellement oncogènes de la famille des *Human Papilloma Virus* (comme par exemple HPV 16 et 18) [4]. La vaccination contre les virus à haut risque (HR-HPV) les plus fréquents et le dépistage de lésions pré-cancéreuses sont deux stratégies efficaces pour réduire l'incidence du cancer de l'utérus en population générale. Cependant, la couverture vaccinale est très faible dans beaucoup de pays, et même si elle atteint un seuil acceptable, elle n'aura pas d'effets immédiats sur l'incidence, ni sur la mortalité. Dans les pays à ressources élevées où le dépistage organisé du cancer du col a été introduit depuis plusieurs décennies, l'incidence du cancer du col a diminué considérablement. [5] Toutefois, le dépistage primaire par cytologie (frottis cervico-utérin) induit des dépenses importantes pour les systèmes de santé et n'est pas toujours coût-efficace pour la plupart des pays à faibles ressources [6]. C'est pourquoi des stratégies alternatives basées sur l'inspection visuelle du col de l'utérus après coloration à l'acide acétique (IVA) et traitement immédiat ou sur le prélèvement des sécrétions cervicales pour la recherche d'HR-HPV (test HPV) ont été proposées dans ce contexte [7].

En 2013, les autorités sanitaires de la région d'Atsinanana à Madagascar ont initié des campagnes de dépistage du cancer du col selon l'approche « *see and treat* » basée sur l'IVA et recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [6], en partenariat avec « Action santé femmes » (ASF). L'évaluation de ce programme a montré que l'IVA était une option faisable dans un environnement défavorisé comme celui d'Atsinanana, mais avec un niveau de couverture faible [8]. En effet, après deux ans et cinq campagnes de dépistage réalisées par une unité mobile se déplaçant dans les centres de santé les plus fréquentés de la région, seulement 18 % des femmes éligibles ont été dépistées. Le taux de positivité de l'IVA parmi les femmes qui avait participé au dépistage atteignait 23 %. Parmi les 357 femmes IVA+, 322 (90,2 %) ont été traitées immédiatement par thermo-coagulation et 35 (9,8 %) ont été référées pour conisation dont 16 perdues de vue. D'autres études ont montré que l'IVA a l'avantage de pouvoir traiter la majorité des femmes qui présentent des lésions acidophiles évocatrices de néoplasies cervicales intra-épithéliales (IVA+) et limiter ainsi le nombre de perdues de vue [9,10]. Mais cette approche présente un inconvénient lié au

nombre important de femmes traitées à tort : entre 8,8 % et 32,3 % de faux-positifs selon une récente méta-analyse [11].

Le test HPV a une sensibilité plus importante que l'IVA et une spécificité comparable [7,11]. Deux essais cliniques randomisés en Inde et en Afrique du Sud ont montré que le dépistage primaire par un test HPV était plus efficace qu'un dépistage par IVA ou par cytologie pour prévenir l'incidence du cancer du col [12,13]. Cependant, comme la majorité des infections par HPV régresse spontanément sans induire un cancer, d'autres examens sont nécessaires pour identifier les femmes éligibles à un traitement. L'IVA serait le test de triage de choix dans les pays à faibles ressources, car il est peu coûteux, bien toléré et simple à mettre en œuvre [14].

Lors des dernières campagnes de dépistage dans la région d'Atsinanana à Madagascar, nous avons réalisé un test HPV parmi un échantillon de femmes. L'objectif de cette étude est de comparer la prise en charge actuelle des patientes dépistées par IVA primaire à la prise en charge après HPV primaire couplé à un test IV de triage pour les femmes HPV positives.

### *Contexte*

L'incidence du cancer du col dans cette région a été estimée à 286,7 cas pour 100 000 femmes dépistées (IC à 95 % = 78,1–495,3) [8]. La région d'Atsinanana se situe au Nord-Est d'Antananarivo, la capitale du pays. Elle couvre une superficie de 21 934 km<sup>2</sup>. En dehors du port de Toamasina (Tamatav), l'activité économique de la région est principalement centrée sur l'agriculture et l'élevage. La région comptait 1,3 millions d'habitants en 2013 et 170 900 femmes âgées entre 25 et 65 ans. Elle est divisée en huit districts sanitaires. L'offre de soins est représentée par des centres de santé de base répartis dans tous les districts et quelques hôpitaux de référence : Centre hospitalier régional de Toamasina, hôpital Toamasina I et II et un centre de référence chirurgicale dans le district de Vatohandry. Il existe deux niveaux de centres de santé. Le premier niveau (CSB 1) offre des soins de base avec une ou deux infirmières par centre. Au second niveau (CSB 2), travaillent des infirmières, des sages-femmes ainsi qu'un médecin par centre. Les campagnes de dépistage du cancer du col ont lieu une à deux fois par an depuis 2013. Une unité mobile se déplace dans chacun des cinq principaux CSB 2 de la région ; elle est spécialement équipée pour réaliser l'IVA et le traitement immédiat des lésions. Grâce à une sensibilisation de la population, entre 50 et 100 femmes sont présentes le jour du passage de l'unité mobile pour participer au dépistage.

## **2. Méthode**

Nous avons réalisé une étude transversale dans quatre des cinq centres de santé participant aux campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus de la région d'Atsinanana à Madagascar.

### *2.1. Méthodes de dépistage*

La méthode IVA avec traitement immédiat (*see and treat*) a été décrite en détail dans un autre article [8]. Brièvement, le test consistait à appliquer à l'aide d'un écouvillon une solution d'acide acétique à 5% et à repérer visuellement les zones cervicales IVA+ éligibles à un traitement le jour même par thermo-coagulation au moyen d'un *cold coagulator*. Les zones évocatrices de cancers invasifs ou de néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou observées sur plus de 75 % de la surface du col ou se prolongeant à plus de 2 mm dans le canal cervical n'étaient pas éligibles à un traitement par thermo-coagulation. Ces patientes étaient référées après biopsie dirigée vers l'hôpital le plus proche pour une chirurgie appropriée (conisation ou hystérectomie). Toutes les biopsies ont été adressées au laboratoire Dauphipath à Saint Martin d'Hères en France pour examen anatomo-pathologique.

Lors des deux dernières campagnes de dépistage en octobre 2016 et avril 2017, des prélèvements à l'écouvillon sec ont été réalisés sur le col de l'utérus avant l'application d'acide acétique. Tous les prélèvements ont été réalisés par le même médecin, le Dr Noëlle Bessières, gynécologue-obstétricienne et membre d'ASF. Ces prélèvements ont été adressés au Laboratoire Oriade en France pour typage viral. Le test HPV Cobas® de Roche Diagnostics a été utilisé pour rechercher les 14 HR-HPV, dont HPV 16 et 18. Les résultats virologiques et anatomo-pathologiques ont été transmis aux autorités sanitaires de la région Atsinanana à Madagascar qui étaient chargées d'informer les patientes et d'adapter la prise en charge selon les résultats obtenus.

### *2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les premières patientes (entre 26 et 120 selon le centre) présentes le jour du passage de l'unité mobile et âgées de 25 à 65 ans ont été incluses dans l'étude, dans l'ordre de visite, qu'elles soient venues pour un primo-dépistage ou pour un suivi. Les femmes enceintes, allaitantes, réglées, ou avec un antécédent d'hystérectomie totale ont été exclues. Les femmes qui présentaient le jour du dépistage des règles très abondantes ou des signes cliniques d'infection génitale ont été exclues également.

### *2.3. Collecte des données*

Les informations concernant les patientes ont été extraites du registre informatisé de dépistage du cancer du col de la région d'Atsinanana. Ce registre est mis-à-jour à chaque campagne de dépistage et contrôlé régulièrement par la responsable malagache (GR) et le médecin d'ASF (NB). Il comprend les informations suivantes : la date du dépistage, le nom et

prénom de la patiente, son âge, son lieu de résidence (nom du village), le type de consultation (primo-dépistage ou suivi), le résultat du test IVA, la décision prise (suivi simple, coagulation ou biopsie puis référence pour chirurgie), les résultats de la biopsie éventuelle, le type de chirurgie éventuelle (conisation ou hystérectomie). Pour cette étude, nous avons rajouté sur le registre l'information concernant le résultat du typage viral pour les patientes concernées.

#### 2.4. Analyses

Nous avons comparé la prise en charge actuelle basée sur l'IVA primaire (Fig. 1a) à celle qui aurait été mise en œuvre si le médecin avait eu connaissance des résultats du test HPV avant l'IVA et s'il avait appliqué les recommandations de l'OMS pour un dépistage par HPV primaire [6] (Fig. 1b). En se basant sur des études antérieures [16,18,22], nous faisons l'hypothèse que les résultats du test HPV seraient disponibles dans l'heure et que toutes les femmes HPV+ seraient vues le jour même pour un test IVA de triage. Les critères pris en compte dans l'analyse sont les suivants : 1) résultat du dépistage primaire (HPV ou IVA) ; 2) coagulation du col le jour du test IVA ; 3) biopsie dirigée nécessaire ; 4) référence vers un hôpital pour une prise en charge appropriée ; 5) néoplasie cervicale intraépithéliale légère (CIN 1), moyenne ou sévère (CIN 2+), ou cancer invasif confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

Pour comparer les deux stratégies, nous avons estimé le risque relatif (RR) de chaque critère et son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) en utilisant un modèle de régression de Poisson conditionnelle, à effet aléatoire et variance robuste. Le modèle prend en compte le fait que chaque femme est son propre témoin comme dans les séries appariées. Il est ajusté sur l'âge de la femme, le centre de santé, l'éloignement du lieu de résidence de la femme par rapport au centre de santé, le type de visite (premier dépistage ou suivi) et la campagne de dépistage (octobre 2016 ou mars 2017). Nous avons utilisé la commande *xtpois* de STATA (Version 13.1).

### 3. Résultats

Parmi les 2058 femmes qui ont participé au dépistage au cours des deux dernières campagnes, 250 d'entre elles ont été sélectionnées pour une recherche d'HR-HPV. Les caractéristiques de ces patientes sont présentées dans le Tableau 1. La grande majorité des femmes ont moins de 50 ans (83,6 %) et sont venues pour la première fois pour participer au dépistage du cancer du col (89,6 %). La plupart des femmes ne résidaient pas dans le village où est situé le centre de santé (87,2 %) et ont fait parfois plusieurs heures de marche

pour s'y rendre ; 48,4 % des patientes ont été examinées au centre de santé de Brickaville qui est le centre le plus fréquenté de la région.

La Figure 1a présente la prise en charge des 250 patientes selon la stratégie actuelle basée sur IVA primaire ; 222 patientes (88,8 %) étaient IVA- et ont été informées du bénéfice d'un suivi à trois ans. Vingt-quatre patientes (9,6 %) présentaient des lésions acidophiles éligibles à une thermo-coagulation. Parmi ces femmes, 8 présentaient des lésions évocatrices d'une néoplasie intra-épithéliale de haut grade et ont bénéficié d'une biopsie dirigée avant la thermo-coagulation. L'histologie était normale dans 4 cas, révélatrice d'un CIN 2-3 dans 2 cas et d'un CIN 1 dans 2 cas. Quatre patientes présentaient des signes macroscopiques de cancer invasif et n'était pas éligibles à un traitement immédiat. Les biopsies réalisées avant de référer les patientes à l'hôpital ont confirmé le diagnostic de cancer invasif dans tous les cas. Une patiente a été traitée par hystérectomie et trois autres ont été perdues de vue.

Parmi les 250 femmes incluses dans l'étude, 62 (24,8 %) ont été dépistées HPV+, dont 17 (25,6 %) présentaient un HPV 16 ou 18 (Tableau 1). Le résultat du test HPV était fortement corrélé à celui du test IVA (test de  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). Les résultats n'étaient pas concordants dans 22,4 % des cas : 45 tests HPV+ avec un test IVA- (18,0 %) ; 11 tests IVA+ avec un test HPV- (4,4 %). La simulation de prise en charge des patientes selon un dépistage par HPV primaire est présentée à la Figure 1b. Dans ce cas de figure, les 188 patientes HPV- (75,2 %) auraient été informées du bénéfice d'un suivi à cinq ans. Le suivi recommandé aurait été plus rapproché (un an) pour les 45 patientes HPV+ avec un test de triage IVA normal. Parmi les 62 patientes HPV+, 17 auraient eu un test IVA de triage anormal : 13 lésions éligibles à une thermo-coagulation et 4 lésions évocatrices de cancer invasif. Aucun diagnostic de dysplasie sévère ( $n=2$ ), ni de cancer invasif ( $n=4$ ) ne serait passé inaperçu car les 6 patientes concernées sont toutes HPV+ et IVA+.

Le Tableau 2 montre les différences de prise en charge actuelle et simulée. Une stratégie basée sur un dépistage primaire par HPV multiplierait par deux le nombre de femmes dépistées positives (HPV+) par rapport à la stratégie actuelle basée uniquement sur le test IVA (RR=2,21 ; IC à 95%=1,42-3 ;46 ;  $p < 0,001$ ). En revanche, elle réduirait le risque de traiter une patiente par thermo-coagulation de 9,6 % à 5,2 % sous l'hypothèse que toutes les femmes HPV+ aient un test IVA de triage. Mais cette différence est marginalement significative : RR= 0,54 ; IC à 95%=0,27-1,02 ;  $p=0,056$ . Le passage à un dépistage par HPV primaire n'aurait pas d'effet sur le risque de réaliser une biopsie dirigée (RR=0,83 ; IC à 95%=0,36-1,93 ;  $p=0,670$ ), ni sur le nombre de lésion dysplasiques sévères et de cancers invasifs diagnostiqués.

Aucun des résultats du dépistage n'est associé significativement à l'âge (Tableau 3), selon le test de Chi<sup>2</sup> à 3 degrés de liberté : test IVA positif (p=0,601), test HPV positif (0,087), CIN 1 (p=0,701), CIN 2-3 (p=0,647). En revanche, tous les cancers invasifs ont été diagnostiqués parmi les femmes âgées de plus de 50 ans.

#### **4. Discussion**

Cette étude a permis d'estimer quel serait l'impact sur la prise en charge d'un dépistage primaire par HPV couplé à un test de triage par IVA comparé à la stratégie actuelle basée sur l'IVA seul. Si la stratégie basée sur un test HPV augmenterait le volume de femmes dépistées positives, elle réduirait sensiblement le recours à des examens ou traitements complémentaires, sans diminuer la détection des lésions dysplasiques ou cancéreuses.

En termes de prévalence HPV, notre estimation (25 %) est inférieure à celle observée dans d'autres études en Afrique. La prévalence cumulée des virus à fort potentiel oncogène HPV 16 et 18 (7 %) est également plus faible que les taux observés ailleurs. Une méta-analyse de 71 études réalisées en Afrique montre que la proportion des femmes HPV positives varie de 29 % à 77 % selon les régions [15]. Mais la plupart de ces études ont été réalisées dans un contexte urbain et hospitalier, donc difficilement comparables avec les données de notre étude en population rurale. En revanche, les proportions observées de femmes avec des lésions cervicales acidophiles (11,2 %) ou des signes de cancer invasif (1,6 %) sont en accord avec la littérature. Une étude réalisée dans six pays d'Afrique sub-saharienne dont Madagascar a montré que 10,1 % des femmes examinées étaient IVA+ et que 1,7 % des patientes avait des lésions évocatrices de cancer invasif [10].

Une stratégie de dépistage basée sur le test HPV primaire sélectionnerait deux fois plus de femmes dépistées positives qu'un dépistage par IVA seul. Comparé à l'IVA, le test HPV présente un risque équivalent de faux positifs : 157 pour 1000 femmes testées par HPV (IC à 95% : 88 à 274) contre 127 pour 1000 femmes dépistées par IVA (IC à 95% : 78-207) [11]. Mais le risque de faux négatif est plus faible pour le test HPV (1 pour 1000 ; IC à 95% : 0-3) que pour l'IVA (6 pour 1000 ; IC à 95% : 4-9). Les performances du test HPV le rend donc particulièrement utile pour un dépistage en population générale afin d'identifier les femmes à risque élevé de lésions précancéreuses (HPV+) et les traiter. Il est aussi performant que le test IVA en première intention pour dépister les cancers invasifs, tel que le confirment nos résultats. Bien que le traitement de toutes les femmes HPV positives soient une option envisagée par l'OMS [6], cela pourrait représenter un défi considérable pour les pays avec une prévalence HPV supérieure à 50 % [15]. C'est pourquoi, un triage avant traitement nous semble pertinent dans ce contexte.

L'IVA semble être le test de triage de choix pour les pays à faibles ressources car il permet d'envisager un traitement immédiat et de limiter les pertes de vies [14]. Une étude réalisée en Inde a montré que l'IVA avait une sensibilité équivalente à la cytologie pour dépister les lésions précancéreuses chez les femmes HPV+ [15]. Mais deux autres études, l'une réalisée en Finlande [17], et l'autre au Cameroun [18], ont montré que l'IVA était moins performant que la cytologie comme test de triage. De plus, la performance de l'IVA varie considérablement selon les études, la qualification de l'opérateur et son expérience [19,20]. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer le choix de l'IVA comme examen complémentaire après un test HPV positif, notamment par rapport à d'autres options telles que le génotypage partiel HPV 16 et 18 [21], la détection de l'oncoprotéine E6/E7 [22], ou de marqueurs de la méthylation [23].

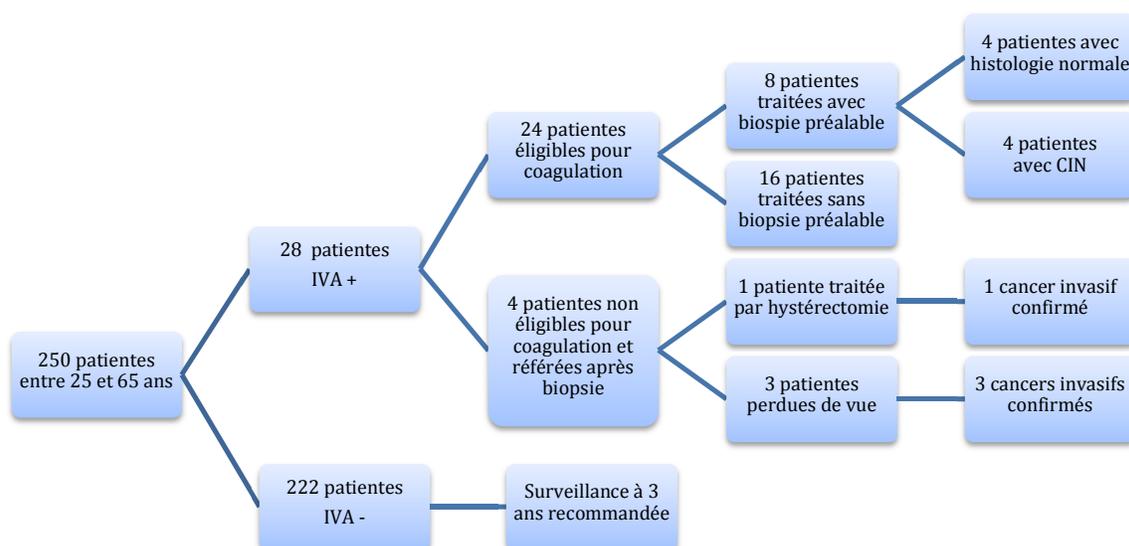
Notre étude observationnelle présente plusieurs forces. Premièrement, l'inspection visuelle après coloration a été réalisée sans connaître le résultat du test HPV, ce qui n'a pas influencé le clinicien dans l'interprétation de l'IVA. Deuxièmement, un seul gynécologue-obstétricien expérimenté a réalisé tous les tests IVA, évitant ainsi la variabilité inter-opérateur. Enfin, la majorité des femmes qui ont participé à cette étude résidaient en dehors des villes ou villages où sont situés les centres de santé. Ces résultats peuvent donc être généralisés à l'ensemble de la population rurale malgache.

Toutefois, cette étude présente aussi quelques limites. Elle compare deux stratégies en faisant l'hypothèse que les résultats du test HPV seraient disponibles dans l'heure et que toutes les femmes HPV+ auraient accès à un test IVA. Cette hypothèse suppose des ressources et une organisation des soins particulière. Nous n'avons pas étudié d'autres options basées sur l'auto-prélèvement et le traitement différé des résultats anormaux, ni les coûts de mise en œuvre du test HPV. A ce jour, il n'existe aucune étude qui a comparé, en vie réelle, le dépistage par IVA primaire au dépistage par HPV selon les critères de faisabilité, d'acceptabilité, de coûts et d'efficacité [24]. C'est pourquoi cette étude de simulation est une première étape et permet d'alimenter la réflexion autour de la question du dépistage du cancer du col par HPV primaire dans les pays à ressources limitées. D'autres études sont donc nécessaires pour savoir si cette stratégie est culturellement adaptée et économiquement viable pour un pays comme Madagascar.

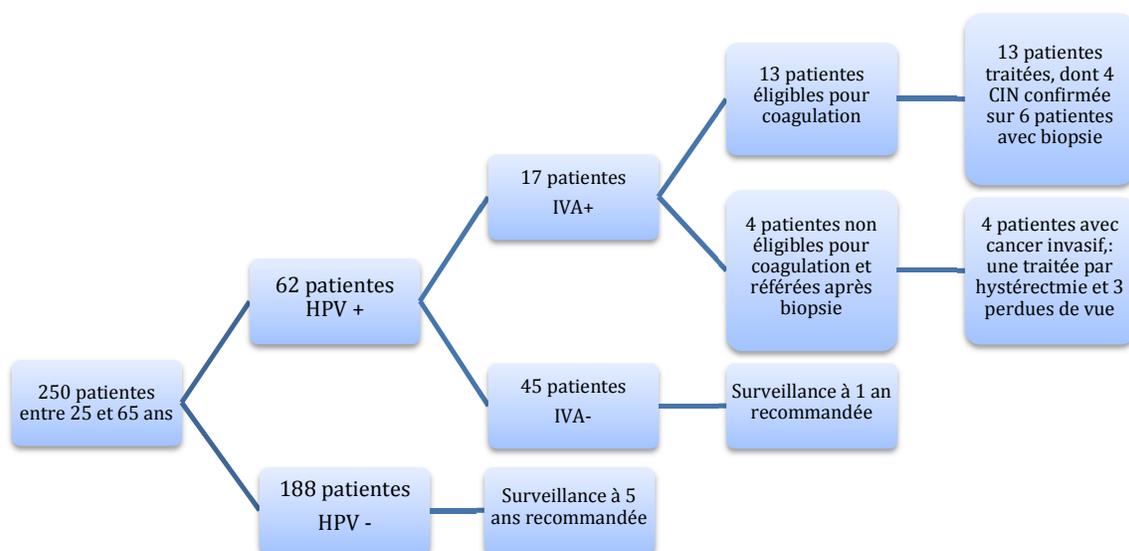
Le dépistage primaire par un test HPV est une option envisageable pour un pays à faibles ressources comme Madagascar où la prévalence de l'HPV est relativement faible comparée à d'autres pays africains. Elle représenterait un probable gain en termes de réduction des examens complémentaires et de traitements inutiles, par rapport à la stratégie actuelle de dépistage basée sur l'approche « *see and treat* ». Mais la question de la faisabilité de mise en œuvre et du coût-bénéfice de cette option reste à déterminer.

**Remerciements** Cette étude a été financée par le laboratoire Roche France qui a mis à notre disposition les 250 kits de test HPV, par l'Institut de recherche pour le développement et l'Association « Action pour la santé des femmes » qui ont financé les missions sur le terrain à Madagascar des deux médecins français (NB et AB).

**Ethique** Ce projet a été approuvé par le Ministère de la santé de Madagascar et la Direction régionale d'Atsinanana.



**Fig. 1a.** Prise en charge actuelle avec IVA primaire



**Fig.1b.** Prise en charge simulée\* avec HPV primaire et triage par IVA

**Fig. 1.** Prise en charge actuelle et simulée selon la méthode de dépistage primaire.

\* selon l'hypothèse que les résultats du test HPV seraient disponibles dans l'heure et que toutes les femmes HPV+ seraient vues le jour même pour un test IVA de triage.

**Tableau 1**  
Caractéristiques des femmes dépistées (n=250)

|  | Nombre de patientes | %    |
|--|---------------------|------|
| <b>Age</b>                               |                     |      |
| 25-29                                    | 70                  | 28,0 |
| 30-39                                    | 77                  | 30,8 |
| 40-49                                    | 62                  | 24,8 |
| 50 et plus                               | 41                  | 16,4 |
| <b>Type de consultation</b>              |                     |      |
| Premier dépistage                        | 224                 | 89,6 |
| Visite de suivi                          | 26                  | 10,4 |
| <b>Centre de santé</b>                   |                     |      |
| Foulpointe                               | 26                  | 10,4 |
| Brickaville                              | 120                 | 48,0 |
| Mahanoro                                 | 39                  | 15,6 |
| Vatomandry                               | 65                  | 26,0 |
| <b>Eloignement par rapport au centre</b> |                     |      |
| Réside dans le village                   | 32                  | 12,8 |
| Réside en dehors du village              | 218                 | 87,2 |
| <b>Campagne de dépistage</b>             |                     |      |
| Octobre 2016                             | 102                 | 40,0 |
| Mars 2017                                | 148                 | 59,2 |
| <b>Typage HPV*</b>                       |                     |      |
| HPV 16                                   | 11                  | 04,4 |
| HPV 18                                   | 06                  | 02,4 |
| HPV 31 à 68                              | 52                  | 20,8 |
| HPV négatif                              | 188                 | 75,2 |

\* Une femme peut avoir plusieurs types de HPV ; le total est donc supérieur à 250

**Tableau 2**

Dépistage et traitement des lésions pré-cancéreuses selon le type de dépistage primaire envisagé

|                                   |           | IVA primaire<br>N=250<br>n (%) | HPV primaire,<br>Triage par IVA<br>N=250<br>n (%) | RR*<br>(95% CI)  | P      |
|-----------------------------------|-----------|--------------------------------|---|------------------|--------|
| Femmes positives**                | dépistées | 28 (11,2)                      | 62 (24,8)   | 2,21 (1,42-3,46) | <0,001 |
| Traitement par thermo-coagulation |           | 24 (9,6)                       | 13 (5,2)  | 0,54 (0,27-1,02) | 0.056  |
| Biopsie                           |           | 12 (4,8)                       | 10 (4,0)  | 0,83 (0,36-1,93) | 0.670  |
| Référence vers hôpital            |           | 4 (1,6)                        | 4 (1,6)   | 1                | -      |
| Conisation/Hystérectomie          |           | 1 (0,4)                        | 1 (0,4)   | 1                | -      |
| CIN 1 diagnostiqué                |           | 2 (0,8)                        | 2 (0,8)   | 1                | -      |
| CIN 2+ diagnostiqué               |           | 2 (0,8)                        | 2 (0,8)   | 1                | -      |
| Cancer invasif diagnostiqué       |           | 4 (1,6)                        | 4 (1,6)   | 1                | -      |

\*RR : Rapport de risques entre les deux stratégies, estimé par un modèle de régression de Poisson conditionnelle avec effet aléatoire et variance robuste sur série appariée. Estimation ajustée sur l'âge, le centre de santé, l'éloignement par rapport au centre, le type de consultation et la campagne de dépistage.

\*\* Test de dépistage primaire positif (IVA ou HPV selon la stratégie envisagée) ou cancer invasif macroscopique à l'inspection visuel (pour IVA primaire)

**Tableau 3**

Résultats des tests de dépistage et de diagnostic par classe d'âge

|                | Nombre de patientes | IVA +     | HPV +     | CIN 1   | CIN 2+  | Cancer invasif |
|----------------|---------------------|-----------|-----------|---------|---------|----------------|
| 25-29 ans      | 70                  | 9 (12,9)  | 23 (32,9) | 1 (1,4) | 0       | 0              |
| 30-39 ans      | 77                  | 6 (7,8)   | 13 (16,9) | 1 (1,3) | 1 (1,3) | 0              |
| 40-49 ans      | 62                  | 9 (14,5)  | 13 (21,0) | 0       | 1 (1,6) | 0              |
| 50 ans et plus | 41                  | 4 (9,8)   | 13 (31,7) | 0       | 0       | 4 (9,7)        |
| Total          | 250                 | 28 (11,2) | 62 (24,8) | 2 (0,8) | 2 (0,8) | 4 (1,6)        |

**Références**

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. IARC. GLOBOCAN Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. Disponible sur [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx2015](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx2015) (consulté le 18/10/2018).
3. Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M. *Cancer in Africa: epidemiology and prevention*. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31 Suppl 7:H1-31.
5. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/63-70.
6. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013. Disponible sur [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening\\_and\\_treatment\\_of\\_precancerous\\_lesions/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/) (consulté le 18/10/2018).
7. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):252-58.
8. Dumont A, Bessières N, Benbassa A, et al. Dépistage du cancer du col utérin en milieu rural à Madagascar : faisabilité, couverture et incidence. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017 ;46 (4):327-32.
9. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, Sellors J. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesion in low-resource setting. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89:513-20.
10. World Health Organization. Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection with acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy. A demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia. 2012. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/75250> (consulté le 18/10/2018).

11. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):259-65.
12. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New Eng J Med* 2009; 360(14):1385-94.
13. Denny L, Kuhn L, Hu CC, Tsai WY, Wright TC, Jr. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(20):1557-67.
14. Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, Wesley R, Sankaranarayanan R. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):14-24.
15. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS-M, Bain PA, Maranda L, et al. (2015) Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(4):e0122488. doi:10.1371/journal.pone.0122488
16. Muwonge R, Wesley RS, Nene BM, et al. Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. *Int J Cancer* 2014;134(12):2902-9.
17. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1612-23.
18. Bigoni J, Gundar M, Tebeu PM, et al. Cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: A randomized trial of VIA versus cytology for triage of HPV-positive women. *Int J cancer* 2014 ;2015;137(1):127-34.
19. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110(6):907-13.
20. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J cancer* 2008;123(1):153-60.
21. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136(2):178-82.
22. Valdez M, Jeronimo J, Bansil P, et al. Effectiveness of novel, lower cost molecular human papillomavirus-based tests for cervical cancer screening in rural china. *Int J cancer* 2016;138(6):1453-61.
23. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROHTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 2014;15(3):315-22.
24. Silkensen SL, Schiffman M, Sahasrabudhe V, Flanigan JS. Is it time to move beyond visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening? *Glob Health Sci Pract.* 2018;6(2):242-46. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-18-00206>