



HAL
open science

Prévention du col de l'utérus : étude dans un département français, la Côte-d'Or

Aurélie Bertaut

► **To cite this version:**

Aurélie Bertaut. Prévention du col de l'utérus : étude dans un département français, la Côte-d'Or. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2017. Français. NNT : 2017UBFCI001 . tel-02084886

HAL Id: tel-02084886

<https://theses.hal.science/tel-02084886>

Submitted on 29 Mar 2019

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.



NNT : AAAAUBFCYXXX (numéro à préciser lors du second dépôt)

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE
FRANCHE-COMTE
PREPAREE au Centre Georges François Leclerc**

Ecole doctorale Environnement, Santé

Doctorat de Médecine, santé publique, environnement et société

Par

Mme Aurélie BERTAUT

Prévention du cancer du col de l'utérus : étude dans un département
français, la Côte-d'Or

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 15 décembre 2017

Composition du Jury :

Président : M Launoy Guy, PU-PH, CHU Caen

Rapporteurs :

M Baldauf Jean-Jacques, PU-PH, CHU Strasbourg
Mme Clavel Christine, PU-PH, CHU Reims

Examineur :

Mme Binquet Christine, PU-PH, CHU Dijon
M Douvier Serge, PU-PH, CHU Dijon, Directeur de thèse



Titre : Prévention du cancer du col de l'utérus : étude dans un département français, la Côte-d'Or

Mots clés : Cancer du col de l'utérus, prévention, couverture vaccinale, dépistage, HPV

Le cancer du col de l'utérus est le seul cancer pour lequel nous disposons de 2 outils complémentaires de prévention : la vaccination anti HPV (Human Papillomavirus) et le dépistage par frottis cervico-utérin. Malgré ces outils, ce cancer est responsable de 1000 décès chaque année en France, la plupart survenant chez des femmes avec un suivi non conforme aux recommandations concernant le dépistage. Notre premier article, utilisant les données du registre des cancers gynécologiques de Côte-d'Or, s'est intéressé aux facteurs associés à la mortalité par cancer du col de l'utérus. Il confirme une association significative entre non compliance au dépistage et décès. On retrouve par ailleurs des marqueurs de vulnérabilité socio-économique marqués dans notre population.

Notre deuxième article avait pour objectif de déterminer la couverture vaccinale anti-HPV dans notre département ainsi que les facteurs associés à la vaccination. Une étude transversale a été menée entre octobre 2010 et mai 2011 auprès de 948 jeunes filles de 14 ans et plus scolarisées en Côte-d'Or. Pour rappel, les recommandations nationales avant 2012 ciblaient les jeunes filles de 14 ans et celles de 15 à 23 ans pour la vaccination de rattrapage. Les taux d'initiation de la vaccination étaient de 42,1% chez les filles de 14 ans et de 57,3% chez les plus âgées, insuffisants pour obtenir une efficacité optimale de la vaccination. Les freins parentaux rapportés par les jeunes filles étaient complexes.

Les jeunes filles avaient une connaissance confuse et parcellaire des infections sexuellement transmissibles en général et des infections à HPV en particulier.

Notre troisième article porte sur le dépistage des cancers cervical et colorectal au sein d'une population de femmes résidant en Côte-d'Or et sensibilisées à la question de la prévention des cancers, car compliantes au dépistage du cancer du sein. En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus relève d'une initiative individuelle à l'inverse des dépistages du cancer du sein et colorectal qui fonctionnent sur un mode organisé. Au total, 1 856 femmes âgées de 50 à 65 ans ont répondu à un questionnaire envoyé par voie postale. L'objectif était de déterminer le taux de participation aux dépistages du cancer du col de l'utérus et du cancer colorectal ainsi que les facteurs associés. Les taux retrouvés étaient respectivement de 78,3% et 56,6% et cachaient des disparités notamment socio-économiques et de recours au système de soin.

A l'issue de ce travail, des questions restent à explorer eu égard à ces deux modes de prévention complémentaires. Le suivi des cohortes de jeunes filles vaccinées permettra à long terme d'évaluer l'impact de la vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus, l'épidémiologie des HPV et la protection conférée vis à vis des autres cancers HPV positifs. Il conviendra également de définir les modalités du dépistage de ces jeunes filles en incluant peut être les tests HPV dans leur suivi.

Title : Cervical cancer prevention in the French department of Côte-d'Or

Key words : Cervical cancer, prevention, vaccine coverage, screening, HPV

Two complementary prevention tools exist for cervical cancer : HPV vaccination (Human Papillomavirus) and screening using Pap smear. Despite these effective tools, this cancer is responsible for 1,000 deaths each year in France, mostly in women who are not in accordance with the national recommendations regarding screening. Our first article, using data from the registry of gynecological cancers of Côte-d'Or, aimed to identify factors associated with mortality from cervical cancer. A significant association between non adequate follow up by screening and death was found. Association with socio-economic vulnerability and cancers was also noticed.

The purpose of our second article was 1) to assess HPV vaccine coverage in a representative population of girls, aged 14 and above, attending school in Côte-d'Or and 2) to identify correlates of vaccines initiation and completion. A cross-sectional study was carried out between October 2010 and May 2011 in 948 girls. Vaccine initiation rates were 42.1% among 14-year-old girls and 57.3% among the oldest, insufficient to achieve optimal vaccination efficacy. Parental concerns about the acceptability of HPV vaccination were found and barriers to vaccination initiation and completion were complex. Girls had poor and confuse knowledge about sexually transmitted diseases in general and HPV in particular.

Our third article deals with cervical and colorectal cancers screening in a population of women living in Côte-d'Or and up to date for breast cancer screening. In France, cervical cancer screening is an individual initiative, unlike screenings for breast and colorectal cancers, which are organized at a national level. Overall, 1856 women aged 50 to 65 returned a self-reported questionnaire delivered by post. The objective was to determine participation rates and factors associated with participation in both colorectal and cervical cancer screenings. Respectively 78.3% and 56.6% women were up to date for the two screenings with disparities regarding socioeconomic status and health care facilities access. Additional questions have to be explored on these two complementary modes of prevention. Follow up of cohorts of vaccinated girls will allow assessing the impact of vaccination on the incidence of cervical cancers, HPV epidemiology and the protection afforded against other HPV positive cancers. It is also important to define how vaccinated girls should be screened. HPV tests in this context are promising.

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Serge DOUVIER,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Je n'oublierai pas votre bienveillance et vos précieux conseils m'ont souvent remise dans la bonne direction.

A Madame et Monsieur les Professeurs Christine CLAVEL et Jean-Jacques BALDAUF,

Vous avez si spontanément accepté de rapporter cette thèse. Je suis très honorée de votre présence dans ce jury.

A Madame le Professeur Christine BINQUET,

Tu m'as appris la rigueur tout au long de mon internat. J'ai grandi avec toi et je suis très honorée de ta présence.

A Monsieur le Professeur Guy LAUNOY,

Je vous remercie pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez manifesté en acceptant de participer à ce jury.

Toute ma gratitude va également :

A mes confrères, pour la richesse des échanges que nous avons et votre motivation communicative.

A mes collègues du -2 et +4, plus particulièrement « mon équipe », Adèle, Johan, Julie et Olivera. Merci pour votre bonne humeur au quotidien, j'ai de la chance de travailler avec vous.

Elise, Agnès, Lucie...

A mes parents, mes sœurs et mon frère, vous saurez pourquoi....

A Stéphane, Zoé et Robin.

Je vous aime.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	6
Liste des tableaux et figures	7
1. Introduction.....	8
1.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France	8
1.1.1. Données d'incidence et de mortalité	8
1.1.2. 1er article	10
1.1.3. Infection à papillomavirus humain (HPV) et cancer du col de l'utérus ..	16
1.1.4. A parte sur la classification des lésions du col de l'utérus et son évolution	17
1.1.5. Les facteurs de risque de l'infection à HPV et du cancer du col	18
1.1.6. Diagnostic et prise en charge du cancer du col de l'utérus.....	19
1.2. La prévention du cancer du col de l'utérus : vaccin et dépistage	20
1.2.1. La vaccination : un outil de prévention primaire	20
1.2.2. Le dépistage par frottis cervico-utérin : un outil de la prévention secondaire.....	26
2. Objectifs de la thèse	28
3. Résultats : étude personnelle	29
3.1. Article 1	29
3.2. Article 2	29
3.2. Article 3	40
4. Discussion générale de la thèse.....	68
4.1. La vaccination anti-HPV	68
4.1.1. Recommandations et couverture vaccinale en Europe et dans le monde	68
4.1.2. Freins à la vaccination et pistes d'amélioration de la couverture vaccinale	70
4.1.3. La complémentarité de la vaccination et du dépistage	74
4.2. Le dépistage du cancer du col de l'utérus	74
4.2.1. Mise en place d'un dépistage organisé.....	74
4.2.2. La place du test HPV dans le dépistage des cancers du col de l'utérus ..	76
5. Conclusion et perspectives.....	77
6. Bibliographie.....	78
7. Annexes	98

Liste des abréviations

ADECA : Association pour le dépistage des cancers

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CIN : Cervical Intra épithélial Neoplasia

CTV : Comité Technique des Vaccination

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

ET : Ecart-type

FCU : Frottis cervico-utérin

FEDI : French Deprivation Index

GSP : Groupe Socio-Professionnel

HAS : Haute Autorité en Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPV : Human papillomavirus

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INVS : Institut national de veille sanitaire, nouvellement nommé Santé Publique France

IST : Infection sexuellement Transmissible

OR : Odds Ratio

SEGPA : Section d'Enseignement Général et Préprofessionnel Adapté

LIE : Lésion Intraépithéliale Epidermoïde

LIEGB : lésion Intraépithéliale Epidermoïde de Bas Grade

LIEGB : lésion Intraépithéliale Epidermoïde de Haut Grade

Liste des tableaux et figures

Figure 1 - Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	17
Figure 2 - Organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus selon le modèle alsacien	28
Figure 3 - La vaccination anti-HPV en Europe.....	68
Tableau 1 - Schéma vaccinal anti-HPV	24
Tableau 2 - Couverture vaccinale par le vaccin HPV chez les jeunes filles en fonction de la cohorte de naissance.....	25
Tableau 3 - Les recommandations et couverture vaccinale anti-HPV en Europe.....	69

1. Introduction

1.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

1.1.1. Données d'incidence et de mortalité

Avec 3 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France et plus de 1 100 décès, le cancer invasif du col de l'utérus se situe au 11^{ème} rang des cancers chez la femme en termes d'incidence et au 12^{ème} rang en termes de mortalité. Le pic de diagnostic se situe autour de 40 ans avec un âge médian de 51 ans (1). Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a baissé de 3,2% par an entre 1980 et 2012 (5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 1,8 cas en 2012). Cette baisse est moindre depuis 2000. Elle n'était que de 2,0% par an entre 2000 et 2003. L'évolution de la mortalité est encore plus marquée. On constate une diminution du taux de mortalité 3.2% par an entre 1980 et 2012, avec une baisse moindre depuis le début des années 2000 (-2% de 2005 à 2012). La diffusion des pratiques de dépistages explique en grande partie la modification du profil épidémiologique de ce cancer (6).

Le cancer du col de l'utérus est un cancer de pronostic intermédiaire avec une survie nette à 5 ans et 10 ans respectivement de 63 % et 58%, tous stades confondus (1). Le pronostic de ce cancer est étroitement lié au stade de découverte, les taux de survie relative variant de 91,5% à 5 ans pour les stades localisés à 17,2 % pour les stades métastatiques. Ceci souligne l'importance d'une détection précoce des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus (2). Actuellement le cancer invasif du col représente l'un des seuls cancers pour lequel la survie à 5 ans après le diagnostic est en diminution en France (68 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 62 % pour ceux diagnostiqués en 2005-2010) (1,2). Ceci est à mettre en lien avec la proportion plus importante de cancers de mauvais pronostic qui ont échappé au dépistage et avec la moindre fréquence des lésions de bon pronostic qui ont été supprimées de la population suivie grâce au dépistage. Indépendamment des disparités dans le stade de découverte de la maladie, la mortalité par cancer du col de l'utérus est fortement associée à des indicateurs de vulnérabilité socioéconomique (3-5).

Ces données épidémiologiques ne concernent que les cancers invasifs, seules données disponibles. Les données de registres suggèrent une proportion de cancers in situ deux à trois fois plus importante que celle des cancers invasifs (6). On estime par

ailleurs à 31 000 le nombre de lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus dépistées chaque année en France. Une étude réalisée à partir des données de 9 registres français pour l'année 2009 retrouvait un âge moyen au diagnostic de 38,3 ans pour les lésions précancéreuses avec un le pic d'incidence à 30 ans. Ces lésions survenant chez des femmes jeunes peuvent faire l'objet de gestes chirurgicaux avec parfois des retentissements importants sur leur avenir obstétrical (6).

Notre premier article utilisant les données du registre spécialisé des tumeurs gynécologiques de Côte-d'Or avait pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques et la survie des femmes résidant en Côte-d'Or atteintes d'un cancer du col invasif diagnostiqué entre 1998 et 2010. Les données relatives à la pratique du frottis cervico-utérin (FCU) ont été recherchées a posteriori pour toutes les femmes avec un retour aux dossiers médicaux, cette information n'étant à l'époque pas recueillie en routine dans la base du registre. Les adresses des femmes ont été géo-localisées et un score FEDI (French Deprivation Index) a été attribué à chaque femme en fonction de son IRIS de résidence (7,8). Au cours de la période d'étude, 1 019 cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués dont 30,5% (n=311) de cancers invasifs. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 52 ans (écart-type, ET=16,4). Moins de la moitié des femmes étaient à jour de leur suivi par FCU (49%). Nos résultats confirment le pronostic sombre de ce cancer avec des taux de survie à 5 ans de 15% pour les stades les plus avancés contre 91% pour les cancers localisés (FIGO I). L'absence de suivi régulier par FCU était associée à 2,8 fois plus de risque de décès. La surreprésentation des femmes avec niveau socio-économique bas dans notre étude est en accord avec les données de la littératures qui retrouvent une plus forte prévalence des cancers du col de l'utérus chez les femmes de faible niveau socio-économique (3–5).

Par contre aucun impact du niveau socio-économique sur la survie après diagnostic n'était retrouvé, reflétant une prise en charge du cancer par le système de soins français plutôt égalitaire (9).

1.1.2. 1er article

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 191 (2015) 1–6



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



About invasive cervical cancer: a French population based study between 1998 and 2010



Lydie Lorin^{a,b}, Aurélie Bertaut^{a,b,c,*}, Delphine Hudry^d, Françoise Beltjens^e, Patrick Roinot^f, Marie-Christine Bone-Lepinoy^g, Serge Douvrie^h, Patrick Arveux^{a,b}

^a Côte d'Or Gynecologic Cancers Registry, Centre GF Leclerc, Dijon, France

^b EA 41 84, Faculty of Medicine, University of Burgundy, 7 boulevard Jeanne d'Arc, Dijon, France

^c Biostatistics Unit, Centre GF Leclerc, Dijon, France

^d Department of Surgery, Centre GF Leclerc, Dijon, France

^e Department of Pathology, Centre GF Leclerc, Dijon, France

^f Pathology Center, 33 rue Nicolas Bornier, Dijon, France

^g Radiotherapy Center, 18 cours Général de Gaulle, Dijon, France

^h Department of Gynecologic and Oncologic Surgery, CHU Dijon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 September 2014

Received in revised form 14 April 2015

Accepted 17 April 2015

Keywords:

Invasive cervical cancer

Epidemiology

Survival

Prognosis factors

ABSTRACT

Objectives: The new French cancer plan provides the implementation of organized screening. To make an assessment of the situation, we aim to describe clinical, tumor and survival characteristics of patients with invasive cervical cancer.

Study design: Data on women suffering from invasive cervical cancer and diagnosed from 1998 to 2010 were provided by the Côte d'Or breast cancer registry. Survival was described using the Kaplan–Meier method and prognostic factors of survival were estimated in a Cox proportional hazard model.

Results: On the whole, 1019 cancers have been collected including 311 (30.5%) invasive ones. The peak incidence was between 40 and 49 years, with an average age of 52 years (SD = 16.4). Cancers were mostly squamous cell carcinoma (80.1%) and diagnosed at a localized stage (53.7%). Only 49% (71/145) of our population were up to date on their Pap smear follow up with lower rates in deprived women. The 5-year survival rate was 62% (15% for women with FIGO stage IV and 91% for women with FIGO stage I) with a median survival of 12.3 years [95%CI: 6.6–NR]. Multivariate analysis showed that risk of death was the highest for group age 50–59 (OR = 4.93; 95%CI: [1.55–15.70]) compared to women aged less than 40, advanced stage (OR = 3.12; 95%CI [1.82–5.35]), and non accurate follow up (OR = 2.81; 95%CI [1.32–5.97]). After cancer diagnosis, no impact of the deprivation index on survival was found.

Conclusion: This study confirms the poor outcome of advanced invasive cervical cancer and the importance of early detection of cervical cancer. Preventive communication should be even more developed and the implementation of a screening program may go through the provision of improved screening tools.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Introduction

In 2012, 3028 new cervical cancers were diagnosed in France, and 1102 women died of this cancer [1]. With a median age of 51 years at diagnosis, cervical cancer affects young women and can lead to serious adverse events such as infertility and impaired sexual quality of life [2]. After breast and thyroid cancers, cervical

cancer is the most common cancer in the 15–44 age group of French women [3].

Persistent infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) is considered as the main cause of cervical cancer [4]. Other risk factors are precocious intercourse, multiple sexual partners, higher number of pregnancies and smoking. Natural history of cervical cancer is characterized by a slow evolution and the existence of curable pre-cancerous lesions that make it an ideal candidate for screening. French guidelines recommend to perform Pap smear every 3 years after two normal Pap smears after an interval of 1 year [5]. Until now, cervical cancer screening was an individual initiative.

* Corresponding author at: Côte d'Or Gynecologic Cancers Registry, Centre GF Leclerc, Dijon, France. Tel.: +33 3 80 73 77 84; fax: +33 380737734.

E-mail address: abertaut@cgfl.fr (A. Bertaut).

In France, the widespread implementation of screening since the 1960s, has led to a sharp decline in cervical cancer incidence and mortality. However since the early 2000s, a stage seems to have been reached and 5-year survival rate has been decreasing (68% in 1989–1991 to 64% in 2001/2004) [6]. Early diagnosis and care provision are associated with a good prognosis with a 5-year survival rate higher than 90% in the localized stages [5,7] compared to 17% in metastatic stages [8]. Most of the deaths occur in women with inadequate follow up and with disadvantaged backgrounds. Since 2014, the new French Cancer Plan 2014–2019 [9] aim to reduce those inequalities by implementing a mass cervical cancer screening program.

Only limited recent French epidemiological data on invasive cancers are currently available. Such data are necessary to assess the situation and evaluate the impact of new policies related to mass screening. Using data providing by the only French registry specialized in gynecological cancers, we aim to describe clinical, tumor and survival characteristics of women diagnosed with cervical cancer between 1998 and 2010.

Materials and method

Study population

All women diagnosed with invasive primary cervical cancer, between January 1, 1998 and December 31, 2010 and living in Côte d'Or at that time, were retrospectively selected. Data were provided by the Côte d'Or gynecological registry which is the only French registry specialized in gynecologic cancers. It has been collected comprehensive data invasive cervical cancers since 1982. Data concerning in situ cervical cancers are currently in update. An approval from the national committee (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) enables the use of data recorded in the registry for medical studies. According to INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), Côte d'Or is a French department located in Burgundy including 524 144 inhabitants and 270 930 women. People under 40 represented 49.2% of the individuals in Côte d'Or compared to 49.8% on the national level. Those over the age of 60 represented 23.9% in Côte d'Or compared to 23.2% nationally [10]. The economic situation there is rather more favorable with only 7.3% of unemployed people compared [11] to the national 9.7% in 2011 [12] and with a median income over the national average.

Variables definition

All of the tumors were staged according to the FIGO classification [13]. Stage I, IIa were considered localized, whereas stages IIb, III and IV were considered advanced. Data on histological subtype (squamous, adenocarcinoma and other subtypes), tumor size (< 4 cm, >4 cm), lymph node involvement, presence of primary metastases were also collected.

Regarding clinical information, age at diagnosis (<40 years, 40–65 years, >65 years), hormonal status (genital activity, menopause), parity (0, <3, ≥ 3 children) and the date of last Pap smear (< 3 years, > 3 years) were analyzed.

For all cases of cancer diagnosed, the place of residence was geolocalised with a Geographic Information System (GIS) running on MAPINFO 10.0 and allocated to an IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique), a geographical area defined by INSEE [14]. It is the smallest geographical unit for which census data are known [15]. There are 822 IRIS in the departments. The smallest IRIS is composed of 11 inhabitants, the biggest one is composed of 4771 inhabitants and the average is 1270 inhabitants. The database provided the number of cancer cases diagnosed in an IRIS for the whole period.

The recently published French EDI (European Deprivation Index, FEDI) was used to attribute a social deprivation score to the IRIS [16]. The index consists of five quintiles: from the most favored (quintile 1) to the least favored (quintile 5). It is calculated for each IRIS and composed of ecological variables identified in the best way to reflect individual experience of deprivation. Thus, the FEDI is associated with subjective and objective poverty.

Statistical analysis

Quantitative variables are given as means with standard deviations (SD) and compared using Student t test or non-parametric tests as appropriate. Qualitative variables were described as percentages with 95% confidence intervals and compared using Pearson Chi square test or Fisher test. The percentage of missing given was calculated.

Survival was calculated from the date of diagnosis until the date of death or the date of the last follow-up. The cut-off date for the survival analysis was set on November 1st, 2013. Patients who were alive after the cut-off date were censored. The median follow-up was calculated using the reverse Kaplan–Meier method which is calculated on the same way as the Kaplan–Meier estimate of survival function, but with the meaning of the status indicator reversed [3]. The crude survival rates were calculated using the Kaplan–Meier method and described with their 95% confidence interval. Prognostic factors for survival were determined using a Cox proportional hazard model. All variables with a p-value less than 0.20 in univariate analyses were entered into the multivariate model. Correlations between co-variables were tested for eligible variables. To prevent collinearity, when two variables were significantly correlated, one variable was retained according to its clinical relevance or to the value of the likelihood ratio. Two multivariate models were tested: the first included all patients and the second included only women whose date of last Pap smear was known.

All reported p values were two-sided and the statistical significance level was set at $p < 0.05$. Analyses were carried out using SAS (Statistical Analysis System version 9.3).

Results

Patients characteristics

For the whole study period, a total of 1019 women with cervical cancer were identified, including 311 (30.5%) women with invasive cancers. The characteristics of the patients are reported in Table 1. The median age of the women at diagnosis was 52 years. The peak incidence was in the age group 40–49 years.

Most women (58.5%) were postmenopausal at diagnosis. Among premenopausal patients, three were pregnant. More than half of the women had one or two children (53.2%), 6% were nulliparous. The date of last Pap smear was recorded in 145 medical records: 51% had a Pap smear older than 3 years and then were consistent with French guidelines. In case of accurate follow-up, 38.6% of women were diagnosed with an advanced stage cancer vs. 64.9% when the last Pap smear was older than 3 years ($p = 0.0016$).

The distribution of the women according to FEDI index was as follow: 22.9% belonged to quintile 1, 15.0% to quintile 2, 19.6% to quintile 3, 19.6% to quintile 4 and 22.9% to the most deprived quintile.

Tumor characteristics

The characteristics of tumors are reported in Table 1. The majority of tumors (80.1%) were squamous cell carcinoma; other subtypes were adenocarcinomas (15.1%) and rare histological

Table 1
Characteristics of patients and tumors. Invasive cervical cancer. Côte d'Or 1998–2010.

	n=311	%		n=311	%
Deprivation score ^a			Histological type		
Quintile 1	69	22.9%	Squamous cell	249	80.1%
Quintile 2	45	15.0%	Adenocarcinoma	47	15.1%
Quintile 3	59	19.6%	Other	15	4.8%
Quintile 4	59	19.6%	Missing	0	
Quintile 5	69	22.9%	FIGO stage		
Missing	10		1	128	44.9%
Age at diagnosis			2	82	28.8%
<40	50	16.10%	3	35	12.3%
40–49	86	27.70%	4	40	14.0%
50–59	58	18.60%	Missing	26	
60–69	42	13.50%	Stage		
70	75	24.10%	Localized	153	53.7%
Missing	0		Advanced	132	46.3%
Number of children			Missing	26	
0	15	6.0%	Tumor size		
1 or 2	133	53.2%	4 cm	157	67.7%
3	102	40.8%	>4 cm	75	32.3%
Missing	61		Missing	79	
Hormonal status			Lymph node involvement		
Genital activity	117	41.5%	No	187	78.9%
Menopause	165	58.5%	Yes	50	21.1%
Missing	29		Missing	74	
Last Pap smear			Primary metastases		
3 years	71	49.0%	No	232	91.7%
>3 years	74	51.0%	Yes	21	8.3%
Missing	166		Missing	58	

^a Quintile 1: most favored; quintile 5: most deprived.

types (4.8%) (7 adenosquamous carcinomas, 5 undifferentiated carcinomas, 1 neuroendocrine carcinoma, 1 adenoid basal carcinoma and 1 carcinosarcoma). There was no significant trend to change in the proportion of adenocarcinomas across the study period (p trend = 0.569). The proportion of adenocarcinoma was higher among women having cytological follow-up in accordance with French guidelines (than among women with inadequate follow-up (28.2% vs. 6.8% p = 0.0029)).

Most cancers (43.3%) were diagnosed in stage I according to the FIGO classification, 30.1% in stage II, 12.9% for stage III and 14.7% in stage IV. Localized tumors (FIGO stage IA, IB, IIA) stand for 53.7% of our sample.

The tumor size was 4 cm or less in 67.7% of cases, lymph node involvement was detected in 21.1% of cancers and primary metastases in 8.3%

Survival of patients

Median follow-up was 8.4 years [95%CI: 7.9–9.0]. At the cut-off date, 128 women had died (44.1%), 103 of these in the 5 years following the diagnostic. Median survival was 12.3 years [95%CI: 6.6–NR]. The overall 5-year survival rate was 62% with high disparities according to FIGO stage: 15% for women with FIGO stage IV and 91% for women with FIGO stage I (Table 2; Fig. 1).

Prognostic factors

Results of univariate and multivariate analyses were summarized in Table 3.

Univariate analyses showed a trend to better survival among young women with localized squamous tumors, small tumors and consistent with screening guidelines. The deprivation index was not associated with survival (p = 0.623). Tumor size and the presence of primary metastases were both correlated with the stage of the tumor which was retained in the multivariate model. Multivariate analyses showed that the risk of death was the highest for group aged 50–59 (HR = 4.93; 95%CI [1.55–15.70])

compared to women aged less than 40. Other correlates of overall survival were the stage (HR = 3.12; 95%CI [1.82–5.35] for advanced vs. localized stage), and non-accurate follow up with Pap smear (HR = 2.81; 95%CI [1.32–5.97]). On the contrary adenocarcinoma subtype was not associated with the poorer prognosis (HR = 1.24; 95%CI [0.77–1.99]) compared to squamous tumors.

Comments

Using data from a departmental register allows erasing selection bias contrarily to clinical trials, or hospital cohorts in which patients are strictly selected. A rigorous data quality control policy (regular checking to ensure the complete follow-up for each patient, crossing information sources) allows limiting clinical and pathological missing data. Then, our results can be considered as representative of the Côte d'Or population, a French department with demographic and economic indicators roughly in the national average. They can provide a support to estimate the benefits of future systematic cervical cancer screening. One can however raise the issue of screening follow up information. Before 2014, data about the date of last Pap smear do not used to be routinely collected in our registry database and we were unable to update this variable for all the women, as many patients files did not mentioned it. Efforts should be done by clinicians to keep a record of this information even in case of invasive cancer.

The representativeness of our sample is also supported by the fact that the median (52 years) and the average (55.7 years) ages are consistent with French and international estimations [8,17]. In the same way, the proportion of invasive cancers (30.5%) is in the line with French estimations which give a proportion of 2–3 folds higher of in situ cancers compared with invasive cervical cancers [8].

As reported in others studies, women suffering from a squamous cell carcinoma were older than those with adenocarcinoma (55.9 vs. 53.4 years) [17,18]. Squamous cell carcinoma account for 80% of our sample and do not change significantly

Table 2
Survival rates, Invasive cancers, Côte d'Or 1998–2010.

	1 year survival		3 years survival		5 years survival		10 years survival	
	%	CI 95%	%	CI 95%	%	CI 95%	%	CI 95%
Whole population	87	[83–91]	69	[63–47]	62	[56–67]	54	[48–60]
Age at diagnosis								
<40	98	[85–100]	87	[72–94]	84	[70–92]	77	[60–88]
40–49	96	[88–99]	78	[66–86]	72	[60–81]	67	[53–77]
50–59	85	[73–92]	67	[52–77]	60	[46–72]	52	[37–65]
60–69	87	[72–94]	82	[66–91]	62	[44–75]	51	[33–67]
70	74	[61–83]	40	[28–52]	35	[23–47]	26	[15–38]
FIGO stage								
1	98	[93–99]	93	[87–97]	91	[84–95]	77	[66–85]
2	92	[84–96]	70	[58–79]	65	[53–75]	57	[44–67]
3	82	[65–92]	44	[27–60]	35	[20–51]	30	[15–47]
4	56	[40–70]	30	[17–45]	15	[6–28]	0	
Deprivation index								
Quintile 1	88	[77–94]	66	[52–77]	59	[45–70]	54	[40–66]
Quintile 2	87	[71–94]	70	[52–82]	64	[46–77]	64	[46–77]
Quintile 3	88	[77–95]	75	[60–84]	64	[49–75]	54	[39–67]
Quintile 4	91	[79–96]	65	[51–76]	59	[45–71]	45	[31–59]
Quintile 5	81	[70–89]	71	[59–80]	64	[52–75]	60	[46–71]
Stage								
Localized	96	[91–98]	88	[80–92]	81	[73–87]	71	[61–79]
Advanced	79	[72–86]	52	[43–61]	44	[35–52]	37	[29–46]
Tumor size								
4 cm	93	[86–96]	80	[71–86]	74	[64–81]	66	[56–75]
>4 cm	88	[78–93]	69	[58–77]	61	[50–71]	54	[42–64]
Lymph nodes								
No	93	[88–96]	83	[76–88]	77	[70–83]	69	[61–76]
Yes	84	[70–91]	41	[27–54]	28	[17–41]	24	[13–36]
Primary metastases								
No	94	[90–97]	79	[73–84]	72	[66–78]	64	[57–70]
Yes	65	[40–81]	15	[4–33]	5	[3–20]	0	
Histological type								
Squamous	90	[85–93]	71	[65–77]	64	[57–70]	57	[49–63]
Adenocarcinoma	87	[72–94]	66	[49–78]	57	[41–71]	50	[33–65]
Other	64	[34–83]	43	[18–66]	43	[18–66]	32	[9–58]
Last Pap smear								
3 years	96	[87–98]	83	[72–90]	80	[68–88]	76	[62–85]
>3 years	85	[74–91]	61	[49–71]	55	[43–66]	46	[34–58]

during the study period unlike reported in the literature in which the proportion of adenocarcinomas tends to increase [17,19,20]. Data about in situ cancer are currently not available and it would be necessary to estimate the proportion of adenocarcinoma by taking into account those cancers. The increase in adenocarcinoma diagnosis reported in some publications may be related to an improved in the detection of this cancer type which develops higher in the cervical canal and is less accessible by a Pap smear technique [21]. This fact explains the high proportion of adenocarcinoma (28.2%) among women with regular follow-up and stands for the need for more sensitive test, like HPV tests.

The majority of cancers diagnosed at early stage (44.9%FIGO stage I) may be in relation with screening. Older women were diagnosed at higher stages. This may be explained as they have classically a lower participation in screening and their gynecological follow up is less frequent [17–19].

The 5-year survival rate for whole population is 62% in accordance with other French and international data [6,22,23]. Not surprisingly, survival was strongly influenced by the stage at the time of the diagnosis and the compliance to Pap smear screening recommendations. Indeed screening allows an early diagnosis and therefore a better prognosis. Histological types also seemed to influence the survival especially for the rarer forms of cervical carcinoma (42.8%of survival at 5 years for this category vs. 57.4%for the adenocarcinoma and 63.8%for the squamous cell carcinoma). It is in agreement with other studies. Group aged 50–59 is at higher risk in both model 2 and model 1 after taking

into account for the date of last Pap smear. On the contrary, women over 70 show a higher risk of death only in the second model. This must be due to lack of screening in this sub-population, as this result is not confirmed by model 1 which is adjusted for the date of last pap-smear. Finally, women with follow-up in accordance with the recommendations were at lower risk than the other. This highlights the importance of adequate follow up and speaks in favor of the generalization of screening. However, if we assume that missing data about the last Pap smear reflect the absence of follow-up in the last 3 years, at least 71 women on 311 (22.8%) were concerned by an invasive cervical cancer despite an adequate screening. Once more the limits of Pap smear alone are pointed out and the generalization of new tests should be discussed. Preventive communication should be even more developed and the implementation of a screening program may go through the provision of improved screening tools.

This study found no relation between the deprivation index and the survival rate. A poor socio-economic status is associated with a higher risk of cervical cancer [24,25], as indicated by the high proportion of women from deprived areas in our sample. However once the invasive cervical cancer is diagnosed, the French healthcare system seems rather egalitarian with no difference in the prognosis of cancer according to socio economic level.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

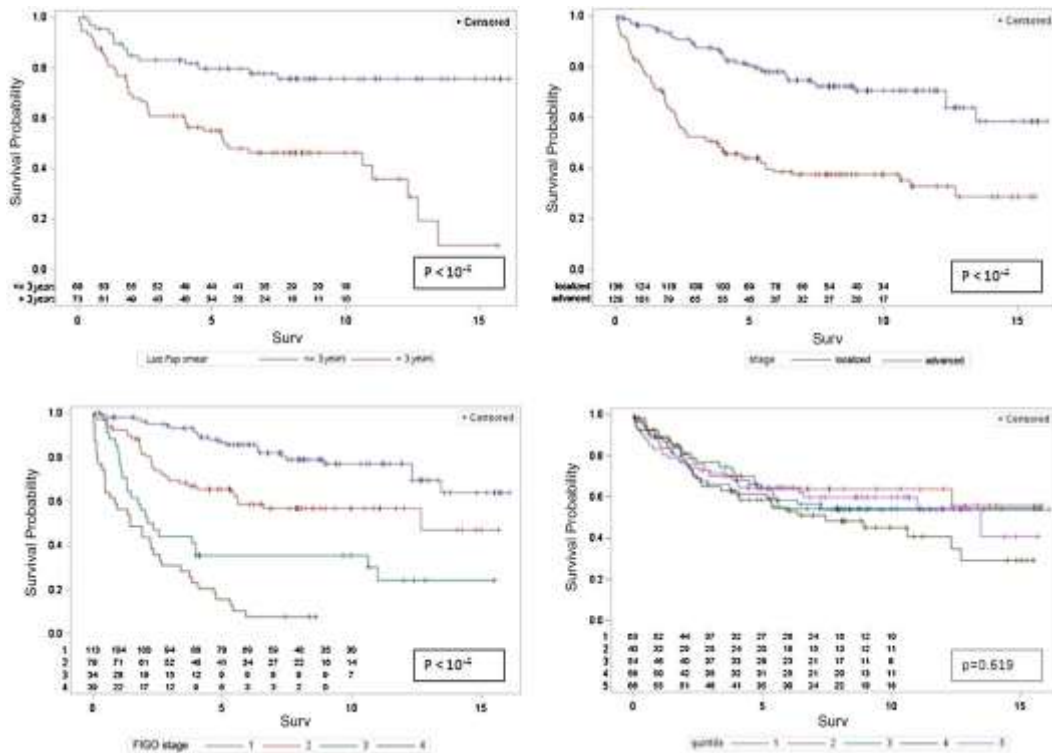


Fig. 1. Invasive cervix cancer crude survival according to last Pap smear date, cancer stage and socio economic level among French women.

Table 3
Univariate and multivariate Cox model adjusted and non-adjusted for Pap smear follow-up.

	Univariate (n=311)			Multivariate					
	HR	CI 95%	p	Model 1 ^b (n=124)			Model 2 (n=225)		
				HR	CI 95%	p	HR	CI 95%	p
Age at diagnosis			<10 ⁻³			0.1019			0.0008
<40	1			1			1		
40–49	1.52	(0.74–3.12)		2.57	(0.88–7.49)		2.11	(0.96–4.66)	
50–59	2.48	(1.22–5.05)		4.93	(1.55–15.70)		3.28	(1.46–7.35)	
60–69	2.26	(1.07–4.75)		2.07	(0.60–7.16)		2.08	(0.90–4.78)	
70	5.1	(2.63–9.90)		2.66	(0.85–8.34)		4.84	(2.22–10.55)	
Stage			<10 ⁻³			0.0008			<10 ⁻³
Localized	1			1			1		
Advanced	3.35	(2.25–4.97)		3.5	(1.68–7.30)		3.12	(1.82–5.35)	
Tumor size			<10 ⁻³			0.0027			<10 ⁻⁴
4 cm	1			1			1		
>4 cm	1.18	(0.76–1.84)		2.72	(1.42–5.25)		2.57	(1.60–4.14)	
Lymph nodes			0.4533			0.0021			0.0009
No	1			1			1		
Yes	3.75	(2.46–5.73)		1.37	(0.58–3.23)		1.24	(0.69–2.23)	
Primary metastases ^a			<10 ⁻³			0.007			
No	1			7.92	(2.49–25.19)		4.55	(2.06–10.09)	
Yes	7.55	(4.48–12.74)		1			1		
Histological type			<10 ⁻³						
Squamous cell	1			1			1		
Adenocarcinoma	1.24	(0.77–2.00)		1.37	(0.58–3.23)		1.24	(0.69–2.23)	
Other	2.22	(1.15–4.26)		7.92	(2.49–25.19)		4.55	(2.06–10.09)	
Deprivation index			0.6233						
Quintile 1	1			1			1		
Quintile 2	0.79	(0.41–1.51)		1.37	(0.58–3.23)		1.24	(0.69–2.23)	
Quintile 3	0.94	(0.53–1.56)		7.92	(2.49–25.19)		4.55	(2.06–10.09)	
Quintile 4	1.25	(0.74–2.11)		1			1		
Quintile 5	0.92	(0.54–1.58)		2.81	(1.32–5.97)		2.81	(1.32–5.97)	
Last Pap smear			<10 ⁻³						
3 years	1			1			1		
>3 years	3.43	(1.89–6.23)		2.81	(1.32–5.97)		2.81	(1.32–5.97)	

^a Correlated with stage.

^b Model 1 is adjusted for pap-smear follow-up.

References

- [1] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumours. *Rev D'Épidémiol Santé Publique* 2014. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0398762014001369> [cited 12.03.14].
- [2] Grangé C, Bonal M, Huyghe é, Léguevaque P, Cancès-Lauwers V, Motton S. Sexual function and quality of life in locally advanced cervical cancer. *Gynécologie Obstétr Fertil* 2013;41(Febbraio (2)):116–22.
- [3] Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(August (4)):343–6.
- [4] Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(June (1)):76–84.
- [5] Haute Autorité de santé. Recommendations for the screening of uterine cervix cancer in France (July, 2010). *J Gynécologie Obstétr Biol Reprod* 2011;40(May (3)):279–82.
- [6] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989–2007 [Internet]. Etude à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM; 2013. Available at: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/657-survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-1989-2007-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>.
- [7] Horner M-J, Ries L, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2006 [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2008. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
- [8] Cancers in France in 2013 [Internet]. INCa; 2014. Available at: <http://www.e-cancer.fr/publications>.
- [9] Cancer plan 2014–2019 [Internet]. Available at: <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer>.
- [10] Côte d'Or: Chiffres clés. Évolution et structure de la population [Internet]. Institut national de la statistique et des études économiques. Available at: http://www.statistiques-locales.insee.fr/FICHES/DL/DEP/DL_DEP21.pdf.
- [11] Taux de chômage localisé par département – Côte-d'Or [Internet]. Institut National de la statistique et des études économiques. Available at: <http://www.bdm.insee.fr/bdm2/affichageSeries.action;jsessionid=07FD6DCDFD43F080D525FB7CBCF4E4D2?recherche=dbank&idbank=001515886&codeGroupe=713>.
- [12] Chômage au sens du BIT et indicateurs sur le marché du travail (résultats de l'enquête emploi) [Internet]. Institut National de la statistique et des études économiques. Available at: <http://www.insee.fr/fr/themes/indicateur.asp?id=14>.
- [13] Pecorelli S. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium". *Int J Gynecol Obstet* 2010;108(Febbraio (2)):176.
- [14] Découpage infracommunal en IRIS [Internet]. Institut National de la statistique et des études économiques. Available at: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/iris.htm>.
- [15] Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. *Br J Cancer* 2005;92(April (7)):1279–82.
- [16] Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(Novembre (11)):982–9.
- [17] Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(May (2)):287–91.
- [18] Spoozak L, Lewin SN, Burke WM, et al. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(Januaire (1)). 80.e1–6.
- [19] SEER Cancer Statistics Factsheets: Cervix Uteri Cancer [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
- [20] Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix—worldwide. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2009;10(Décembre (4)):645–50.
- [21] Di Bonito L, Bergeron C. Cytological screening of endocervical adenocarcinoma. *Ann Pathol* 2012;32(Décembre (6)):e8–14.
- [22] OCDE. Panorama de la santé 2011 [Internet]. Éditions OCDE; 2011. p. 118–9. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2011_health_glance-2011-fr [cited 24.07.14].
- [23] Cervix Uteri – Cancer Statistics Review [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_05_cervix_uteri.pdf.
- [24] Shack L, Jordan C, Thomson CS, Mak V, Moller H. Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer* 2008;8(1):271.
- [25] Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer* 2014;14(1):87.

1.1.3. Infection à papillomavirus humain (HPV) et cancer du col de l'utérus

L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est le principal facteur de risque à l'origine du développement d'un cancer cervical. On estime que la quasi-totalité des cancers des cancers du col de l'utérus sont liés à cette infection (10). L'HPV est un virus à ADN de la famille de Papillomaviradae. Actuellement près de 120 génotypes ont été recensés et classifiés en fonction de leur tropisme anogénital, oral ou cutané et de leur potentiel carcinologique eu égard au cancer du col de l'utérus. Plus de 40 génotypes ont un tropisme anogénital. (11,12). Parmi ceux-ci, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 and 82 sont considérés à haut risque, les HPV 16 et 18 étant responsables de près 70% des tumeurs cervicales. S'y ajoutent les HPV 26, 53, et 66 qui possèdent un potentiel carcinologique probable. Parmi les HPV non oncogènes on retrouve notamment les types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 responsables de lésions cutanées ou muqueuses bénignes (verruës vulgaires, condylomes) (10–15).

Les infections à HPV sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le monde avec une probabilité d'infection cumulée comprise entre 75 et 80%. Les jeunes femmes sont les principales concernées, plus de 50% des virus étant contractés au cours des trois premières années suivant le début de la vie sexuelle (13,16,17). La transmission se fait par contact génital large et n'est prévenue que partiellement par l'usage du préservatif (18,19).

Dans plus de 90% des cas, l'infection disparaît spontanément dans un délai de 6 à 24 mois sans provoquer de lésions (3,20,21). Cette clairance virale dépend du type de HPV et est plus longue pour les HPV oncogènes, notamment le HPV 16 (20,22–24). La persistance d'une infection avec un virus oncogène est à l'origine d'une transformation de l'épithélium malpighien aboutissant au développement de lésions précancéreuses. Ces lésions précancéreuses se caractérisent par un spectre d'anomalies microscopiques allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés de dysplasie ou de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) (16,25,26). Initialement, l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col utérin a été décrite sous la forme d'un continuum, les lésions néoplasiques intra-épithéliales de grade 1, 2 ou 3 étant alors considérées comme des étapes successives aboutissant à un cancer invasif (24) (cf figure 1).

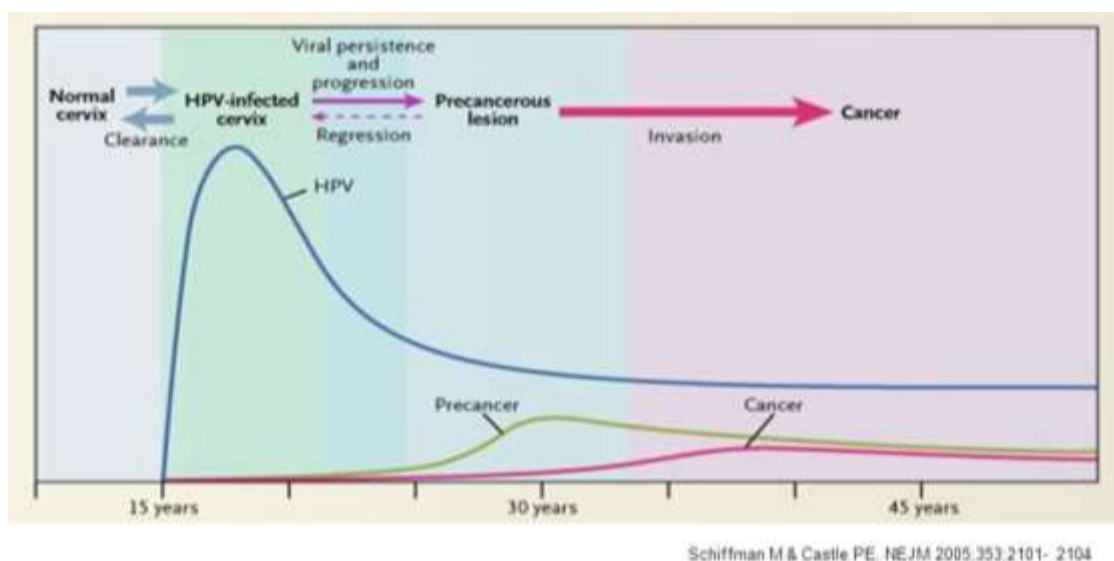


Figure 1 - Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

On sait aujourd'hui que la plupart des CIN de bas grade (anciennement CIN 1) vont régresser et n'évolueront pas vers des formes plus graves. Par contre, les CIN 2 et 3, dites de haut grade présentent une probabilité plus élevée d'évolution vers un cancer invasif, même si une certaine proportion des CIN 2 n'évoluera pas. Au total, il s'écoule de 5 à 20 ans entre l'apparition de lésions précancéreuses et la survenue d'un cancer du col de l'utérus (3,13,21).

1.1.4. A parte sur la classification des lésions du col de l'utérus et son évolution

Le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) fut introduit en 1968, afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires de l'épithélium du col utérin. On a aussi distingué trois grades de CIN. La CIN 1 correspondait à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspondait à la fois à une dysplasie sévère et à un carcinome in-situ. En 1990, une nouvelle terminologie histologique distinguait 2 types de lésions : les CIN de bas grade (CIN 1), et les CIN de haut grade regroupant les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade étaient alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif (27).

En 1988, le National Cancer Institute des Etats-Unis a réuni un groupe de travail afin de proposer un nouveau schéma de classement des données

cytologiques du col, appelé nomenclature Bethesda. La particularité de cette nomenclature révisée en 2001 réside dans la création de la terminologie "lésion intraépithéliale épidermoïde" (LIE) avec deux niveaux de gravité : lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG). Cette classification regroupe dans la catégorie LIEBG, les lésions condylomateuses planes et les CIN de bas grade (CIN 1). Les CIN plus évoluées comme les CIN 2 et 3 appartiennent à la catégorie LIEHG (28,29). Cette nomenclature est surtout utilisée en Amérique du Nord.

1.1.5. Les facteurs de risque de l'infection à HPV et du cancer du col

Les facteurs associés à la persistance du virus et la survenue de cancer sont mal connus. La précocité des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires, la prise prolongée d'une contraception orale, l'intoxication tabagique, la multiparité, l'immunodéficience et la présence d'autres IST seraient des facteurs de risque (3,16,30). La consommation de fruits et légumes, le port d'un dispositif intra-utérin non hormonal aurait un rôle protecteur (31). Un niveau socio-économique plus défavorisé est également associé à un risque accru de cancer du col de l'utérus, sans que l'on retrouve plus d'infections à HPV (5). Un moindre dépistage, des partenaires plus nombreux, une exposition plus jeune au virus semblent responsables de ce risque accru.

Certains facteurs concomitants ou « cofacteurs », comme le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabagisme actuel ou passé, l'immunodépression (en particulier, lorsqu'elle est liée au VIH), les infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ont été associés, dans différentes mesures, au développement du cancer invasif du col utérin et l'infection à HPV. Cependant, leur rôle spécifique dans le développement d'un cancer reste peu clair. L'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires au cours de la vie, l'historique des maladies sexuellement transmissibles, et autres caractéristiques de la vie sexuelle sont liés au risque de contracter le VPH et ne sont pas considérés comme des cofacteurs de la progression de l'infection (13,32).

1.1.6. Diagnostic et prise en charge du cancer du col de l'utérus

En l'absence de signes cliniques évidents notamment à des stades localisés, le diagnostic de cancer du col de l'utérus repose sur l'histologie réalisée en cas de FCU anormal. La prise en charge des cancers du col de l'utérus repose sur la classification histologique FIGO qui distingue 4 stades de la maladie (33) :

Stade I

Le carcinome de Stade I est strictement limité au col utérin. On distingue les stades IA et IB selon que le cancer est identifié microscopiquement ou macroscopiquement

Stade II

Le carcinome de Stade II s'étend au-delà du col, mais sans atteindre les parois pelviennes. Il affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs. On distingue de même les stade IIA et IIB selon que les paramètres sont envahis ou pas.

Stade III

Le carcinome de Stade III s'est étendu à la paroi pelvienne. A l'examen rectal, il n'existe pas de zone non envahie par le cancer entre la tumeur et la paroi pelvienne. La tumeur touche le tiers inférieur du vagin. Le stade IIIA ne présente pas d'extension à la paroi pelvienne contrairement au stade IIIB.

Stade IV

Le carcinome de Stade IV s'est étendu au-delà du petit bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie et/ou du rectum. L'extension de la tumeur se limite aux organes pelviens adjacents dans les stades IVA. Les cancers de stade IVB s'étendent aux organes distants.

Le traitement du cancer du col de l'utérus fait appel, selon l'étendue de la maladie, à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, utilisées seules ou associées.

La chirurgie est principalement utilisée pour traiter les tumeurs limitées au col de l'utérus, de moins de 4 centimètres. La radio-chimiothérapie concomitantes qui associe une radiothérapie externe, une curiethérapie et une chimiothérapie est le traitement de référence des tumeurs de plus de 4 centimètres et des tumeurs qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus, dans le pelvis. Dans le cas des tumeurs avec métastases, le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (34).

1.2. La prévention du cancer du col de l'utérus : vaccin et dépistage

1.2.1. La vaccination : un outil de prévention primaire

1.2.1.1. Les vaccins disponibles

Deux vaccins prophylactiques ciblant le HPV sont actuellement disponibles en France. Il s'agit du Gardasil[®] commercialisé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD et du Cervarix[®] commercialisé par GlaxoSmithKline.

Le Gardasil[®] a reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 29/09/06. Il est commercialisé en France depuis le 23/11/2006 et remboursé à 65% par l'Assurance Maladie depuis le 11/07/2007. Il s'agit d'un vaccin tétravalent ciblant les HPV 16,18 et 6, 11. Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium est utilisé comme adjuvant. Il est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Le Cervarix[®] a reçu son AMM européenne le 20/09/2007. Il est commercialisé depuis le 17/03/2008 et est remboursé à 65% par l'Assurance Maladie depuis le 08/07/2008. C'est un vaccin bivalent actif sur les génotypes 16 et 18. Il contient un adjuvant, AS04, combinant l'hydroxyde d'aluminium avec le 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipide A (agoniste des TLR4, toll like receptor. Il est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) dues aux HPV 16 et 18.

On estime qu'environ 70% des cancers du col de l'utérus diagnostiqués aujourd'hui sont attribuables aux HPV oncogènes 16 et 18 ciblés par ces 2 vaccins (15).

Un nouveau vaccin nonavalent devrait être bientôt disponible en France. Le vaccin Gardasil9[®] (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu le 10 juin 2015 une autorisation européenne de mise sur le marché selon un schéma à 3 doses chez les filles et les garçons à partir de l'âge de 9 ans, puis le 4 avril 2016, selon un schéma à 2 doses chez les filles et les garçons âgés de 9 ans à 14 ans.

Ce vaccin contient 9 génotypes d'HPV à haut risque (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Ces 9 génotypes d'HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 étant responsables d'environ 90 % des cancers du col de l'utérus, 80 % des lésions malpighiennes intraépithéliales

de haut grade, 70 % des cancers du vagin, 40 % des cancers de la vulve, 85 % des cancers de l'anus et 60 % des cancers du pénis (35).

1.2.1.2. Données concernant l'efficacité des vaccins

Les essais cliniques de phases II et III évaluant l'efficacité et la tolérance des 2 vaccins sont peu nombreux mais de grande envergure. Le critère principal de jugement retenu était la survenue de dysplasies cervicales de haut grade (CIN 2 et 3) ou d'adénocarcinome in situ (AIS) ainsi que la survenue de condylomes acuminés pour le vaccin quadrivalent.

L'efficacité préventive de ces deux vaccins a été évaluée au cours d'études cliniques randomisées, en double aveugle, vaccin versus placebo, chez un total de 21 189 jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans pour le Gardasil® (36–41) et 19757 jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans pour le Cervarix® (42–45).

Des analyses intermédiaires des données d'efficacité du Gardasil® ont été réalisées à 24 mois et mises à jour en fin d'étude après un suivi médian de 3,6 mois. Les analyses intermédiaires des données d'efficacité du Cervarix® ont été réalisées à 39 mois et mises à jour à 48 mois correspondant à la fin d'étude.

1.2.1.2.1. Population per protocole

La population per protocole était constituée des jeunes femmes non infectées à l'inclusion par un ou plusieurs types de HPV ciblés par le vaccin et ayant reçu les 3 injections.

Gardasil®

Lors de l'analyse principale à 2 ans, les résultats combinés des études concernant le vaccin tétravalent montrent une efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses (CIN2/3 ou AIS) associées aux HPV 16 et/ou 18 de 100% ; IC95% [92,9-100,0]. La mise à jour des résultats après un suivi médian de 3,6 ans retrouve une efficacité de 98,2% ; IC95% [93,5-99,8] chez les jeunes femmes non infectées à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins une injection.

Cervarix®

L'analyse principale à 39 mois retrouvait une efficacité de 92,9% ; IC95% [79,9-98,3] contre les lésions CIN 2/3 ou AIS, et 80% ; IC95% [0,3-98,1] contre les lésions

CIN3+. Les données actualisées font état d'une efficacité de 94,9% ; IC95% [87,7-98,4] dans la prévention des lésions CIN2/ 3 et 91,7% ; 95%CI [66,6-99,1] dans la prévention des lésions CIN3 ou AIS.

1.2.1.2.2. Population naïve

Cette population est proche de la cible identifiée par les recommandations vaccinales. Elle incluait les jeunes femmes non infectées par un ou plusieurs des types de HPV ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection.

Gardasil®

En fin d'étude l'efficacité pour la prévention des lésions CIN 2/3 ou AIS associées aux HPV 16 et/ou 18 était de 97,4% ; IC 95% : [93,3-99,3] versus 98,8% ; IC95% [92,9-100] à 2 ans de suivi. L'efficacité vis-à-vis de la prévention des verrues génitales était de 96% ; IC95% [92,6-98,1] versus 93,4% ; IC95% [87-97] à 2 ans de suivi. Par ailleurs, dans cette population, la proportion des femmes ayant subi une conisation était réduite de 41,9% ; IC95% [27,7-53,5] en fin d'étude.

Cervarix®

En fin d'étude l'efficacité pour la prévention des lésions CIN 2/3 ou AIS associées aux HPV 16 et/ou 18 était de 99,0% ; IC 95% [94,2-100] versus 98,4% ; IC95% [90,4-100] pour la prévention des lésions CIN2+ ou AIS lors de l'analyse à 39 mois.

1.2.1.2.3. Population en intention de traiter

Cette population proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans, incluait les femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de HPV du vaccin et ayant reçu au moins 1 injection. L'efficacité vaccinale dans cette population est plus faible en lien avec l'absence d'effet thérapeutique des vaccins.

Gardasil®

Les résultats combinés des 4 études retrouvent une efficacité sur la prévention des CIN2/3 ou AIS associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 de 39% ; IC à 95% [23,3-51,7] à 2 ans et 51,8% ; IC95% [41,1-60,7] en fin d'étude.

Cervarix®

A la fin du suivi l'efficacité dans la prévention des lésions CIN2/3 ou AIS était de 60,7% ; IC95% [49,6-69,5]. Lors de l'analyse principale à 39 mois, les résultats

d'efficacité contre les lésions CIN2+ ou AIS associées aux HPV 16 et/ou 18 étaient de 52,8% ; IC95% [37,5-64,7].

1.2.1.2.4. Données en population

Plusieurs études post-AMM, menées dans différents pays ont permis d'évaluer l'impact et l'efficacité, en conditions réelles d'utilisation, de la vaccination HPV sur des marqueurs précoces, tels que l'infection HPV, mais également à moyen terme sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ces études confirment l'impact de la vaccination sur l'incidence des infections à HPV (46–48) et sur celle des lésions précancéreuses (49–51).

Du fait d'un recul insuffisant, aucune étude n'est actuellement en mesure de démontrer l'impact de ces deux vaccins sur l'incidence des cancers (52).

1.2.1.2.5. Immunogénicité des vaccins

Les anticorps sont présents 5 ans après la vaccination pour le Gardasil[®], et 4,5 ans après la vaccination pour le Cervarix[®]. La réponse sérologique est plus forte chez les adolescentes de 10 à 15 ans que chez les femmes plus âgées. L'immunogénicité des deux vaccins au-delà de ces périodes d'étude reste à déterminer (43,53,54).

1.2.1.3. Données concernant la tolérance des vaccins

Les études cliniques montrent un niveau de tolérance satisfaisant avec moins de 1% d'effets indésirables sévères quel que soit le vaccin utilisé. Les principaux effets indésirables observés sont : rougeur, douleur et/ou démangeaisons au point d'injection, pic de fièvre, céphalées. Depuis la commercialisation de Gardasil[®] et jusqu'au 20 septembre 2013, le suivi national de pharmacovigilance a recensé 503 effets indésirables graves notifiés à l'ANSM, dont 127 cas de maladies auto-immunes (incluant 17 scléroses en plaques) (55).

Les résultats d'une étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie, portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montrent que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) par Gardasil[®] ou Cervarix[®] n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes (56). Ces résultats sont confirmés par une étude cas témoins

réalisées sur 2347 femmes françaises (57). Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination semble toutefois probable mais cette pathologie étant rare (1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 filles vaccinées) et son évolution favorable chez plus de 90% des cas, la balance bénéfico-risque reste en faveur de la vaccination (56,58).

1.2.1.4. Les recommandations françaises

Le premier avis du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) et du CTV (Comité Technique des Vaccinations) paru en mars 2007 recommandait la vaccination anti-HPV chez les filles de 14 ans et en rattrapage de 15 à 23 ans avant les premiers rapports sexuels. Le schéma vaccinal comportait 3 injections (59). Au vu notamment de la couverture vaccinale faible et d'une politique de rattrapage basée sur la date d'initiation de la vie sexuelle difficile à respecter en pratique quotidienne, en septembre 2012, le HCSP avance l'âge de la vaccination. Il recommande de vacciner les jeunes filles entre 11 et 14 avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B) (60). Le HCSP recommande également que l'âge de rattrapage soit limité à 20 ans (*i.e.* 19 ans révolus), cette vaccination étant d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque de l'infection HPV.

Depuis le premier trimestre 2014, un nouveau schéma vaccinal du vaccin à 2 doses chez les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans (Gardasil®) ou 14 ans (Cervarix®) est recommandé (61,62). Le tableau 1 présente les nouveaux schémas vaccinaux en vigueur depuis avril 2014.

	Gardasil 9®	Gardasil®	Cervarix®
1ère injection	Entre 11 et 14 ans	Entre 11 et 13 ans	Entre 11 et 14 ans
2e injection	6 mois plus tard	6 mois plus tard	6 mois plus tard

Schéma vaccinal de référence

	Gardasil 9®	Gardasil®	Cervarix®
1ère injection	Entre 15 et 19 ans	Entre 14 et 19 ans	Entre 15 et 19 ans
2e injection	2 mois après la 1ère injection	2 mois après la 1ère injection	1 mois après la 1ère injection
3e injection	4 mois après la 2e injection	4 mois après la 2e injection	5 mois après la 2e injection

Schéma vaccinal en situation de rattrapage

Tableau 1 - Schéma vaccinal anti-HPV

En juillet 2014, le HCSP émet un nouvel avis recommandant la mise en place d'un programme de vaccination scolaire, à l'instar du Royaume-Uni et de l'Australie, ainsi qu'un abaissement de l'âge de la vaccination à 9 afin de favoriser la mise en place d'un tel programme (63). Avec cet avancement de l'âge de vaccination, la France se rapproche des recommandations des autres pays européens. Au total 18 autres pays européens ont inscrit la vaccination anti-HPV dans leur programme national des vaccinations à des âges allant de 9 à 18 ans, et 10 disposent d'un programme de rattrapage (64).

1.2.1.5. La couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale anti-HPV en France est très faible et en baisse depuis 2010 en lien notamment avec plusieurs articles paru dans la presse nationale mettant en cause la sécurité du vaccin (65). Fin 2016, les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) estimait à 20,4% la couverture vaccinale une dose à 15 ans chez les jeunes filles nées en 2000 contre 31,3% chez celles nées en 1995. La couverture vaccinale 3 dose à 16 ans connaît une baisse similaire au cours des années (66) (cf tableau 2). Ces taux sont très en deçà de l'objectif fixé dans le Plan Cancer 2014-19 (dit Plan cancer 3) qui est d'atteindre un taux de couverture de la vaccination de 60 % (67).

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Couverture 1 dose à 15 ans	22,0	31,4	31,3	31,0	22,5	20,2	19,2	20,4	24,4
Couverture 3 doses à 16 an:	22,2	28,4	27,1	24,3	18,6	16,3	13,7	19,1	-

frein

Tableau 2 - Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles en fonction de la cohorte de naissance (source : EGB, mise à jour au 31/12/16)

En 2010, peu de données étaient disponibles sur la couverture vaccinale des jeunes filles en France et aucune étude spécifique n'avait été réalisée dans notre département. Les données disponibles portaient sur des populations géographiquement limitées (68–70), ou étaient issues de données de remboursement de l'assurance maladie (65,69,71). Par ailleurs, la plupart incluaient des jeunes femmes en études supérieures ou adultes (68–70). Nous avons donc souhaité étudier la couverture

vaccinale des jeunes filles âgées de 14 et plus en Côte-d'Or, à partir d'un échantillon représentatif de 948 jeunes filles scolarisées dans 29 collèges et lycées du département. Cette étude initiée en 2010 fera l'objet du 2^{ème} article de cette thèse.

1.2.2. Le dépistage par frottis cervico-utérin : un outil de la prévention secondaire

1.2.2.1. Le frottis cervico utérin et les recommandations françaises

La prévention secondaire du cancer du col de l'utérus repose sur la réalisation du FCU et la lecture cytologique, qui permet de détecter les lésions cancéreuses et précancéreuses. En France, le frottis, conventionnel ou en milieu liquide, est recommandé chez les femmes, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans, après 2 frottis initiaux normaux réalisés à un an d'intervalle (72). L'efficacité du dépistage repose sur l'existence de lésions précancéreuses curables et d'évolution lente, comme précédemment mentionné (3,13,21).

La spécificité de ce test, comparativement à la biopsie, est bonne et varie de 86% à 100% en fonction des études. Sa sensibilité est par contre imparfaite, variant de 30 à 87% (73). La plupart des études s'accordent sur le fait que la cytologie en milieu liquide et le frottis conventionnel ont des performances diagnostiques comparables. Par contre la cytologie en milieu liquide réduit le nombre de FCU ininterprétables (74–77). Elle offre également l'avantage de pouvoir utiliser des méthodes semi-automatisées de préparation des lames et de permettre la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement.

1.2.2.2. Modalités du dépistage en France et disparités

Entre 1990 et 2010, il n'existait pas de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France hormis quelques initiatives locales, en Alsace (Haut-Rhin et Bas-Rhin), Isère et Martinique. Dans les autres départements, le dépistage était une démarche individuelle. Le taux de couverture global a été estimé à 56,6% la période 2006-2008 (78). Ce taux masque d'importantes disparités géographiques, démographiques et socio-économiques.

De nombreuses études françaises et internationales retrouvent des taux de participations plus faibles chez les 50 ans et plus. Parmi les facteurs socio-économiques associés à une moindre participation au dépistage du cancer du col de l'utérus, on retrouve un faible revenu, l'absence de couverture santé complémentaire, ou un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat. Enfin, les femmes vivants en zone défavorisées ou avec un accès réduit à l'offre de soin, ainsi que celles ayant un faible recours au système de santé ont également tendance à moins adhérer au dépistage (4,79–85). Le Plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif de réduire ces inégalités d'accès en « permettant à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin via un programme national de dépistage organisé » (action 1.1). L'objectif est de rendre le dépistage plus facilement accessible aux populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé afin d'atteindre un taux de couverture de 80% (67) .

1.2.2.3. Vers un dépistage organisé

Les recommandations du Plan cancer s'appuient sur une expérimentation du dépistage organisé, réalisée entre 2010 et 2014, dans 13 régions, représentant 13 % de la population cible et menée selon un cahier des charges commun. Les anciennes structure de gestion d'Isère et de Martinique, se sont réorganisées selon le modèle utilisé par la structure de gestion d'Alsace et 6 nouvelles structures de gestion (Auvergne (4 départements), Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion, Val-de-Marne) ont été sélectionnées pour expérimenter cette organisation pour 3 ans. Le modèle alsacien a été choisi en raison de taux de participation au dépistage compris entre 68,5% et 71%, supérieurs à ceux constatés en Isère (59,4%) et Martinique (52,6%) (86) (cf figure 2).

L'organisation du dépistage est assurée par des structures de gestion locales, départementales ou régionales. Les femmes de 25 à 65 ans révolus (c'est-à-dire jusqu'au dernier jour avant 66 ans), qui n'ont pas réalisé de frottis dans les 3 ans sont invitées à participer au dépistage. Les résultats des frottis et des examens de suivi de l'ensemble des résidentes du ou des département(s) couvert(s) par la structure de gestion, c'est-à-dire les résultats des dépistages réalisés aussi bien spontanément que suite à l'incitation, sont recueillis (cf figure 4). L'évaluation de ce programme confirme sa faisabilité à grande échelle et retrouve un taux de couverture

de 62 %, dont 12 points sont attribuables au dépistage organisé. La généralisation effective du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus à l'ensemble du territoire est prévue pour 2018 (87).

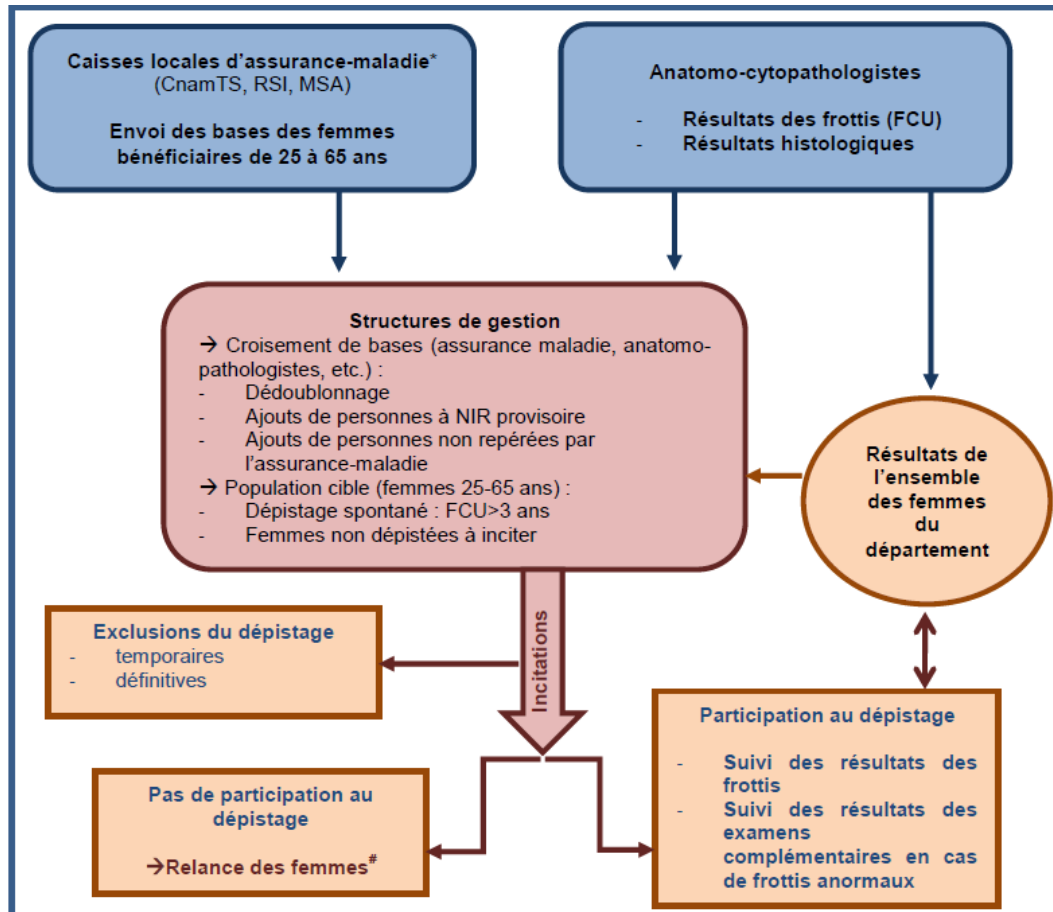


Figure 2 - Organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus selon le modèle alsacien

2. Objectifs de la thèse

L'objectif général de ce travail était de dresser un état des lieux de la prévention primaire et secondaire vis-à-vis du cancer du col de l'utérus dans un département français, la Côte-d'Or. Plus particulièrement nous avons souhaité :

- 1) déterminer la couverture vaccinale anti-HPV chez les jeunes filles de 14 ans et plus ainsi que les facteurs associés à la vaccination,
- 2) déterminer les facteurs associés à la participation au dépistage individuel du cancer du col de l'utérus parmi une population de femmes à jour de leur suivi

mammographique, et donc probablement sensibilisées à la problématique de la prévention des cancers.

3. Résultats : étude personnelle

3.1. Article 1

Cf page 5

3.2. Article 2

3.2.1. Présentation de l'étude, résultats et discussion

Cette étude transversale a été réalisée entre octobre 2010 et mai 2011 auprès de jeunes filles de 14 ans et plus scolarisées en collèges et lycées de Côte-d'Or.

L'objectif principal était d'évaluer la couverture vaccinale anti-HPV chez les jeunes filles. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à l'initiation de la vaccination ainsi qu'à la vaccination complète.

Une jeune fille était considérée vaccinée :

- 1) si elle avait reçu les 3 doses de l'un des 2 vaccins recommandés, quel que soit l'âge auquel elle a été vaccinée et le vaccin utilisé ou
- 2) si elle avait reçu 1 ou 2 doses de vaccin et qu'elle était en cours de vaccination au moment de l'enquête.

Pour rappel, à cette période l'âge de vaccination recommandé était de 14 ans avec un rattrapage possible de 15 à 23 ans.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Jeunes filles de plus de 14 ans
- Scolarisées en Côte d'Or
- En collèges ou lycées, publics ou privés sous contrat avec l'éducation nationale
- En classe de 3^{ème} pour les collégiennes
- En classe de 2^{nde}, 1^{ère} ou Terminale pour les lycéennes des lycées généraux et/ou technologiques et certaines classes de lycées agricoles
- En classe de 1^{ère} ou 2^{ème} année pour celles scolarisées en lycées professionnels ou dans certaines classes de lycées agricoles

Ces critères regroupaient les jeunes filles scolarisées dans 83 d'établissements répartis de la façon suivante :

- 47 collèges publics dont 16 avec classes de Section d'enseignement général et professionnel adapté (SEGPA)
- 7 collèges privés
- 1 lycée public général
- 5 lycées publics généraux et technologiques
- 9 lycées publics généraux polyvalents avec section d'enseignement professionnel
- 3 lycées professionnels publics
- 5 lycées publics agricoles
- 4 lycées privés généraux
- 2 lycées privés agricoles

Les jeunes filles âgées de moins de 14 ans au moment de l'enquête, celles scolarisées en établissement privé hors contrat ou en en classe Section d'Enseignement Général et Préprofessionnel Adapté (SEGPA) étaient non éligibles à l'étude. Au total 2 collèges et 6 lycées agricoles hors contrat ont ainsi été exclus.

Le tirage au sort des établissements a été réalisé selon un plan de sondage en grappe stratifié sur le type d'établissement (collège vs lycée), le statut public ou privé et la zone géographique (rural vs urbain) (tirage au sort des établissements par allocation proportionnelle puis tirage au sort des classes avec inclusion de toutes les jeunes filles éligibles dans ces classes). L'accord du rectorat et des chefs d'établissement a été obtenu. Le recueil des données via un auto-questionnaire s'effectuait en présence de l'infirmière scolaire et était suivi d'un temps d'échange avec les jeunes filles autour de la vaccination anti-HPV et de la sexualité de manière plus large. Les analyses ont été stratifiées sur l'âge (14 ans versus 15 ans et plus). Les facteurs associés à l'initiation et ceux associés à la vaccination complète ont été déterminés à l'aide d'une régression logistique simple.

Au total, 29 établissements sur les 37 tirés au sort ont accepté de participer à l'étude. Après exclusion de 17 questionnaires, 948 étaient analysables, correspondant à un taux de réponse des jeunes filles de 87,9%. L'âge moyen au moment de l'enquête était de 15,2 ans (ET=1,3). Plus d'un quart des filles déclaraient être sexuellement actives (27,2%), les $\frac{3}{4}$ utilisant un moyen de contraception. Une grande majorité des élèves avaient entendu parler de la vaccination anti-HPV, les principales sources d'information étant les mères, le généraliste et les médias. Un quart des filles mentionnaient l'infirmière scolaire ou un professeur comme source

d'information sur la vaccination. La moitié d'entre elles avaient entendu parler du FCU (51,9%), le taux étant plus important chez celles ayant initié la vaccination (63,0% vs 46,2%).

Moins d'un tiers des jeunes filles de 14 ans (31,7%) déclaraient avoir reçu au moins une dose de l'un des 2 vaccins anti-HPV, contre 61,4% chez les 15 ans et plus. Le taux de vaccination complète atteignait 48,5% chez les 15 ans et plus.

La scolarisation dans un établissement situé en zone urbaine (OR=1.9 ; 95%CI [1.2–3.1], $p=0,01$) et la recommandation de la vaccination par un médecin généraliste (OR=2.8 ; 95%CI [1.7–4.7], $p<10^{-4}$) étaient significativement associées à l'initiation de la vaccination chez les jeunes filles de 14 ans. L'impact positif d'une recommandation de la vaccination par un généraliste était également retrouvé chez les 15 ans et les plus (OR=3,0 ; 95%CI [1,8-4,9], 10^{-4}). Dans ce groupe, le groupe socio-professionnel (GSP) des parents, avec plus d'initiation de la vaccination dans les catégories élevées et intermédiaires ainsi que la structure familiale (moins de vaccination chez les jeunes filles ne vivant pas avec l'un de leur parent) étaient également significativement associés à l'initiation de la vaccination. Enfin, les fumeuses avaient 1,5 fois plus de chance de commencer la vaccination que les non fumeuses (OR=1,5 ; 95%CI [1.3-1.7], $p<10^{-4}$).

Une fois la vaccination initiée, les jeunes filles scolarisées en établissement privé (OR=0,5 ; 95%CI [0,4-0,8], $p<10^{-3}$), dont le père appartenait à un GSP favorisé (OR=0,4 ; 95%CI [0,2-0,8], $p<10^{-4}$), vivant dans une famille monoparentale et fumeuses (OR=0,4 ; 95%CI [0,3-0,5], $p<0,003$) avaient tendance à arrêter la vaccination sans recevoir le schéma complet.

Les taux de vaccination 1 et 3 doses étaient comparables à ceux retrouvés dans la littérature internationale et française (71,88,89). Dans une étude utilisant les données de l'assurance maladie de juillet 2007 à décembre 2009, Fagot rapportait des taux de remboursement 1 et 3 doses 20.5 et 5.4% chez les jeunes filles de 14 ans. Dans la population éligible au rattrapage, les taux les plus élevés étaient observés chez les filles nées en 1992 avec le remboursement de 52.5% et 35.6% pour 1 et 3 doses de vaccin (71). De la même façon, les données issues de l'observatoire épidémiologiste permanent Thalès fondé sur l'activité d'un échantillon national de médecins généralistes libéraux informatisés pour l'année 2009, retrouvent des couvertures vaccinales une dose de 32%, 48%, 59% and 66% chez les filles de 14, 15, 16 et 17, respectivement.

L'analyse des facteurs associés à l'initiation de la vaccination et à une vaccination complète mettaient en évidence des freins parentaux complexes comme précédemment rapporté dans la littérature (90). L'abaissement de l'âge de la vaccination devrait permettre de dissocier ce vaccin de la sexualité des jeunes filles et lever certains de ces freins parentaux (91).

Au cours de cette étude, les échanges avec les jeunes filles ont révélé des inégalités d'accès à l'information et la prévention, dans certaines zones rurales et certains quartiers défavorisés situés zone urbaine. Les jeunes filles étaient clairement influencées par les médias et souffraient d'une méconnaissance sur la vaccination en général, les infections sexuellement transmissibles et la sexualité de manière plus large. Ces échanges se sont révélés enrichissants avec une parole libérée en présence d'un intervenant médical neutre pour ces jeunes filles. Ces échanges, en présence des infirmiers ou infirmières scolaires ont également permis de rappeler le rôle souvent méconnu de ces professionnels de santé. A titre personnel, j'ai été agréablement surprise par l'accueil bienveillant de la quasi-totalité des chefs d'établissement demandeurs de contact avec le milieu médical et d'actions en matière de prévention. « Venez faire votre intervention lorsque vous êtes disponible, même si cela tombe pendant une heure de maths. Nous ne sommes pas là uniquement pour faire des bêtes savantes mais également des citoyens de demain acteurs de leur santé ». Cette phrase d'un principal d'établissement reflète bien l'accueil bienveillant que j'ai reçu en tant qu'intervenant extérieur. L'école et en particulier les infirmiers scolaires jouent un rôle essentiel dans l'éducation à la santé des jeunes (92,93). En tant que milieu de vie qui accueille les élèves pendant plus d'une décennie, le système éducatif peut contribuer à l'amélioration de la santé de tous et ainsi atténuer les inégalités sociales. Le HCSP en 2011, appelait à une clarification des missions de l'école en matière de santé et mettait en avant la nécessité de l'ancrage de la politique de santé scolaire au sein des politiques régionales d'éducation et de santé (94).

3.1.1. Article

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 170 (2013) 526–532



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or



Aurélie Bertaut^{a,e,*}, Pascal Chavanet^{b,c}, Serge Aho^a, Karine Astruc^a, Serge Douvier^d, Isabelle Fournel^{a,f}

^a Hospital Hygiene and Epidemiology Unit, CHU Dijon, France

^b Department of Infectious Diseases, CHU Dijon, France

^c Infectious Disease Laboratory, Antimicrobial PKPD Evaluation, EA 562, Dijon, France

^d Department of Gynecologic and Oncologic Surgery, CHU Dijon, France

^e Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or, Centre Georges François Lederer, Dijon, EA 4184, France

^f INSERM, CIE1, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 January 2013

Received in revised form 21 June 2013

Accepted 16 July 2013

Keywords:

Papillomavirus vaccines

Vaccination coverage

Cervical cancer

Prevention

Adolescent

ABSTRACT

Objectives: To assess human papillomavirus prophylactic vaccine coverage among a representative population of French girls, aged 14 years and above, attending middle and high schools, and to determine factors associated with the initiation and completion of the vaccination protocol.

Study design: This cross-sectional study, designed with cluster sampling, was conducted from October 2010 to May 2011, in 29 schools in the department of Côte d'Or, France. The schools were randomized according to their status (public or private) and location (rural or urban). Two classes per level were then included. All analyses were stratified on age.

Results: 948 questionnaires were collected (87.9% participation). Mean age was 15.2 years (SD = 1.3), ranging between 14 and 19. Only 31.7% of 14-year-old girls and 61.4% of girls aged 15 and above initiated vaccination (one dose), and 7.8% of 14-year-old girls and 48.5% of girls aged 15 and above completed it (three doses). An urban school location and a physician's recommendation were independently associated with vaccination initiation in girls aged 14. In girls aged 15 and above, the parents' socioeconomic status, the family composition and a recommendation by a physician were independently associated with vaccination initiation. Once vaccination had been initiated, girls who attended private school, who belonged to families with higher outcomes, who lived with a single parent or who smoked were less likely to complete the vaccination protocol.

Conclusion: HPV prophylactic vaccine coverage in girls attending school in Côte d'Or appears to be low. Physicians play a major role in vaccine acceptance.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted agent worldwide, affecting at least 70% of sexually active adults during their lifetime [1] especially during the 3 years after the sexual debut [2,3]. Persistent infection with high-risk HPV is responsible for virtually all cases of cervical cancers [4,5], with types 16 and 18 accounting for 70% of these cancers. After breast and thyroid cancers, cervical cancer is the most common cancer in

French women in the 15–44 age group [6]. In France, mortality and morbidity linked to cervical cancer have been considerably reduced by the generalized use of Pap smears and early care provision, but a plateau seems to have been reached [7].

Since 2007, two prophylactic vaccines have been available in France. Both of them have proved to be highly effective in the prevention of precancerous lesions when administered prior to the sexual debut [2,3,8,9]. Until September 2012, French guidelines recommended the 3-dose vaccine regimen be administered routinely to all girls aged 14 years. Catch-up vaccination concerned females aged 15–23 without sexual activity or with a sexual debut in the year before vaccination [10]. On 28th September 2012, the French guidelines changed and they now recommend a younger age for vaccination initiation (11 years old), with a catch-up vaccination until 20 years [11]. Since HPV vaccination is not mandatory, the decision of whether to receive the vaccination or

Abbreviations: HPV, human papillomavirus; GP, general practitioner; OR, odds ratio; CI, confidence interval; OBJ GYN, Obstetrician gynecologist.

* Corresponding author at: Service d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière, CHU Dijon, 14, rue Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France. Tel.: +33 3 80 29 33 94; fax: +33 3 80 29 34 97.

E-mail address: aurelie_bertaut@hotmail.fr (A. Bertaut).

0301-2115/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.028>

not is left to the parents or the eligible girls themselves. The reimbursement rate for these vaccines is 65% of their price.

Wide vaccination coverage is required to reduce the incidence of precancerous lesions and thereby cervical cancer [12–14]. HPV vaccine coverage has already been estimated in France, in limited geographic areas [15–17] or nationwide using reimbursement data from the National Health Insurance Information System, which are updated every 2 years [16,18,19]. Data going back more than 2 years are erased. This might result in a lack of reliability for vaccine coverage estimations for girls older than 14 who had been vaccinated 2 years before or earlier. Besides, most previous studies dealt with adult women or those at university [15–17]. In 2009, the Thales Epidemiology Observatory, a medical database compiled by a representative sample of 1200 French general practitioners (GPs), estimated one-dose coverage at between 32% and 66% in females aged 14–23, depending on their year of birth. Apart from these sources, little has been reported about correlates of HPV vaccine acceptability among adolescent French females. Identifying these correlates is essential, however, in order to adapt future vaccination programs.

We aimed to assess HPV vaccine initiation and completion in a representative population of girls, aged 14 and above, attending school in Côte d'Or, France. We also aimed to identify correlates of HPV vaccine initiation and completion, and assess the level of knowledge about HPV in this population.

2. Materials and methods

2.1. Population

This cross-sectional study was conducted between October 2010 and May 2011 in girls aged 14 years old and above, attending public and private middle schools and high schools of Côte d'Or. It took place when the target age for HPV vaccination was 14 and above. Côte d'Or is a French department located in Burgundy including 506,755 inhabitants [20], with nearly 13,000 in our target population. In France, most 14-year-old girls are in middle schools, whereas most of the older girls are in high schools.

2.2. Sampling strategy and sample size calculation

The sampling frame of all 78 public and private schools of Côte d'Or was obtained from the Local Education Authority. Stratified randomization samples were established considering school setting (middle or high school), public or private school status, and the school's rural or urban location according to the French National Statistics and Economic Studies Institute classification. Then, schools were randomly selected with a probability proportional to the total number of schools in each stratum.

Assuming one-dose coverage of 20% in middle schools and 40% in high schools, a design effect of 2 and a precision of 5%, 490 girls were required in middle school and 740 in high school. Assuming a mean number of 10 girls per class, two classes per level were then randomly selected and all the girls in these classes were asked to participate in the study. Only girls in the fourth year of middle school were eligible as most 14-year-old girls are in this year. Overall, 37 schools were randomized.

2.3. Main outcomes

2.3.1. Vaccination initiation

Vaccination was considered initiated if girls had received at least one dose of one of the two available vaccines (Gardasil1 or Cervarix1).

2.3.2. Vaccination completion

Vaccination was considered completed if girls had received 3 doses of one of the two available vaccines.

2.4. Study procedures

The study was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) and the Local Education Authority of Côte d'Or. Parents of the girls in the randomized classes were sent an information letter a week before the survey. After the approval of the head teachers had been obtained, the same investigator, a resident (A.B.), went to every participating school. First, the girls were given a brief reminder about the available vaccines and the injection scheme. Nothing was said about HPV as the aim was to make the subject clear, but without influencing the girls' knowledge. Then, all the girls were given a self-administered questionnaire, in three parts, including socio-demographic data, HPV vaccine status, habits and knowledge about sexually transmitted diseases in general and HPV in particular. The girls were informed that anonymity was ensured in order to avoid bias.

2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were stratified on age (14 years and 15 and above). Categorical variables were presented as percentages with 95% confidence intervals and continuous variables as means with standard deviations (SD). Categorical variables were compared using the Pearson Chi square test. Multiple logistic regression, adjusted for school status and school location, was used to identify independent correlates of HPV vaccine initiation and completion. Only girls aged 15 and above and who had

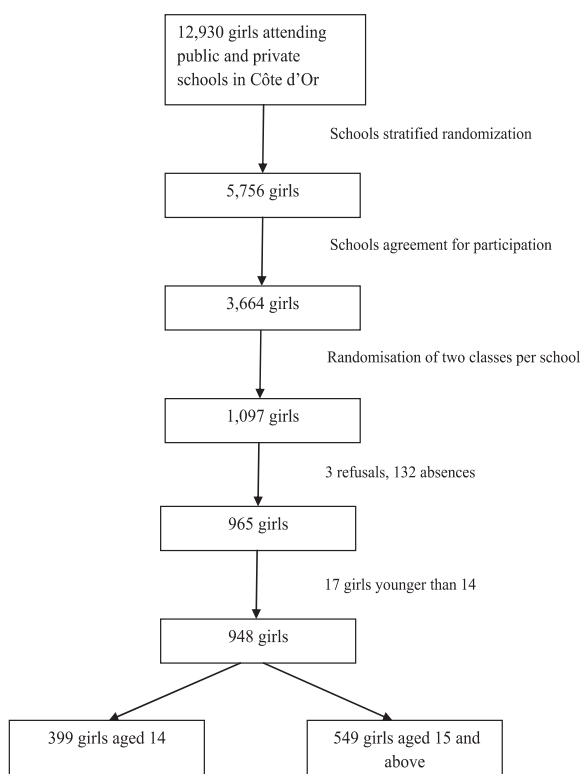


Fig. 1. Flow chart.

Table 1
Characteristics of girls aged 14 and above, attending school in Côte d'Or, stratified by age.

	14 years old		15 years old		Total	
	n	(%) [*]	n	(%) [*]	n	(%) [*]
Total	399	42.1	549	57.9	948	100
School status (n=948)						
Public	386	96.7	473	86.2	859	90.6
Private	13	3.3	76	13.8	89	9.4
School area (n=948)						
Rural	194	48.6	217	39.5	411	43.4
Urban	205	51.4	332	60.5	537	56.6
Composition of family (n=948)						
2 parents	297	74.4	362	65.9	659	69.5
Single-parent	51	12.8	88	16.0	139	14.7
Blended family	49	12.3	75	13.7	124	13.1
Other**	2	0.5	24	4.4	26	2.7
Father's social and occupational group (n=865)						
Farmer	27	7.2	31	6.3	58	6.7
Self-employed, Shop-keeper	53	14.1	71	14.5	124	14.3
Senior manager	47	12.5	57	11.6	104	12.0
Junior manager	68	18.1	68	13.9	136	15.7
Employee	86	22.9	107	21.8	193	22.3
Manual worker	80	21.3	111	22.7	191	22.1
Unemployed, retired	14	3.7	45	9.2	59	6.8
Mother's social and occupational group (n=916)						
Farmer	9	2.3	9	1.7	18	2.0
Self-employed, Shop-keeper	25	6.4	27	5.1	52	5.7
Senior manager	25	6.4	41	7.8	66	7.2
Junior manager	85	21.8	85	16.2	170	18.6
Employee	188	48.2	262	49.8	450	49.1
Manual worker	16	4.1	22	4.2	38	4.1
Unemployed, retired	42	10.8	80	15.2	122	13.3
GP consultation in the past 2 years (n=948)						
Yes	321	80.5	461	84.0	782	82.5
No	78	19.5	88	16.0	166	17.5
Still consulting an OB-GYN (n=932)						
Yes	29	7.3	127	23.6	156	16.7
Including consultation with Ob-Gyn in past 2 years	22	75.9	94	74.0	116	74.4
No	366	92.7	410	76.4	776	83.3
Physician recommendation (n=948)						
Yes	208	52.1	337	61.4	445	46.9
No	191	47.9	212	38.6	403	42.5
Talk about sexuality with parents (n=932)						
Yes	225	57.1	314	58.4	539	57.8
With mother	189	84.0	264	84.1	453	84.0
With father	40	17.8	55	17.5	95	17.6
No	169	42.9	224	41.6	393	42.2
Still virgin (n=900)						
Yes	348	90.6	294	57.0	642	71.3
No	36	9.4	222	43.0	258	28.7
Contraception in girls with sexual relationship (n=248)						
Yes	22	64.7	176	82.2	198	79.8
Contraceptive pill	10	45.5	118	67.0	128	64.6
Condom	17	77.3	65	36.9	82	41.4
No	12	33.3	38	17.8	50	20.2
Tobacco use (n=945)						
Yes	61	15.4	179	32.7	240	25.4
No	336	84.6	369	67.3	705	74.6
Concerned about cervical cancer (n=587)						
Yes	163	72.4	252	69.8	415	70.7
No	62	27.6	109	30.2	172	29.3

GP: General Practitioner OB-GYN: Obstetrician Gynecologist.

* Non-weighted percentages.

** Girls living alone or with a boyfriend, in a care home or in a foster family.

received at least one dose of vaccine were included for the analysis of vaccine completion correlates. All variables with a p-value ≤ 0.20 in univariate analysis were entered into the multivariate model. A backward procedure was used and variable with a significance level of 0.15 were retained for the model. Correlations between eligible variables were tested. Vaccination initiation and completion rates, compliance rates, odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were weighted to account for the study design and girls' unequal probability of selection (proc surveyfreq and surveylogistic). P-values ≤ 0.05 were considered statistically

significant. All analyses were performed using SAS 9.3 software (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

3.1. Study sample

Of the 37 randomized schools, 29 agreed to participate, giving a school participation rate of 78.4%. Among randomized classes, only three girls did not participate because their parents refused, the

others because they were absent on the day of the survey. Overall, 965 girls returned the self-administered questionnaire with an overall response rate of 87.9%. Among the collected questionnaires, 17 were excluded because the girls were below 14 at the time of the study. A total of 948 met the inclusion criteria (Fig. 1). The a posteriori precision was 6%. The main characteristics of the study group are shown in Table 1. The mean age of participants was 15.2 years [1.3 SD], ranging between 14 and 19 years. Girls aged 15 and above accounted for 57.9% of our population, with a mean age of 16 years [1.1 SD].

3.2. HPV vaccine initiation and completion rates

Overall, 405 girls had received at least one dose of HPV vaccine and 249 girls had completed the 3-dose regimen. The weighted initiation rate was 54.6% [95%CI: 50.9–58.7]; 31.7% among 14-year-old girls versus 61.4% among the others. Mean age at the first injection was 14.6 years (0.06 SD). The weighted completion rate

was 39.2% [95%CI: 33.4–45.1]; 7.8% among 14-year-old girls and 48.5% among the others. Details about vaccine coverage are shown in Table 2.

3.3. Factors associated with HPV vaccine initiation and completion

Independent correlates of HPV vaccine initiation in girls aged 14 were school location (initiation rate in urban schools was twice that in rural schools) and a physician's recommendation. In girls aged 15 and above, correlates of HPV vaccine initiation were parents' socioeconomic status (higher family incomes were associated with higher initiation rates), family composition, use of tobacco (higher initiation rates among smokers) and a recommendation by a physician. Regarding family composition, girls who had broken links with their parents ("other" category) were less likely to initiate vaccination (Table 3). In each group, a physician's recommendation was one of the factors most strongly associated with initiation. Once they had initiated vaccination,

Table 2
Anti-HPV vaccination initiation (at least one dose) and completion (3 doses) among girls aged 14 and above, attending school in Côte d'Or, France.

	Vaccination initiation				Vaccination completion			
	14 years old		15 years old		14 years old		15 years old	
	(%) ^a	95%CI	(%) ^a	95%CI	(%) ^a	95%CI	(%) ^a	95%CI
Total	31.7	26.4–37	61.4	58.5–64.4	7.8	5.5–10.1	48.5	44.3–52.8
School status								
Public	32.1	26.8–37.9	59.8	55.6–64.1	7.9	5.4–10.4	48.7	42.7–54.8
Private	26.9	1.7–52.1	65.2	53.7–76.8	6.7	0–21.5	48.1	35.9–60.3
School area								
Rural	25.1	19.5–30.8	52.3	39.9–64.6	7.6	4.2–11.1	38.5	24.5–52.6
Urban	36.3	29.1–43.5	62.9	59.4–66.3	7.9	4.9–11	50.1	45.4–54.8
Composition of family								
2 parents	33.1	27.1–39.2	60.5	57.5–63.5	8.6	5.9–11.3	49.3	45.2–53.3
Single-parent	27.6	18.0–37.2	65.5	60.0–71.0	2.0	0–5.1	44.0	33.5–54.4
Blended family	27.6	12.7–42.6	65.2	60.2–70.2	9.4	3.9–14.9	54.5	49.5–59.5
Other ^b	0	-	48.0	35.3–60.7	0	-	39.1	25.1–53.0
Socioeconomic group of father ^c								
Privileged	33.2	26.0–40.4	65.9	61.8–70.0	4.4	1.1–7.8	49.0	45.8–52.3
Medium	30.8	22.7–39.0	61.2	54.3–68.1	8.4	5.5–11.4	49.4	43.1–55.6
Under-privileged	34.2	20.8–47.6	53.8	45.5–62.2	12.4	4.4–20.3	44.3	36.7–52.0
Socioeconomic group of mother ^c								
Privileged	24.5	15.4–33.7	65.8	31.2–70.3	6.1	2.8–9.4	51.4	40.0–62.8
Medium	35.4	27.0–43.7	61.8	58.1–65.4	7.9	4.0–11.7	49.6	44.9–54.3
Under-privileged	40.2	23.7–56.7	51.9	42.7–61.0	14.6	3.7–25.5	39.7	30.7–48.7
GP consultation in the past 2 years								
Yes	35.6	29.0–42.2	64.7	61.6–67.9	8.4	5.2–11.5	52.1	46.9–57.2
No	14.4	7.3–21.6	40.3	23.2–57.3	5.3	0–11.1	25.9	13.7–38.1
Still consulting an OB-GYN								
Yes	47.6	25.9–69.4	73.2	68.5–78.0	11.2	0–24.3	56.4	48.5–64.3
No	30.6	24.5–36.7	57.0	53.2–60.7	7.6	4.8–10.5	45.7	42.0–49.4
Physician's recommendation médecin								
Yes	42.3	33.6–50.9	69.0	65.7–72.3	11.0	7.5–14.4	53.2	49.4–57.1
No	19.8	12.9–26.7	45.3	38.2–52.0	4.3	1.4–7.1	38.5	31.7–45.4
Talk about sexuality with parents								
Yes	32.5	24.4–40.6	60.5	56.1–65.0	6.5	3.3–9.7	48.6	43.9–53.2
No	30.0	20.2–39.7	63.2	58.6–67.9	9.4	5.1–13.7	48.4	42.5–54.2
Still virgin								
Yes	54.0	33.1–74.9	68.7	59.9–77.5	17.3	2.5–32.1	53.7	45.1–62.2
No	30.3	23.8–36.8	56.3	53.0–59.5	7.2	4.6–9.8	45.5	42.2–48.7
With use of contraceptive	46.8	22.4–71.3	74.8	67.8–81.8	27.5	4.9–50.1	60.9	52.8–69.1
Without use of contraceptive	63.6	32.7–94.4	41.4	30.2–52.7	0	-	20.4	14.7–26.0
Concerned about cervical cancer								
Yes	35.6	27.4–43.8	64.6	61.3–67.8	6.6	3.0–10.2	50.9	47.3–54.5
No	24.9	14.9–34.8	61.3	54.5–68.1	8.9	4.2–13.7	53.7	46.9–60.5
Tobacco use								
Yes	36.5	20.7–52.3	68.5	65.2–71.7	5.7	0–13.1	48.5	44.1–53.0
No	30.5	24.0–37.0	56.8	54.2–59.4	8.2	5.1–11.3	48.2	44.2–52.2

^a Weighted percentage.

^b Girls living alone or with a boyfriend, in a care home or in a foster family.

^c According to the local school authority:

Privileged includes high intellect professions.

Medium includes farmers, self-employed, shop keepers and, employee.

Under-privileged includes: manual workers and unemployed.

Table 3
Factors associated with anti-HPV vaccination initiation (at least one dose) in girls aged 14 and above, attending school in Côte d'Or, France.

	14 years old				15 years old			
	Univariate analysis		Multivariate analysis ^a		Univariate analysis		Multivariate analysis ^a	
	OR [95%CI]	p	ORa (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	ORa (95%CI)	p
School status		0,045		0,081		0,007		0,219
Public	Ref		Ref		Ref		Ref	
Private	0.8 [0.6–1.0]		0.7 [0.4–1.1]		1.3 [1.1–1.5]		0.8 [0.6–1.1]	
School area		0,011		0,01		0,082		0,508
Rural	Ref		Ref		Ref		Ref	
Urban	1.7 [1.1–2.6]		1.9 [1.2–3.1]		1.5 [0.9–2.5]		1.2 [0.7–1.9]	
Physician's recommendation		<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴
No	Ref		Ref		Ref		Ref	
Yes	3.0 [1.7–5.0]		2.8 [1.7–4.7]		2.7 [1.9–3.7]		3.0 [1.8–4.9]	
Mother socioeconomic status		0,071		0,143		0,028		0,019
Under-privileged	Ref		Ref		Ref		Ref	
Medium	0.8 [0.3–1.9]		0.8 [0.3–2.1]		1.5 [1.1–2.0]		1.5 [1.1–2.1]	
Privileged	0.5 [0.2–1.0]		0.5 [0.2–1.2]		1.8 [1.1–2.8]		1.6 [1.1–2.4]	
Father socioeconomic status		0,821				<10 ⁻³		<10 ⁻³
Under-privileged	Ref				Ref		Ref	
Medium	0.9 [0.5–1.5]				1.4 [0.8–2.2]		1.5 [0.8–2.9]	
Privileged	1.0 [0.5–1.8]				1.7 [1.3–2.2]		1.8 [1.2–2.5]	
Composition of the family		0,468				<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴
2 parents	Ref				Ref		Ref	
Single-parent	0.8 [0.5–1.2]				1.2 [0.9–1.6]		1.2 [0.8–1.8]	
Blended family	0.8 [0.4–1.7]				1.2 [1.0–1.5]		1.2 [0.8–1.7]	
Other ^b	-				0.6 [0.4–1.0]		0.4 [0.2–0.9]	
Tobacco use		0,492				<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴
No	Ref				Ref		Ref	
Yes	1.3 [0.6–2.8]				1.7 [1.5–1.9]		1.5 [1.3–1.7]	
Talk about sexuality with parents		0,718				0,374		
No	Ref				Ref			
Yes	1.2 [0.6–2.1]				0.9 [0.7–1.1]			

OR: Odds Ratio.

ORa: Odds Ratio adjusted for all variables included in the multivariate model.

CI: Confidence interval.

^a Adjusted for school status and school area.

^b Girls living alone or with a boyfriend, in a care home or in a foster family. Only 2 girls aged 14-year old presented this modality and were excluded of the analysis.

girls aged 15 and above who attended private school, those who belonged to families with higher incomes, and those who lived with a single parent or who smoked were half as likely as the others to complete the vaccination protocol (Table 4).

3.4. Behavior and knowledge about sexually transmitted diseases

More than a quarter (27.2%) of the girls were sexually active. About three quarters of these (76.7%) had used a contraceptive. The huge majority (89.5%) had already heard about papillomavirus or the HPV vaccine. The main source of information was the mother (80%), just ahead of the GP (78%), followed by the media (59.3%), mainly television (55.5%). For a quarter of them, the information came from a teacher (26.2%) or the school nurse (25.8%). More than half of the girls (51.9%) had already heard about the Pap smear, but only 12% were able to define it correctly. Girls who had initiated vaccination were more likely to have heard about the Pap smear (63% vs. 46.2% $p < 0.0001$), but whatever the initiation status, only a third of girls were able to give the right definition (37.3% in girls who had initiated vaccination vs. 37.2% in others, $p = 0.98$). Only a third correctly answered all 5 questions about HPV and sexual habits, while 36.5% gave four right answers, 21% three right answers and 9.5% two right answers or less (Fig. 2).

4. Comments

Among Côte d'Or girls who participated in our study, more than half (54.6%) declared they had initiated vaccination and 39.2% declared they had completed it, with higher rates in girls aged 15 and above. The results in our population are comparable to those

observed in international studies [21,22]. In a recent study in Canada, where vaccination is advocated as soon as girls are 9, Smith et al. found that 57% of 8th grade students aged 13 or more had received at least one shot, while 35% of them had received all three shots [22]. On the basis of a national US sample of 501 mothers of 14–17-year old girls, Kester reported HPV vaccination initiation rates of 51.1% with 38.3% complete schemes [21]. In France, Fagot et al., using data of the National Health Insurance Information System, reported that 20.5% of girls aged 14 in 2009 had been reimbursed for one dose of HPV vaccine and 5.4% for three doses. In the catch-up vaccination group, the maximum uptake was observed for girls aged 15 years in 2007 with 52.5% and 35.6% for one and three doses, respectively [18]. The French institute that monitors health (InVS) also published data based on vaccine reimbursement between July 2007 and July 2009. The data showed that 30.3% to 42.8% of females aged 14 to 18 had received at least one dose of vaccine, depending on the year of birth [19]. In the same way, in 2009, the Thales representative sample of French GPs, estimated one-dose coverage of 32%, 48%, 59% and 66% in 14, 15, 16 and 17-year-old girls, respectively.

Our results for vaccine initiation rates were slightly higher, which could be partly explained by the fact that our survey took place 2 years later when HPV vaccination was more widely advertised. Another explanation involves the declarative nature of our data with possible over-reporting from the girls, but this bias may be limited. In fact, a French study published in 2010 found a high level of agreement between declarative HPV vaccination coverage and health records [15]. Girls who confused HPV vaccine with other vaccinations may have misreported HPV vaccination. This potential bias was probably limited as the names of the two

Table 4
Factors associated with anti-HPV vaccination completion (3 doses) in girls aged 15 and above, attending school in Côte d'Or, France.

	Univariate analysis		Multivariate analysis ^d	
	OR (95%CI)	p	ORa (95%CI)	p
School status		0.003		<10 ⁻³
Public	Ref		Ref	
Private	0.6 [0.5–0.9]		0.5 [0.4–0.8]	
School area		0.238		0.082
Rural	Ref		Ref	
Urban	1.4 [0.8–2.4]		1.9 [0.9–4.1]	
Physician's recommendation		0.151		0.081
No	Ref		Ref	
Yes	0.6 [0.3–1.2]		0.5 [0.3–1.1]	
Father socioeconomic status		0.002		<10 ⁻⁴
Under-privileged	Ref		Ref	
Medium	0.9 [0.6–1.4]		0.8 [0.4–1.4]	
Privileged	0.6 [0.4–1.0]		0.4 [0.2–0.8]	
Composition of the family		<10 ⁻³		<10 ⁻⁴
2 parents	Ref		Ref	
Single-parent	0.5 [0.3–0.8]		0.4 [0.3–0.5]	
Blended family	1.2 [0.6–2.4]		1.4 [0.5–3.9]	
Other ^b	1.0 [0.4–2.7]		2.4 [0.5–11.1]	
Tobacco use		<10 ⁻⁴		0.003
No	Ref		Ref	
Yes	0.4 [0.3–0.6]		0.5 [0.3–0.8]	
Mother socioeconomic status		0.811		
Under-privileged	Ref			
Medium	1.3 [0.5–3.1]			
Privileged	1.1 [0.7–1.8]			
Talk about sexuality with parents		0.286		
No	Ref			
Yes	1.2 [0.8–1.9]			

OR: Odds Ratio.

ORa: Odds Ratio adjusted for all variables included in the multivariate model.

CI: Confidence interval.

^a Adjusted for school status and school area.

^b Girls living alone or with a boyfriend, in a care home or in a foster family.

vaccines and the vaccination schemes were defined before the questionnaire was completed, and because HPV vaccination differs from other usual vaccinations. Indeed, it has a sexual connotation, is administered at a specific age when no other vaccinations are given and has a particular protocol (3 doses in 6 months). Besides, a single investigator visited the selected schools to ensure standardization of the information given and the data collected.

Even if our findings over-estimate vaccination rates, this phenomenon may be partly compensated by the fact that the survey took place over a period of 8 months. Indeed this could lead to a slight under-estimation of vaccination rates mainly for the girls who were investigated at the beginning of the study. Nonetheless, our results show that vaccination coverage in Côte d'Or remains low

and insufficient to have a significant impact on the incidence of cervical cancer [12–14,23,24]. In addition, vaccination rates might become lower in the future, as this study took place just before a controversy involving two girls who claimed to have suffered from severe side-effects of the vaccine [25].

The representativeness of our sample was ensured by the sampling design with randomization and weighting and by the good participation rate of schools (78.4%) and girls within the schools (87.9%). The study was well accepted and most of the girls who did not participate were absent on the day of the survey. We can assume, however, that these girls probably did not differ from the others, given that the overwhelming majority of non-attendance was attributed to common winter illnesses. Other studies conducted in schools included only public schools [15,17]. Our work has the advantage of considering private schools as well, although no data were available for rural private schools. Côte d'Or, however, has only one private rural school, which accounts for 1.4% of all school girls. The omission of this school therefore does not cast doubt on the validity and the representativeness of our study.

Our study further stressed the central position of GPs in both vaccine acceptance and information. In each group, one of the strongest correlates of HPV vaccine initiation was a recommendation by a GP, and most of the girls had been vaccinated by their GP. Moreover, information about the vaccine was given mainly by physicians. A major role of the GP in vaccine acceptance has also been found in several countries [15,21,26,27]. Girls were well informed about the existence of the vaccine but they seemed to have little information about HPV. Besides, the media played an important role in the diffusion of knowledge about HPV vaccination. All this underlines the need for the development of effective school health programs, especially in rural areas where there are relatively few healthcare providers and healthcare establishments

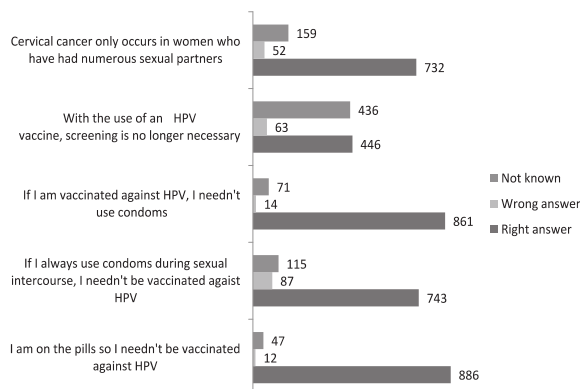


Fig. 2. Knowledge about papillomavirus and sexuality among girls 14-year old and above attending school in Côte d'Or, France.

are often far away. In countries where they are set up, such school programs have been shown to be effective and consistently achieve the highest coverage [28].

Finally, girls aged 15 and above whose parents had a privileged socioeconomic status were more likely to initiate vaccination, but were less likely to complete vaccination when their father was socio-economically privileged. These disparities suggest that the barriers to protocol initiation and to protocol completion are different, as already reported by Dempsey and Patel [24]. What is sure is that there are parental concerns about the acceptability of HPV vaccinations. In France, the advocated vaccination age is quite late, when no other vaccinations are given, and certain French parents fear that the vaccination may appear to encourage their daughters to engage in sexual activity. Hence, we postulate that shifting HPV vaccination to a younger age would improve vaccine coverage as it would separate vaccination from the sexual debut and make HPV vaccination seem like any other childhood vaccination.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Acknowledgements

Dijon CHU for financial support; Dr Boivin (Local Education Authority- Rectorat) for authorization; the head teachers and school nurses of the different schools for their warm welcome and participation in the study; Philip Bastable for correcting the manuscript.

References

- [1] Ribassin-Majed L, Lounes R, Clemençon S. Efficacy of vaccination against HPV infections to prevent cervical cancer in France: present assessment and pathways to improve vaccination policies. *PLoS One* 2012;7:e32251.
- [2] Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96–8.
- [3] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.
- [4] Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1–5.
- [5] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
- [6] Institut National du Cancer. Inca, les données-cancer du col de l'utérus; 2012. www.e-cancer.fr. [accessed 14.12.2012].
- [7] Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine* 2007;25:3007–13.
- [8] Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325–39.
- [9] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459–66.
- [10] Ministère de la santé et des solidarités. Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (French); 9 March 2007; 2007. http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf. [accessed 11.06.2013].
- [11] Ministère de la santé et des solidarités. Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (French); 9 March 2007; 2007. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf. [accessed 11.06.2013].
- [12] Bergeron C, Largeton N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:10–9.
- [13] Demarteau N, Breuer T, Standaert B. Selecting a mix of prevention strategies against cervical cancer for maximum efficiency with an optimization program. *Pharmacoeconomics* 2012;30:337–53.
- [14] Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl, et al. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal, Mars 2007 (French); 2012. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/modelisation_hpv/index.html [accessed 14.12.2012].
- [15] Lerrais I, Durant ML, Gardelle F. Assessment of students' knowledge, opinions and behaviours about Human Papilloma Virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009 (French). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010;11:97–100. <http://www.lecrips.net/GED/77199.pdf> [accessed 14.12.2012].
- [16] Rouzier R, Giordanela JP. Coverage and compliance of Human Papilloma Virus vaccines in Paris: demonstration of low compliance with non-school-based approaches. *J Adolesc Health* 2010;47:237–41.
- [17] Sabiani L, Bremond A, Mortier I, Lecuyer M, Boubli L, Carcopino X. HPV prophylactic vaccine coverage in France: results of a survey among high school and university students in Marseille's area. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;41:136–44.
- [18] Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610–6.
- [19] Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France 2004–2009 (French), Aout 2010; 2012. http://www.invs-sante.fr/publications/2010/couverture_vaccinale_egb/rapport_couverture_vaccinale_EGB.pdf [accessed 14.12.2012].
- [20] Pascale Lix, Institut national de la statistique et des études économiques. La Côte-d'Or en bref (French), Janvier 2012; 2012. http://www.insee.fr/fr/insee_regions/bourgogne/themes/hors_serie/HS21_2011.pdf (accessed 14.12.2012).
- [21] Kester LM, Zimet GD, Fortenberry JD, Kahn JA, Shew ML. A national study of HPV vaccination of adolescent girls: rates, predictors, and reasons for non-vaccination. *Matern Child Health J* 2013;79:879–85.
- [22] Smith LM, Brassard P, Kwong JC, Deeks SL, Ellis AK, Levesque LE. Factors associated with initiation and completion of the quadrivalent human papillomavirus vaccine series in an Ontario cohort of grade 8 girls. *BMC Public Health* 2011;11:645.
- [23] Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 2010;16:217–30.
- [24] Dempsey AF, Patel DA. HPV vaccine acceptance, utilization and expected impacts in the U.S.: Where are we now? *Hum Vaccin* 2010;6:715–20.
- [25] Le quotidien du médecin. L'AFSSAPS réagit sur la sécurité du vaccin HPV (French), 12-7-2011; 2012. <http://www.lequotidiendumedecin.fr/information/l-afssaps-reagit-sur-la-securite-du-vaccin-hpv>; [accessed 14.12.2012].
- [26] Juntasopeepun P, Suwan N, Phianmongkhon Y, Srisomboon J. Factors influencing acceptance of human papillomavirus vaccine among young female college students in Thailand. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:247–50.
- [27] Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, Ma L, Good MB, Vichnin MD. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19–26: importance of a physician's recommendation. *Vaccine* 2011;29:890–5.

3.2. Article 3

3.2.1. Présentation de l'étude, résultats et discussion

Après avoir identifié les facteurs associés à la vaccination anti-HPV, nous nous sommes intéressés à la prévention secondaire du cancer du col de l'utérus. L'objectif de ce 3^{ème} article était d'identifier les facteurs associés à la participation au dépistage des cancers du col de l'utérus et colorectal au sein d'une population de femmes sensibilisées au dépistage. Les déterminants de la participation au dépistage de manière générale sont bien connus. En ciblant une population de femmes participant déjà au dépistage organisé du cancer du sein, nous avons souhaité explorer des déterminants moins classiques qui pourraient être des leviers d'action afin d'augmenter les taux de recours aux deux autres dépistages.

Un auto-questionnaire a été envoyé par voie postale à 2900 femmes résidants en Côte-d'Or et âgées de 50 à 65 ans, tranche d'âge commune aux 3 dépistages. Les participantes ont été tirées au sort à partir de la base de données de l'ADECA 21-58 (Association pour le dépistage des cancers), structure de gestion en charge de l'organisation du dépistage organisé du cancer du sein en Côte-d'Or et dans la Nièvre. Les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein et nécessitant donc un suivi particulier ne sont pas incluses de cette base. L'originalité de cette étude était de pouvoir identifier des profils de participation notamment aux dépistages des cancers féminins ou aux dépistages organisés. A l'inverse du dépistage du cancer cervical qui relève d'une initiative individuelle, en France, le dépistage du cancer colorectal fonctionne, comme celui du sein, sur mode organisé avec une gestion par la même association de dépistage. Il est recommandé tous les 2 ans chez les femmes et les hommes de 50 à 74 ans. Par ailleurs, la nature des examens et les modes d'accès différent, le FCU étant réalisé par un professionnel de santé, le plus souvent un gynécologue tandis que la de recherche de sang occulte dans les selles est réalisé par l'individu lui-même après remise par son médecin traitant (95).

Au total, 1 856 femmes ont participé à l'étude, soit un taux de participation de 66,3%. L'âge moyen des participantes était de 58.8 ans (ET=3,8).

La moitié de notre population (n=917) présentait des antécédents familiaux de cancers, dont (32,9 % de cancer du sein, 17,8% de cancer colorectal et 11,4 % de

cancer cervical. Les femmes de notre étude présentaient un mode de vie plutôt sain avec une prévalence du tabagisme faible (moins de 15% des femmes), une consommation d'alcool modérée (une fois par semaine ou moins pour 85%), une consommation de fruits et des légumes pluri-quotidienne pour plus de la moitié d'entre elles et 80 % pratiquant une activité physique au moins une fois par semaine.

Plus que $\frac{3}{4}$ des répondeurs (78,3 %) était à jour pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et plus que la moitié (56,6%) pour le dépistage du cancer colorectal. Seulement 3,1 % des femmes n'avaient jamais réalisé de test de frottis et 19,1 % de test hemocult. Au total, 795 femmes (46,2%) étaient à jour pour les 3 dépistages tandis que 192 (11,2 %) l'étaient uniquement pour les mammographies. Les taux les plus élevés de participation aux 3 dépistages étaient observés chez les femmes qui avaient consulté un gynécologue au cours des 12 derniers mois (55,7%), suivis par les retraitées, les femmes avec un indice de masse corporel (IMC) normal (50,9 %) et les femmes âgées de 59 à 65 ans (50,3%). A l'opposé, les femmes à jour uniquement pour le dépistage du cancer du sein n'avaient pas consulté de gynécologue dans l'année (24,0 %), étaient au chômage (19,1 %) et déclaraient un niveau d'activité physique bas (moins d'une fois par semaine, 17.4 %).

En analyse multivariée, les femmes ayant consulté un gynécologue dans l'année étaient plus à même de participer à l'ensemble des 3 dépistages ou uniquement aux dépistages des cancers féminins ($p < 10^{-4}$). La même tendance était constatée pour le recours aux dépistages organisés et la consultation d'un médecin généraliste dans l'année ($p < 0,05$). Les femmes sans emploi et souffrant d'obésité étaient plus à même de ne participer qu'au dépistage du cancer du sein (OR=2,75, $p=0,004$ et OR=2,84, $p < 10^{-3}$, respectivement) ou aux dépistages des cancers organisés (OR=1,80, $p=0,06$ et OR=2,22, $p=0,004$, respectivement). De même, les femmes de plus de 59 ans participaient significativement moins au dépistage des cancers féminins (OR=0,57, $p < 10^{-3}$). Ces chiffres reflètent un moindre engagement dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. A l'inverse, les femmes appartenant à des groupes socio-professionnels plus favorisés avaient tendance à participer plus fréquemment aux dépistages des cancers féminins seuls plutôt qu'aux 3 dépistages (OR=1,65, $p=0,009$), traduisant une implication moindre dans le dépistage organisé du cancer colorectal. Les femmes ayant un niveau d'activité physique bas (OR=1,88, $p < 10^{-3}$), et les fumeuses (OR=1,77, $p=0,027$) avaient plus tendance à ne recourir à aucun dépistage additionnel.

Les taux de participation aux dépistages des cancers du col de l'utérus et colorectal dans cette population de femmes sensibilisées restent perfectibles même s'ils sont supérieurs aux taux nationaux (96,97). Nos résultats confirment le rôle clé d'un suivi régulier par un gynécologue dans la participation au dépistage du cancer cervical. Les inégalités en termes d'âge et de GSP dans la participation à ce dépistage sont en accord avec les données de la littérature (4,79–85). La tendance des femmes sans emploi à participer davantage aux dépistages organisés est en faveur d'une généralisation d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus qui permettrait de réduire en partie ces inégalités d'accès. Une étude qualitative est prévue afin de mieux cerner les déterminants différentiels de la participation aux dépistages des cancers cervical et colorectal parmi les femmes de cette étude.

3.2.2. Article soumis à European Journal of Epidemiology

Does mammography attendance influence participation in cervical and colorectal cancer screening? A French prospective study.

Aurélie Bertaut¹, Julien Coudert², Leila Bengrine², Vincent Dancourt³, Christine Binquet^{4,5}, Serge Douvier⁶

1 Methodology and biostatistics unit, Centre GF Leclerc, Dijon, France

2 Medical oncology unit, Centre GF Leclerc, Dijon, France

3 ADECA 21-58, Association pour le dépistage des cancers Côte-d'Or, Nièvre, Dijon, France

4 INSERM, U1231, équipe EPICAD, F-21000 Dijon, France ; Université Bourgogne Franche-Comté, LNC UMR866, F-21000 Dijon, France

5 INSERM, CIC1432, module épidémiologie clinique, F21000 Dijon, France ; CHU de Dijon-Bourgogne, Centre d'Investigation clinique, module épidémiologie clinique/essais cliniques, F-21000 Dijon, France.

6 Department of Gynecologic and Oncologic Surgery, CHU Dijon, France

Corresponding author : Dr Aurélie BERTAUT, Methodology and biostatistics unit, Centre GF Leclerc, Dijon, France. E mail abertaut@cgfl.fr. Phone Number : 33 3 80 73 77 84

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Abstract

Background: We aimed to determine participation rates and factors associated with participation in colorectal and cervical cancer screening among a population of women participating in breast cancer screening.

Methods: From August to October 2015, a self-administered questionnaire was sent to 2 900 women aged 50-65, living in Côte-d'Or, France, and who were up to date with mammography screening. Polytomic logistic regression was used to identify correlates of participation in both cervical and colorectal cancer screenings. Participation in all 3 screenings was chosen as the reference.

Results: Study participation rate was 66.3% (n=1856). Besides being compliant with mammography, respectively 78.3% and 56.6% of respondents were up to date for cervical and colorectal cancer screenings, while 46.2% were compliant with the 3 screenings. Consultation with a gynecologist in the past year was associated with higher chance of undergoing the 3 screenings or female cancer screenings ($p < 10^{-4}$), when consultation with a GP was associated with higher chance of undergoing the 3 screenings or organized cancer screenings ($p < 0.05$). Unemployment, obesity, age > 59 and yearly flu vaccine were associated with a lower involvement in cervical cancer screening. Women from high socio-economic classes were more likely to attend only female cancer screenings ($p = 0.009$). Finally, a low level of physical activity and tobacco use were associated with higher risk of no additional screening participation ($p < 10^{-3}$ and $p = 0.027$).

Conclusion: Among women aware of breast screening, colorectal and cervical cancer screening rates could be improved. Including communication about these 2 cancer screenings in the mammography invitation could be worth to explore.

Keywords: breast cancer screening, cervical cancer screening, colorectal cancer screening, participation rates, cross-sectional study

Introduction

Cancer is the leading cause of death among women. In 2012, 48,753 new cases of breast cancer, 18,926 colorectal cancers and 3,028 cervical cancers were diagnosed among women in France. These three cancer sites account for 44.4% of cancer deaths each year, despite the existence of screening programs (1) (2) (3).

In France, women aged 50-65 years are eligible for breast and cervical cancer screening (female cancer screenings), and also for colorectal cancer screening. Both breast and colorectal cancer, as part of organized cancer screening programs, are covered by national health prevention policies. Costs of the exams are supported by social security system. The Breast cancer screening program target women in the 50–74-year age group, who receive an invitation to have a mammogram free of charge every 2 years. This policy has been implemented nationwide since 2004. Over the period 2015-2016, the participation rate in organized breast cancer screening was around 51%, to which should be added around 10% who participate on their own individual initiative (4). This mammography participation rate which has been quite stable since 2008 hides disparities between areas mainly in relation with healthcare access (5) (6) (7). In addition to geographical determinants, socio-demographical determinants of breast cancer screening participation are well known. Many studies have shown that being married (8), moderate or high use of health services, employment and socio economic level are all associated with higher screening participation rates (6) (9) (10).

Cervical cancer screening shows similar participation rates, 61% between 2010 and 2014 in France, but it is not organized at a national level (11). French guidelines recommend performing cervical cancer screening (by means of a Pap smear test) every three years after two normal Pap smears at one-year intervals. Screening is opportunistic, i.e. during a consultation for other purposes, and proposed mostly by gynecologists and some general practitioners (GPs). Conversely, colorectal cancer screening is much less widely

implemented, with only 33.8% of French women performing the Hemoccult test in 2010 (12). Colorectal cancer screening was implemented in all of France in 2009 after an experimental phase in 22 French geographical administrative areas, and is now available for men and women aged 50 to 74 years.

Younger age, good health status, participation in mammography screening and regular gynecological follow-up are known predictors of a higher cervical cancer screening participation (9) (13) (12) (14) (15). Regarding colorectal cancer screening, factors shown to be associated with increased participation include younger age, having complementary health insurance, non-smoking status, and participation in other screening programmes (16) (17) (18) (19) (20). Most studies that focused on the determinants of participation in colorectal or cervical cancer screening mixed two kinds of populations, namely women who already have a general prevention attitude and participate in breast cancer screening; and women who do not participate. Little is known about colorectal and cervical cancer screening behavior among women who already performed mammography. However, a better knowledge of these women supposed to feel concerned about their health, would allow reaching specific factors that can constitute some leverage to increase participation to either colorectal or cervical cancers screenings.

We aimed to determine participation rates and factors associated with participation in both colorectal and cervical cancer screenings among a population of women participating in breast cancer screening.

2. Methods

2.1. Population

This cross-sectional study was conducted between June and August 2015 in women aged between 50 and 65 years old, resident in Côte-d'Or and participating in breast screening.

Côte-d'Or is a French Departement located in Burgundy, with a population of 524 144 inhabitants, of whom 270 930 are women, and nearly 54 000 of those women are aged between 50 and 65. To be eligible for inclusion in the present study, the women had to meet the following criteria: 1) having been invited to participate in organized breast and colorectal cancer screenings between 1 January 2011 and 31 December 2014, and 2) having participated in breast screening.

2.2. Sampling strategy and sample size calculation

The eligible source population, comprising 21,136 women, was obtained from the local screening structure (ADECA) that sends mammographies invitation letters to every woman living in the administrative area. Overall, 2,900 women were randomly selected, from the ADECA database, to participate in the study. The study was designed assuming that 50% of women would be up-to-date for both colorectal and cervical cancer screening, with a precision of 2.5% and a response rate of 55%.

2.3. Main outcomes

2.3.1. Pap smear test

Patients were considered up to date for cervical cancer screening if they had undergone a Pap smear test within the previous 3 years.

2.3.2. Colorectal screening

Patients were considered up to date for colorectal cancer screening if they had undergone a Hemoccult test within the previous 2 years.

2.4. Study procedures

The study was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). A self-administered questionnaire was delivered by post to

each participant. A reminder letter was sent one month after the first mailing. Women were asked about their family history regarding breast, colorectal and cervical cancer, and their medical follow-up (last consultation with a GP, gynecologist or gastroenterologist, last influenza vaccination). Data about their health behaviour (consumption of fruit and vegetables, level of physical activity, consumption of alcohol and smoking status) were also recorded. Data on cervical cancer screening were self-reported, since no academic or governmental organization currently takes a census of the number of women participating in cervical cancer testing. Self-reported data on colorectal cancer screening were cross validated using the ADECA database.

2.5. Statistical analysis

Categorical variables are presented as number (percentage) and continuous variables as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were compared using the Chi square test. When appropriate, continuous variables were dichotomized using the median as a cut-off. Polytomic logistic regression was used to identify variables independently associated with adequate cervical and colorectal cancer screening participation. Participation in all 3 screenings was chosen as the reference. Correlations between eligible variables were tested. The following covariates were considered: age, marital status, BMI, social and occupational group (4 classes), family history of breast, colorectal or cervical cancer, influenza vaccination by a GP, gynecologist consultation in the past 12 months, physical activity, level of education, health insurance coverage, smoking status, consumption of fruit and vegetables, and finally alcohol consumption. All covariates with a p value less than 0.20 in univariate analyses were entered into the multivariate model. A backward selection procedure was then applied to identify the factors associated with the outcome, with a significance level of 0.15 or less. Analyses were performed on complete data. Some variables were grouped due to the low number of subjects in certain response classes. All analyses were performed using SAS

version 9.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Study sample

Among the 2 900 selected women, 1 856 agreed to participate, giving a participation rate of 66.3%. The mean age of participants was 58.8 (SD=3.8) years, range 50 to 65 years. Half the population (n=917) had a family history of cancer, including breast (n=604, 32.9%), colorectal (n=327, 17.8%) and cervical (n=211, 11.4%) cancer. The characteristics of the study population are shown in Table 1.

Our sample reported having a relatively healthy lifestyle, with half the population consuming fruit and vegetables several times per day, and 80% reporting engaging in physical activity at least once a week. More than 85% of women were non-smokers and reported that they consumed alcohol once a week or less (Table 2). Patients with a family history of colorectal cancer had better gastroenterological follow-up (16.9% declared having consulted a gastroenterologist in the previous year vs 9.3% for women without a history of colorectal cancer, $p<10^{-4}$).

3.2. Screening participation rates

The information about screening participation was available for 1749 (94.2%), 1804 (97.2%) and 1720 (92.7%) women for cervical cancer alone, colorectal cancer alone, and both cervical and colorectal cancer, respectively. Participation rates are presented in Table 3.

Considering each cancer independently, more than $\frac{3}{4}$ of the responders (n=1369, 78.3%) were up to date for cervical cancer screening and more than half (n=1021, 56.6%) for colorectal cancer screening. Only 3.1% (n=54) had never performed a Pap smear test and 19.1% (n=345) had never performed a Hemoccult test. Regarding the combination of all cancer

screenings, 795 (46.2%) were up to date for the 3 cancer types, while 192 (11.2%) were up to date for breast cancer screening only, including 21 women who had never undergone either colorectal or cervical cancer tests. Five hundred and fifty two women (32.1%) were up to date for female cancer screenings only, (i.e. breast and cervical cancers) and 181 (10.5%) for organized cancer screenings only, (i.e. breast and colorectal cancers).

The highest rates of all screening participation were observed among women who had consulted a gynecologist in the past 12 months (55.7%), followed by women with normal BMI, retired women (50.9%) and women aged between 59 and 65 (50.3%).

On the contrary, women who underwent neither cervical nor colorectal cancer screening had not consulted a gynecologist in the past year (24.0%), were mostly unemployed (19.1%) and had a low level of physical activity (less than once a week, 17.4%).

The highest rates of female cancer screenings only were observed among senior managers, the self-employed or shop-keeper (46.2%), or women aged less than 59 (40.5%), and those who had not consulted a GP in the past year (40.4%).

Participation rates for organized cancer screening only tended to be systematically lower compared to others modalities (i.e. breast and cervical cancers screening, only breast cancer screening and the 3 screenings compliance).

Regular medical follow up was associated with better screening compliance. Among women who had consulted a GP in the past year or who received the flu vaccine each year, respectively 46.8% and 50% attended the 3 screenings, and only 11.0% and 10.4% underwent mammography alone. Note that women with regular follow up by a GP were 78.1% to perform cervical cancer screening and 57.7% to performed colorectal screening. Women with regular gynecological follow up either attended all 3 screenings (55.7%) or breast and cervical cancer screening only, as stated above. Only 1.6% of them had mammography alone and

2.9% missed cervical cancer screening. On the whole, 95.5% of women who visit a gynecologist in the past year were compliant with cervical cancer screening.

3.3. Polytomic regression

Given their low association with the outcome of interest, family history of cervical cancer ($p=0.262$), gastroenterologist consultation in the past 12 months ($p=0.263$) and alcohol consumption ($p=0.248$) were not considered for multivariate analysis.

After adjustment for confounding factors and compared to women attending all 3 screenings, consultation with a gynecologist in the past year was associated with a higher chance of undergoing the 3 screenings or breast and cervical cancer screenings (lower risk of performing only breast screening ($OR=0.05$, $p<10^{-4}$) or breast and colorectal cancer screenings ($OR=0.09$, $p<10^{-4}$)). In the same time, women who had a GP consultation in the past year were more likely to perform the 3 screenings or breast and colorectal screenings (lower risk of performing only breast cancer screening ($OR=0.52$, $p=0.044$) or breast and cervical cancer screenings ($OR=0.65$, $p=0.034$)). Women who were unemployed and those who suffer from obesity were more likely to attend no additional screening besides breast cancer screening ($OR=2.75$, $p=0.004$ and $OR=2.84$, $p<10^{-3}$, respectively) or to be compliant with breast plus colorectal cancer screenings ($OR=1.80$, $p=0.061$, statistical trend and $OR=2.22$, $p=0.004$, respectively). This reflects a lower involvement in cervical cancer screening. For their part, women older than 59 and those who got a yearly flu vaccine were less likely to participate in gynecological cancer screenings only ($OR=0.57$, $p<10^{-3}$ and $OR=0.68$, $p=0.008$, respectively).

On the contrary, senior managers, self-employed, shop-keepers and women with a family history of colorectal cancer were more likely to attend only female cancer screenings, compared to all 3 screenings ($OR=1.65$, $p=0.009$ and $OR=1.48$, $p=0.013$, respectively). This reflects a lower involvement in organized colorectal cancer screening.

A low level of physical activity (less than once a week) tend to be associated with worse screening habits, i.e. only female cancer screenings participation (OR=1.33, p=0.076), only organized screenings participation (OR=1.47, p=0.105) or only breast cancer screening participation (OR=1.88, $p < 10^{-3}$), even if statistical significance is reach only for the last modality. The same trend is observed among women living alone without achieving statistical significance. Finally, tobacco use was associated with higher risk of no additional screening participation besides breast screening (OR=1.77, p=0.027). Results are compiled in table 4.

Noticed that no impact of the level of education (p=0.214), or supplementary health insurance (p=0.621) or a family history of breast cancer (p=0.409) on screening habits was observed.

3. Discussion

We observed high participation rates in cervical cancer screening (78.3%) and colon cancer screening (56.6%) in this population of women compliant with breast cancer screening. Indeed, in 2011-2012, the participation rates in France for all ages are estimated to be 34 % for colorectal cancer and 57 % for cervical cancer (13) (12) (21) (22). For cervical cancer screening, rates are even lower in the age group included in the present study, reaching about 47% among women aged 60-65 (23). These higher levels of participation among our population may reflect a better health attitude of women still participating in breast cancer screening compared to the general population. It has previously been shown that participating in any cancer screening increases the participation rate in other cancer screening types (9) (17) (6). In terms of public health policy this must be highlighted as promoting one screening may increase participation in the others.

Despite satisfying levels of participation, our population seems more aware of female cancer screenings, suggesting that women feel less concerned by colorectal cancer (20) or that they have a better gynecological follow-up. The types of screening tests are also quite different, which can explain the different participation levels. Mammography is non-invasive and based

on radiologic exam performed by a health care provider. On the contrary, the hemocult test is proposed by the GP, but remains a self-administered test. Moreover, many people may feel reluctant to perform the test, which involves fecal manipulation (20) (24). The new faecal immunochemical test, requiring only one stool sample versus six for the previous test, might be more convenient to use, yielding better screening participation (25)(26). Qualitative studies may be useful to explore these results in greater depth the impact of the nature of the exam as well as the prescribing doctor on women adherence.

Regular follow up by a gynecologist was associated with higher chance of being compliant with all screenings or only female screening. As the same regular follow up by a GP was associated with higher chance of being compliant with all screenings or only organized screenings. This confirms the key-role of these health professionals in cancer prevention (17) (27) (28). In the light of these results, we postulate that encouraging gynecologists, respectively GP, to promote colorectal cancer, respectively cervical cancer prevention may even improve screening coverage.

Not surprisingly older women were less likely to participate in cervical cancer screening as stated in many studies (29) (30) (31). Unemployed women compliant with mammography were more likely to performed no additional screening or only colorectal screening. This impact of socio-economic conditions on cervical screening participation is well known (32) (33) (31) (34) (35). Adherence to organized colorectal cancer screening may be explained as it is free of charge in France. This is a strong argument in favor of the implementation of organized cervical cancer screening as planned in 2018 by the French government (36) (37). The same trend of undergoing no additional screening or only colorectal screening is observed among obese women with less clear explanation as the determinants of obesity are complex. However, in France a significant association between overweight and socio economic level exists (38) (39). Senior managers, self-employed, shop-keepers and women with a family

history of colorectal cancer were more likely to attend female cancer screenings, compared to all 3 screenings. They are then less involved in colorectal cancer screening. A family history of colorectal cancer is often associated with a better gastroenterological follow-up, explaining lower participation in organized colorectal cancer screening, since these women likely undergo regular colonoscopy outside the context of organized colorectal cancer screening (40). The same explanation may apply to high socio occupational classes which are more prone to benefit from individual screening as suggested by their high level of Pap smear compliance (35). A low level of physical activity and tobacco use which may reflect unhealthy habits were associated with higher risk of being compliant with no additional screening, as previously highlighted (31) (41).

Our study found no association between educational level and screening compliance when several other studies did (34) (31) (32) (33) (42). This may be related to the characteristics of our population including women still compliant with breast screening.

This study presents some limitations that deserve to be underlined. One limitation is the use of self-reported data, which could be affected by biases related to the accuracy of data about screening history. This concerns only cervical cancer screening, since data from the ADECA were used to identify colorectal participation and should therefore not impact the results. Furthermore, many studies have concluded that self-reporting is fairly accurate, showing good agreement with administrative health data (43) (44). Self-reported data are also subject to "social desirability" response bias. However this might be limited as our questionnaire was anonymous.

To conclude, colorectal and cervical cancer screening participation rates among women already undergoing breast cancer screening are satisfactory, but leave margin for improvement, especially for colorectal cancer. There still is a need to increase public awareness about the pros and the cons of attending cancers screening. Encouraging

gynecologists to promote colorectal cancer screening and GP to promote cervical cancer screening should be considered with a view to increasing participation rates in cancer screening. In the current context of low medical density in France, including midwives in the prevention offer is also an area that worth exploring to broaden the target audience (45) (46).

	n	%
Age		
n	1851	
mean (STD)	58.8 (3.8)	
median (min-max)	59 (50-65)	
missing	5	
BMI		
n	1833	
mean (STD)	25.0 (4.8)	
median (min-max)	24.2 (15.1-45.8)	
missing	21	
Marital status		
Alone	461	25,0%
In couple	1382	75,0%
missing	13	
Diploma		
9th grade or less	279	15,8%
1 or 2 years after 9th degree	581	32,8%
High-School degree	353	19,9%
2-year university degree	245	13,8%
≥ 2-year university degree	312	17,6%
missing	86	
Social and occupational group		
Farmer	23	1,3%
Self-employed, shop-keeper	46	2,5%
Senior manager	184	10,0%
Junior manager	131	7,1%
Employee	556	30,3%
Manual worker	42	2,3%
Unemployed	203	11,1%
Retired	650	35,4%
missing	21	
Supplementary health insurance		
No	42	2,3%
Yes	1806	97,7%
missing	8	
Family history of breast cancer		
No	1176	64,0%
Yes	604	32,9%
Unknown	58	3,2%
missing	18	
Family history of cervical cancer		
No	1494	81,1%
Yes	211	11,4%
Unknown	138	7,5%
missing	13	

Family history of colorectal cancer

No	1342	72,9%
Yes	327	17,8%
Unknown	171	9,3%
missing	16	

Table 1 Socio demographic characteristics of the population

	n	%
Alcohol consumption		
Every days	68	3.7%
Several times a week	240	13.2%
Once a week	458	25.1%
Less often	671	36.8%
Never	387	21.2%
missing	32	
Tobacco smoking		
No	1565	85.1%
Yes	275	14.9%
missing	16	
Fruit consumption		
Several times per day	914	49.8%
Once a day	628	34.2%
At least once a week	270	14.7%
Never	22	1.2%
missing	22	
Vegetable consumption		
Several times per day	909	49.4%
Once a day	747	40.6%
At least once a week	180	9.8%
Never	4	0.2%
missing	16	
Physical activity practice		
Every days	350	19.1%
Several times a week	727	39.7%
Once a week	382	20.9%
Less often	239	13.1%
Never	132	7.2%
missing	26	
Influenza vaccine		
Each year	315	17.2%
Every second year	40	2.2%
Less often	137	7.5%
Never	1343	73.2%
missing	21	
GP consultation in the past 12 months		
No	163	8.9%
Yes	1675	91.1%
missing	18	
Gynecologist consultation in the past 12 months		
No	792	43.2%
Yes	1042	56.8%
missing	22	

Gastroenterologist consultation in the past 12 months

No	1638	88.8%
Yes	206	11.2%
missing	12	

Table 2 Health behaviours characteristics of the population

	only breast cancer screening compliance		breast and cervical cancers screening compliance		breast and colorectal cancers screening compliance		3 screenings compliance		p	Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Overall population	192	11.2	552	32.1	181	10.5	795	46.2		1720	100
Age									<10-4		
[50-59[78	9.3	340	40.5	69	8.2	352	42		839	100
[59-65]	113	12.9	212	24.1	112	12.7	443	50.3		880	100
BMI									<10-4		
< 25	78	7.9	321	32.8	82	8.4	499	50.9		980	100
[25-30[58	12.2	164	34.6	50	10.6	202	42.6		474	100
≥ 30	53	21.3	61	24.5	47	18.9	88	35.3		249	100
Marital status									0.043		
Alone	57	13.3	139	32.6	54	12.6	177	41.5		427	100
In couple	132	10.3	411	32	126	9.8	616	47.9		1285	100
Social and occupational group									<10-4		
Employee, manual worker, farmer, junior manager	62	8.8	251	35.4	72	10.2	323	45.6		708	100
Senior manager, self-employed, shop-keeper	13	6.1	99	46.2	13	6.1	89	41.6		214	100
Unemployed	36	19.1	55	29.1	25	13.2	73	38.6		189	100
Retired	76	12.8	144	24.3	71	12	302	50.9		593	100
Diploma									<10-3		
9th grade or less	33	12.8	59	22.9	46	17.8	120	46.5		258	100
1 or 2 years after 9th degree	69	12.9	171	31.9	52	9.7	244	45.5		536	100
High-School degree	33	10.1	108	32.9	30	9.1	157	47.9		328	100
2-year university degree	18	7.7	91	39.1	17	7.3	107	45.9		233	100
≥ 2-year university degree	21	7.1	106	35.7	29	9.8	141	47.4		297	100
Family history of breast cancer									0.079		
No	122	11.1	341	31	113	10.3	524	47.6		1100	100
Yes	61	11	193	34.8	55	9.9	246	44.3		555	100
Unknown	9	16.7	16	29.6	11	20.4	18	33.3		54	100
Family history of cervical cancer									0.262		
No	148	10.6	455	32.7	145	10.4	645	46.3		1393	100
Yes	22	11.3	62	31.8	19	9.7	92	47.2		195	100

GP consultation in the past 12 months									0.063		
No	20	13.2	61	40.4	12	8	58	38.4		151	100
Yes	171	11	488	31.3	169	10.9	728	46.8		1556	100
Gynecologist consultation in the past 12 months									<10-4		
No	175	24	159	21.8	152	20.9	242	33.3		728	100
Yes	16	1.6	388	39.8	28	2.9	544	55.7		976	100
Gastroenterologist consultation in the past 12 months									0.263		
No	174	11.3	494	32.2	168	10.9	700	45.6		1536	100
Yes	17	9.5	56	31.3	13	7.3	93	51.9		179	100
Supplementary health insurance									0.041		
No	6	15.4	11	28.2	9	23.1	13	33.3		39	100
Yes	39	11	539	32.1	172	10.3	782	46.6		1532	100
Physical activity practice									<10-4		
Less often or never	59	17.4	112	32.9	47	13.8	122	35.9		340	100
Once a week or more	131	9.6	436	32.1	133	9.8	660	48.5		1360	100
Tobacco smoking									0.002		
No	149	10.3	456	31.5	150	10.3	694	47.9		1449	100
Yes	42	16.1	94	36.2	30	11.5	94	36.2		260	100
Alcohol									0.248		
Less often or never	121	12.3	318	32.2	110	11.1	438	44.4		987	100
Once a week or more	69	9.8	228	32.2	70	9.9	340	48.1		707	100
Fruit and vegetable consumption									0.003		
At least once per week	17	21	29	35.8	8	9.9	27	33.3		81	100
Once a day	67	13	175	34	57	11.1	216	41.9		515	100
Several times a day	104	9.4	344	31.1	114	10.3	544	49.2		1106	100

Table 3

Screening participation rates among women still up to date for organized breast screening

BMI: Body Mass Index

		only breast screening compliance			breast and cervical cancers screening compliance				breast and CR cancers screening compliance				
		OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p			
Age	[59-65] vs [50-59[1.10	0.61	1.62	0.995	0.57	0.42	0.78	<10-3	1.13	0.71	1.82	0.601
BMI	[25-30[vs < 25	1.54	0.98	2.40	0.67	1.28	0.97	1.681	0.263	1.20	0.77	1.87	0.316
	≥ 30 vs < 25	2.84	1.67	4.77	<10-3	1.17	0.79	1.729	0.872	2.22	1.34	3.70	0.004
Marital status	Alone vs in couple	1.49	0.97	2.29	0.07	1.25	0.95	1.651	0.114	1.49	0.98	2.26	0.062
Social and occupational group	Senior manager, self-employed, shop-keeper vs ref	1.06	0.52	2.18	0.216	1.65	1.16	2.344	0.009	0.92	0.46	1.84	0.336
	Unemployed vs ref	2.75	1.52	5.00	0.004	1.11	0.72	1.705	0.758	1.80	0.98	3.31	0.061
	Retired vs ref	1.60	0.94	2.73	0.657	1.00	0.71	1.422	0.257	1.17	0.700	1.95	0.955
Family history of colorectal cancer	Yes vs no	1.12	0.66	1.89	0.717	1.48	1.10	2.007	0.013	0.92	0.54	1.59	0.380
	Unknown vs no	1.54	0.81	2.93	0.261	0.91	0.59	1.414	0.203	1.44	0.77	2.66	0.218
Influenza vaccine	Each year or less often vs never	0.75	0.48	1.17	0.204	0.69	0.53	0.910	0.008	1.19	0.79	1.78	0.400
GP consultation in the past 12 months	Yes vs no	0.52	0.28	0.98	0.044	0.65	0.44	0.967	0.034	1.02	0.50	2.09	0.962
Gynecologist consultation in the past 12 months	Yes vs no	0.05	0.03	0.09	<10-4	1.16	0.89	1.497	0.275	0.09	0.05	0.14	<10-4
Physical activity practice	Less often or never vs once a week or more	1.88	1.20	2.95	<10-3	1.33	0.97	1.818	0.076	1.47	0.92	2.33	0.105
Tobacco smoking	Yes vs no	1.77	1.07	2.95	0.027	1.33	0.94	1.87	0.103	1.37	0.82	2.30	0.234

Table 4 Multivariate polytomic regression, OR: odds ratio, CR : colorectal, ref=employee, manual worker, farmer, junior manager

Bibliography

1. Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 6 p. Available: <http://www.invs.sante.fr>
2. Hill C. [Cancer prevention and screening]. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2013;100(6):547-54.
3. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France - Institut National Du Cancer [Internet]. [accessed 15 oct 2017]. Available: <http://www.e-cancer.fr>
4. InVS. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2015-2016 [Internet]. [accessed 10 oct 2017]. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
5. Dialla PO, Arveux P, Ouedraogo S, Pornet C, Bertaut A, Roignot P, et al. Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Eur J Public Health*. déc 2015;25(6):966-72.
6. Duport N, Ancelle-Park R, Boussac-Zarebska M, Uhry Z, Bloch J. Are breast cancer screening practices associated with sociodemographic status and healthcare access? Analysis of a French cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. juin 2008;17(3):218-24.
7. Padoan M, Ferrante D, Pretti G, Magnani C. Study of socio-economic characteristics, diagnosis and outcome of women participating or not participating in mammogram screening. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. déc 2014;26(6):518-26.
8. Hanske J, Meyer CP, Sammon JD, Choueiri TK, Menon M, Lipsitz SR, et al. The influence of marital status on the use of breast, cervical, and colorectal cancer screening. *Prev Med*. août 2016;89:140-5.
9. Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. [Which factors influence screening practices for female cancer in France?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2008;56(5):303-13.
10. Edgar L, Glackin M, Hughes C, Rogers KMA. Factors influencing participation in breast cancer screening. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 12 sept 2013;22(17):1021-6.
11. Participation au dépistage du col de l'utérus [Internet]. [accessed 10 oct 2017]. Available: <http://lesdonnees.e-cancer.fr>

12. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016 / Indicateurs d'évaluation / Evaluation du programme de dépistage du cancer colorectal / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [accessed 15 oct 2017]. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr/>
13. Bernard E, Saint-Lary O, Haboubi L, Le Breton J. [Cervical cancer screening: women's knowledge and participation]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.* juin 2013;25(3):255-62.
14. Jezewski-Serra D, Salines E. Évaluation épidémiologique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [accessed 9 oct 2017]. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
15. Olesen SC, Butterworth P, Jacomb P, Tait RJ. Personal factors influence use of cervical cancer screening services: epidemiological survey and linked administrative data address the limitations of previous research. *BMC Health Serv Res.* 14 févr 2012;12:34.
16. Schoofs J, Krijger K, Vandevoorde J, Rossem IV, Devroey D. Health-related factors associated with the participation in cervical cancer screening. *J Res Health Sci.* 2015;15(1):11-6.
17. El-Haddad B, Dong F, Kallail KJ, Hines RB, Ablah E. Association of marital status and colorectal cancer screening participation in the USA. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mai 2015;17(5):O108-114.
18. Fon Sing M, Leuraud K, Duport N. Characteristics of French people using organised colorectal cancer screening. Analysis of the 2010 French Health, Healthcare and Insurance Survey. *Prev Med.* juill 2013;57(1):65-8.
19. Poncet F, Delafosse P, Seigneurin A, Exbrayat C, Colonna M. Determinants of participation in organized colorectal cancer screening in Isère (France). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2013;37(2):193-9.
20. Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health.* avr 2010;64(4):318-24.

21. Lo SH, Waller J, Wardle J, von Wagner C. Comparing barriers to colorectal cancer screening with barriers to breast and cervical screening: a population-based survey of screening-age women in Great Britain. *J Med Screen.* juin 2013;20(2):73-9.
22. Duport N. INVS | Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – Etat des connaissances – Actualisation 2008 [Internet]. [accessed 9 oct 2017]. Available: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/index.html
23. Piette C, Durand G, Bretagne J-F, Faivre J. Additional mailing phase for FIT after a medical offer phase: The best way to improve compliance with colorectal cancer screening in France. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* mars 2017;49(3):308-11.
24. Dépistage du cancer du col de l'utérus - Taux de réalisation d'au moins un frottis cervico-utérin sur la période 2010-2013 selon la classe d'âge [Internet]. [accessed 10 oct 2017]. Available: <http://lesdonnees.e-cancer.fr>
25. Aubin-Auger I, Mercier A, Lebeau J-P, Baumann L, Peremans L, Van Royen P. Obstacles to colorectal screening in general practice: a qualitative study of GPs and patients. *Fam Pract.* déc 2011;28(6):670-6.
26. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen.* 2005;12(2):83-8.
27. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut.* août 2015;64(8):1327-37.
28. Munro A, Pavicic H, Leung Y, Westoby V, Steel N, Semmens J, et al. The role of general practitioners in the continued success of the National Cervical Screening Program. *Aust Fam Physician.* mai 2014;43(5):293-6.
29. Pornet C, Denis B, Perrin P, Gendre I, Launoy G. Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening program. *Br J Cancer.* 25 nov 2014;111(11):2152-5.

30. Nelson W, Moser RP, Gaffey A, Waldron W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for U.S. women aged 25-64: data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health* 2002. nov 2009;18(11):1759-68.
31. Park MJ, Park E-C, Choi KS, Jun JK, Lee H-Y. Sociodemographic gradients in breast and cervical cancer screening in Korea: the Korean National Cancer Screening Survey (KNCSS) 2005-2009. *BMC Cancer*. 17 juin 2011;11:257.
32. Martín-López R, Hernández-Barrera V, de Andres AL, Carrasco-Garrido P, de Miguel AG, Jimenez-Garcia R. Trend in cervical cancer screening in Spain (2003-2009) and predictors of adherence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. janv 2012;21(1):82-8.
33. Grillo F, Vallée J, Chauvin P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a regular consulting in primary care for gynaecological health, in Paris, France. *Prev Med*. avr 2012;54(3-4):259-65.
34. Chen H-Y, Kessler CL, Mori N, Chauhan SP. Cervical cancer screening in the United States, 1993-2010: characteristics of women who are never screened. *J Womens Health* 2002. nov 2012;21(11):1132-8.
35. Martín-López R, Hernández-Barrera V, De Andres AL, Garrido PC, De Miguel AG, García RJ. Breast and cervical cancer screening in Spain and predictors of adherence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2010;19(3):239-45.
36. Damiani G, Federico B, Basso D, Ronconi A, Bianchi CBNA, Anzellotti GM, et al. Socioeconomic disparities in the uptake of breast and cervical cancer screening in Italy: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 3 févr 2012;12:99.
37. Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;(13-14-15):228-34 [Internet]. Available: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_3.html
38. Duport N & Viguier J. Éditorial. Des études essentielles pour la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;(13-14-15):218-9. [Internet]. [accessed 14 sept 2017]. Available: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_0.html

39. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent - Insee Première - 1123 [Internet]. [accessed 11 oct 2017]. Available: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280848>
40. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 - L'état de santé de la population - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [accessed 11 oct 2017]. Available: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr>
41. Haute Autorité de Santé - Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Internet]. [accessed 11 oct 2017]. Available: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve
42. Guiriguet C, Pera G, Castells A, Toran P, Grau J, Rivero I, et al. Impact of comorbid conditions on participation in an organised colorectal cancer screening programme: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 7 août 2017;17(1):524.
43. Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang J-F, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control CCC*. juin 2005;16(5):501-13.
44. Gentry-Maharaj A, Fourkala E-O, Burnell M, Ryan A, Apostolidou S, Habib M, et al. Concordance of National Cancer Registration with self-reported breast, bowel and lung cancer in England and Wales: a prospective cohort study within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Br J Cancer*. 26 nov 2013;109(11):2875-9.
45. Zeig-Owens R, Kablanian A, Webber MP, Liu Y, Mayerson E, Schwartz T, et al. Agreement Between Self-Reported and Confirmed Cancer Diagnoses in New York City Firefighters and EMS Workers, 2001-2011. *Public Health Rep Wash DC* 1974. févr 2016;131(1):153-9.
46. Poiré E. Les nouvelles compétences en matière de suivi gynécologique de prévention et de contraception comme témoin de l'évolution de la profession de sage-femme. 28 avr 2014;68.
47. La profession de sage-femme : constat démographique et projections d'effectifs - Études et résultats - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [accessed 10 oct 2017]. Available: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr>

4. Discussion générale de la thèse

Chaque année 1 000 femmes décèdent d'un cancer du col de l'utérus alors que ce cancer est le seul à ce jour pour lequel des outils de prévention primaire et secondaire existent et ont fait preuve de leur efficacité.

4.1. La vaccination anti-HPV

4.1.1. Recommandations et couverture vaccinale en Europe et dans le monde

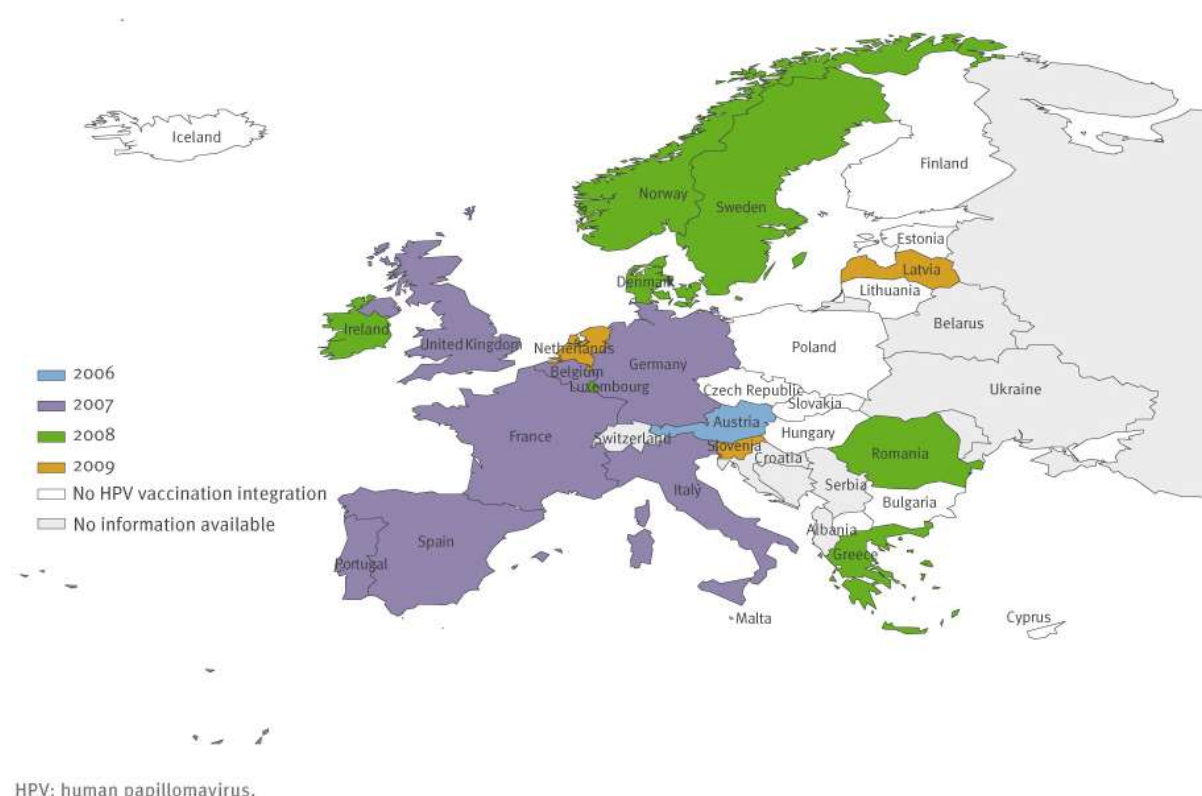


Figure 3 - La vaccination anti-HPV en Europe, image issues de l'enquête VENICE2 (2010)

(64)

En 2010, 18 pays européens avaient inscrit la vaccination anti-HPV dans leur calendrier vaccinal et 9 introduit des programmes en faveur d'une vaccination de rattrapage (64). Les âges cibles, les modes et de délivrance des vaccins différaient d'un pays à l'autre. Parmi les pays pour lesquels des données étaient disponibles, les couvertures vaccinales étaient également très variables : environ 80% au Royaume-Uni et au Portugal ; entre 50 et 60% en Italie et au Danemark et moins de 30% en France, au Luxembourg et en Norvège. Ces données issues de l'étude VENICE2 (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) sont détaillées dans le tableau 5.

Pays	Année d'introduction de la vaccination	Groupe d'âge cible	Couverture vaccinale 3 doses	Programme de vaccination de rattrapage	Groupe d'âge cible de la vaccination de rattrapage
Autriche	2006	9-15 ans *	-	Non	
Allemagne	2007	12-17 ans	-	Non	13-18 ans
Belgique	2007	10-13 ans	-	Oui	13-18 ans
Danemark	2009	12 ans	58 (2010)	Oui	15-17 ans
Espagne	2008	11-14 ans	-	Non	
France	2007	14 ans	24 (2008)	Oui	15-23 ans
Grèce	2008	12-18 ans	-	Non	
Irlande	2010	12-13ans	-	Non	
Italie	2007	11 ans	56 (2009)	Oui	15-17 ans
Létonie	2010	12 ans	-	Non	
Luxembourg	2008	12 ans	17 (2009)	Oui	13-18 ans
Norvège	2009	12 ans	30 (2010)	Non	
Pays Bas	2010	12 ans	-	Oui	13-16 ans
Portugal	2008	13 ans	81 (2009)	Oui	17 ans
Roumanie	2009	12 ans	-	Oui	12-24 ans
Royaume Uni	2008	12 ans	80 (2009)	Oui	13-17 ans
Slovénie	2009	11-12 ans	-	Non	
Suède	2010	10-12 ans	-	Oui	10-12 ans

* vaccination des filles et des garçons

Tableau 3 - Les recommandations et couverture vaccinale anti-HPV en Europe, adapté de l'étude VENICE2

(64)

En Europe, seule l'Autriche a prévu la vaccination tant des jeunes filles que des garçons.

Les Etats-Unis ont inscrit la vaccination anti-HPV dans leur calendrier vaccinal dès 2006 pour les jeunes filles de 11 à 12 ans avec un rattrapage possible de 13 à 21 ans. La vaccination des garçons de 11 à 12 ans est recommandé depuis 2011 par le comité des vaccinations américain, le ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). En 2016, 49,5% des jeunes filles de 11 à 12 ans et 37,5% des garçons étaient à jour de leur vaccination anti-HPV (98).

Au Canada, les jeunes filles de 9 à 13 ans sont vaccinées depuis 2007 avec un rattrapage de 14 à 26 ans. La vaccination est entièrement prise en charge par le gouvernement et des programmes de vaccination scolaire existent. Les taux de couvertures sont élevés avec 75% des filles de 9 à 13 ans à jour de leur vaccination en 2012. Une province canadienne recommande la vaccination des jeunes hommes de 9 à 26 ans (99).

L'Australie et la Nouvelle-Zélande disposent de programmes de vaccination scolaire depuis 2007 et 2008, respectivement pour les filles de 12 à 13 ans et de 11

à 12 ans. Les couvertures vaccinales y sont respectivement de 70 et 47% (100,101). Un programme de rattrapage existe par ailleurs en Australie pour les filles de 14 à 26 ans, et en 2013 le pays a recommandé la vaccination des garçons avec un rattrapage possible de 14 à 15 ans.

Avant le changement des recommandations vaccinales, la France avait l'un des âges de vaccination les plus élevés et l'une des moins bonnes couvertures vaccinales. Depuis 2012, l'âge de vaccination a été abaissé à 11 ans (60). La possibilité de co-administration avec un autre vaccin ainsi que l'avancement de l'âge de vaccination, déconnectant ainsi celle-ci de la vie sexuelle des jeunes filles auraient dû permettre d'augmenter le recours à la vaccination. Pourtant en raison notamment d'un climat frileux vis-à-vis de la vaccination en France, séquelle de la polémique sur la vaccination anti-Hépatite B, et d'articles à charge contre les vaccins anti-HPV parus dans la presse nationale, la couverture vaccinale reste très basse (65,102). En 2015, elle atteint péniblement les 20% chez les jeunes filles de 15 ans (cf figure 2). Depuis le premier trimestre 2014, un nouveau schéma vaccinal à 2 doses chez les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans (Gardasil®) ou 14 ans (Cervarix®) est recommandé (61,62). Il devrait permettre une meilleure compliance à la vaccination complète tout en étant efficace sur la prévention de l'infection à HPV et des lésions précancéreuses (103,104). L'amélioration du taux de couverture vaccinale par le vaccin anti-papillomavirus est une mesure du Plan cancer 3 (action 1.2) qui préconise notamment la gratuité de ce vaccin (67). Cette amélioration de la couverture vaccinale passe notamment par une meilleure compréhension des freins à la vaccination.

4.1.2. Freins à la vaccination et pistes d'amélioration de la couverture vaccinale

4.1.2.1. Freins parentaux

La plupart des programmes européens recommandent un âge de vaccination compris entre 10 et 14 ans. L'autorisation parentale est donc requise pour cette vaccination et les freins parentaux sont nombreux (91,105–111).

L'un des facteurs limitant majeur est la peur des effets indésirables (105,106,108,109,111). Cette peur est à mettre en lien avec le ressenti d'un manque d'information au sujet de la vaccination anti-HPV (105,112,113). Ceci souligne

l'importance de diffuser une information objective et adaptée sur les bénéfices attendus et les effets indésirables (108,114). Le médecin généraliste dans ce contexte reste un levier majeur d'action (109).

Le coût de la vaccination est également un facteur qui peut limiter son recours notamment dans les populations les plus défavorisées (110,111). Notre étude sur la couverture vaccinale retrouvait un taux d'initiation de la vaccination significativement plus élevé parmi les jeunes filles dont les parents appartenaient à des GSP favorisés. En France, le vaccin est pris en charge à 65% par l'assurance maladie et en l'absence de couverture complémentaire, le reste à charge est élevé et peut donc constituer un frein.

La vaccination anti-HPV a pour objectif de prévenir une infection sexuellement transmissible (IST). Certains parents, notamment dans certaines communautés religieuses ont tendance à considérer que leur enfant n'est pas à risque (91,105). Se projeter sur la future sexualité de leur enfant peut également poser problème à avec la crainte souvent évoquée par les parents d'un impact de la vaccination sur le comportement sexuel des jeunes filles. Un effet permissif ou la fausse assurance d'une protection contre les autres IST sont notamment redoutés (91,106,107,110,111). Cette crainte, partagée par certains médecins généralistes (106) a été décrite par les jeunes filles de notre étude au cours des échanges post-enquête. Plusieurs d'entre elles rapportaient n'être pas vaccinées car leurs parents, souvent la mère, craignaient « qu'elles ne couchent avec tout le monde ». Les données de la littérature infirment pourtant cette hypothèse et ne retrouvent pas de modifications des pratiques sexuelles des jeunes filles post vaccination (115–117). Ces fausses croyances font écho aux connaissances très parcellaires et souvent confuses des jeunes filles de notre étude, y compris celles qui étaient vaccinées, sur les IST et notamment l'infection à HPV. Cette tendance confirmée par d'autres études, souligne l'importance d'une communication claire en direction des parents mais également des adolescentes (114,118). Différentes stratégies de communication ont été testées dans d'autres pays sans que l'on puisse identifier clairement une stratégie efficace sur le recours à la vaccination (109,113). De telles recherches sont à mener en France avec la difficulté d'adapter la communication concernant une IST à un public de jeunes filles. A l'heure où les adolescents sont largement influencés par les médias et notamment internet, la délivrance d'une information objective et compréhensible, s'appuyant sur « l'evidence based

medecine » est primordiale (109). L'école et notamment les infirmiers scolaires, ont un rôle à jouer dans l'éducation à la santé en général, et la vaccination en particulier (94,119–121). Cela pose toutefois la question des effectifs et de la formation de ces professionnels à la communication en matière de santé à destination des jeunes.

4.1.2.2. Freins liés aux professionnels de santé

En France en 2009, près de 90% des médecins généralistes se déclaraient favorables à la vaccination anti-HPV (122). Toutefois, des freins limitant la vaccination existent également parmi ces professionnels prescripteurs (106,107,110,111). Les craintes évoquées concernent les effets secondaires, le manque de recul quant à l'efficacité de la vaccination à prévenir les cancers du col de l'utérus et le risque de changement des pratiques sexuelles avec davantage de conduites à risque chez les adolescentes vaccinées (106,107,110,111).

Dans une étude française parue en 2011, certains médecins mentionnaient également leur difficulté à aborder la thématique de la sexualité et des IST avec les adolescents et estimaient qu'un avancement de l'âge de la vaccination permettrait d'éviter cette discussion (106). Dans notre pays, les opinions des médecins généralistes quant à l'âge le plus approprié pour vacciner les jeunes filles sont partagées, avec d'un côté les partisans d'une vaccination tardive liée à une information sur la sexualité et les IST, et de l'autre les partisans d'une vaccination précoce évitant d'aborder cette question. L'avancement de l'âge de la vaccination de 11 à 14 ans, acté par un avis du HCSP en septembre 2012, offre une plus grande souplesse aux médecins, avec la possibilité de proposer la vaccination à l'âge qui leur semble le plus adapté en fonction du ressenti de l'enfant et de sa famille (60). L'adhésion des médecins généralistes à la vaccination anti-HPV est d'autant plus importante qu'elle constitue un facteur clé d'acceptation de la vaccination par les parents et adolescents (109,111). Ce phénomène est retrouvé dans notre étude où la recommandation par un généraliste était significativement associée à l'initiation de la vaccination (123).

4.1.2.3. Vers une vaccination en milieu scolaire ?

La sensibilisation de la population aux enjeux de la vaccination anti-HPV est primordiale afin d'augmenter la couverture vaccinale (114,118). A cet égard, l'école à un rôle clé d'éducation à la santé des jeunes quelque que soit leur milieu de vie. La

mise en place d'un programme de vaccination scolaire pourrait permettre d'aller encore plus loin dans la réduction des inégalités d'accès à la vaccination. Les taux de couverture vaccinale élevés obtenus au Portugal, au Royaume-Unis et en Australie, où un programme de vaccination scolaire existe, plaident en faveur de l'implémentation d'un tel programme en France (64,101). En 2014, le HCSP a émis un avis en ce sens et l'expérimentation de la mise en place d'un programme de vaccination scolaire contre le HPV est prévue à l'article 1.2 du plan cancer 2014-2019 (63,67).

4.1.2.4. Vers une vaccination des garçons ?

L'augmentation de la protection des jeunes filles vis-à-vis des maladies liées aux HPV passe par une augmentation de la couverture vaccinale. La vaccination des garçons pourrait également renforcer l'impact de la vaccination des jeunes filles, par immunité de groupe (*herd immunity*) (124). En Europe, seule l'Autriche a choisi d'inclure la vaccination des garçons dans son calendrier vaccinal (64). Les Etats-Unis, l'Australie et le Canada ont pris également le parti de vacciner les garçons afin de faire barrière au virus (125,101,99). En outre, l'infection anale par les HPV et ses manifestations cliniques (lésions pré-cancéreuses, cancers, condylomes anaux) sont plus fréquentes chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, notamment en cas de co-infection VIH (126). Ces recommandations permettront de mieux protéger ces populations qu'il est impossible de cibler dès l'adolescence.

La France n'a pas fait ce choix de préconiser la vaccination des garçons sans référence à leur orientation sexuelle. En 2016, le HCSP recommande la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans (127). Le vaccin pourra être proposé dans des Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic d'infections sexuellement transmissibles ainsi que dans les centres publics de vaccination afin de permettre un accès gratuit à la vaccination. D'un point de vue de santé publique cette décision peut paraître surprenante et difficilement applicable en pratique. En effet, la révélation de son orientation sexuelle peut être difficile à l'adolescence, faisant craindre un faible taux de vaccination dans la population cible (128,129). Par ailleurs, une telle disposition est en faveur de l'idée que la vaccination serait un acte destiné à se protéger soi-même, alors qu'elle permet également d'assurer la protection des autres (124,130).

Cet avis peut également être regretté eu égard à la protection potentielle à des jeunes hommes que pourrait procurer la vaccination en ce qui concerne d'autres

pathologies associées au HPV, tels que les cancers des voies aéro-digestives supérieures de plus en plus fréquemment retrouvés HPV positifs (131–135). Toutefois cette question reste actuellement en suspens et des incertitudes persistent quant à l'efficacité des vaccins anti-HPV pour prévenir ces pathologies (136).

4.1.3. La complémentarité de la vaccination et du dépistage

Quel que soit le mode de délivrance choisi pour la vaccination, il convient d'insister sur sa complémentarité avec le dépistage. Notre article sur la couverture vaccinale des jeunes filles en Côte-d'Or met en évidence une méconnaissance du rôle complémentaire de ces deux types de prévention. Plus de la moitié des jeunes filles étaient incapables de se positionner sur la nécessité ou non de continuer à réaliser des FCU en cas de vaccination (123). Cette méconnaissance des places respectives de la vaccination et du suivi par FCU est retrouvé dans la littérature (118). Pourtant, si la vaccination anti-HPV semble être une arme efficace dans la lutte contre les cancers du col utérin, elle ne doit pas se substituer au dépistage par frottis, ces deux modes de prévention étant complémentaires. En effet, les vaccins actuellement disponibles en France ne protègent que contre 70% des HPV responsables des cancers du col de l'utérus (15). Par ailleurs, un suivi à long terme devra confirmer leur efficacité sur l'incidence de ce cancer (137,138). Dans ce contexte le recours au dépistage du cancer du col de l'utérus reste essentiel.

4.2. Le dépistage du cancer du col de l'utérus

4.2.1. Mise en place d'un dépistage organisé

Le plan cancer 3 prévoit la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (action 1.1). L'objectif affiché est d'obtenir un taux de couverture dans la population cible de 80%. Une expérimentation a été menée en France en 2010 dans 13 départements avec une organisation calquée sur celle de l'Alsace, à savoir : incitation/relance des femmes de 25 à 65 ans non testées dans les 3 dernières années et recueil par les structures de gestion de tous les tests réalisés, que le dépistage ait été réalisé spontanément ou à la suite d'une invitation. La couverture globale du dépistage était de 62 %. Les invitations ont permis de dépister près de 231 000 femmes et les relances 48 000 femmes supplémentaires, soit une augmentation de la couverture de 12 points attribuable au dépistage organisé (139).

De plus, la qualité des prélèvements était bonne avec moins de 2% de frottis non satisfaisants. Cette évaluation montre qu'une généralisation du dépistage organisé est possible et permettrait d'accroître le nombre de femmes dépistées.

Le plan cancer 3 prévoit également un dispositif ciblant les femmes ne réalisant pas de dépistage et les populations les plus vulnérables (67). La réduction des inégalités socio-économiques dans l'accès au dépistage du col de l'utérus est un enjeu de santé publique, la mortalité en lien avec ce cancer étant fortement marquée par ces inégalités (3–5). Ces disparités sont retrouvées dans notre étude sur le dépistage. Les femmes sans emploi étaient moins susceptibles d'être à jour de leur FCU. Le même constat peut être dressé à partir de la surreprésentation des femmes vivant en zone défavorisée dans la population de notre étude sur la survie des femmes avec cancer invasif du col de l'utérus (42,5% vivaient dans les 2 quintiles les plus défavorisés, 22,9% dans le dernier quantile, quand le taux de pauvreté en Côte-d'Or se situe autour de 10%) (140). La mise en place d'un programme de dépistage organisé, et donc pris en charge par l'état français devrait permettre d'augmenter la participation chez ces femmes en situation précaire.

Dans notre dernier article, le faible taux de recours au dépistage organisé du cancer colorectal chez les femmes appartenant à des GSP favorisés, laisse à craindre qu'une organisation du dépistage du cancer cervical ne soit pas suffisante pour optimiser le recours au FCU dans cette tranche de la population. Toutefois, les examens et modes d'accès étant complètement différents, une extrapolation reste délicate. Une étude qualitative est envisagée afin de mieux comprendre les déterminants de la participation et non-participation aux dépistages des cancers cervical et colorectal dans cette population.

Pour finir, notre article, comme de nombreuses études internationales, pointe par ailleurs le rôle essentiel d'un suivi médical régulier dans la participation aux dépistages (4,79–85). En ce qui concerne le dépistage du cancer du col, aux vues de la densité médicale actuelle et des projections futures l'implication des sages-femmes dans le dépistage par FCU notamment dans des populations modestes constitue une piste intéressante (141). Depuis 2009 et la loi "hôpital, patients, santé et territoires", dite HPST, leur attribuant de nouvelles compétences, ces professionnelles de santé peuvent assurer le suivi gynécologique de prévention de toutes femmes et répondant ainsi à un véritable besoin en santé publique (142).

4.2.2. La place du test HPV dans le dépistage des cancers du col de l'utérus

L'utilisation du test HPV permet la recherche de l'ADN des HPV oncogènes. En dehors du cadre spécifique du triage des frottis avec des cellules dites ASC-US (Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance), ce test ne fait actuellement pas l'objet de recommandations en France (78,143,144). Toutefois, l'introduction du test HPV dans le dépistage, notamment en tant qu'outil permettant de sélectionner les femmes devant bénéficier de la cytologie, représente une voie d'avenir et fait l'objet de nombreuses publications (74,145–151). Les études montrent qu'un test de dépistage reposant sur la détection de l'ADN des HPV est significativement plus sensible et légèrement moins spécifique que la cytologie. Le test identifie d'avantage de lésions de haut grade (CIN 2 et 3) mais il détecte également des infections transitoires à HPV qui ne sont pas associées à des lésions du col de l'utérus (145,146,148,150). Le taux de faux positifs est donc plus élevé que celui de la cytologie ce qui peut poser la question de la gestion de l'angoisse générée par un test faussement positif dans le cadre d'un programme de dépistage (152). Par ailleurs ce sur-diagnostic de lésions régressives peut conduire à des coloscopies inutiles, qui ne sont pas sans conséquence sur la vie obstétricale des femmes avec notamment un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance ou encore de césarienne en cas de conisation chirurgicale (153,154). Ce phénomène est particulièrement marqué chez les femmes jeunes, les plus à risques d'infection par les papillomavirus (13,16,17). Ceci pose la question de l'âge optimal d'introduction d'un dépistage par test HPV.

Les stratégies de dépistage futures combineront probablement le FCU et la recherche des HPV à haut risque mais elles devront être modulées en fonction de l'âge des femmes. Il conviendra également de tenir compte du fait que les femmes ait été ou non vaccinées contre les HPV. Dans la population de femmes vaccinées, le test HPV représentera une alternative intéressante à la cytologie classique, dont la valeur prédictive positive sera nettement réduite par la baisse de la prévalence des lésions de haut grade du col de l'utérus (152).

L'utilisation de test d'auto-prélèvement est une également une solution qui pourraient être développée à l'avenir notamment pour les femmes qui ne sont pas compliantes au dépistage du cancer du col de l'utérus. Plusieurs études internationales confirment ses bonnes performances et son acceptabilité par les femmes (155–158).

5. Conclusion et perspectives

Ce travail a permis, à l'échelle d'un département français, la Côte-d'Or, d'explorer les deux versants complémentaires de la prévention du cancer du col de l'utérus : la vaccination, outil de prévention primaire et le dépistage, outil de prévention secondaire.

L'étude de la couverture vaccinale de 948 jeunes filles âgées de 14 à 19 ans et scolarisée en établissements publics et privés retrouve des taux d'initiation de la vaccination de 42,1% chez les filles de 14 ans et de 57,3% chez les plus âgées, insuffisants pour obtenir une efficacité optimale de la vaccination. Ces taux ont encore chutés au lendemain de l'étude suite à des polémiques relayées par les médias quant à la sécurité de la vaccination anti-HPV. L'un des enjeux pour les années à venir est de vaincre ce climat frileux à l'égard des vaccins en général et des vaccins anti-HPV en particulier. Cela passe notamment par une implication de tous les acteurs de la santé, médecins généralistes, gynécologues, infirmières scolaires et une information claire et adaptée des jeunes et de leurs parents.

L'étude des déterminants de la participation aux dépistages des cancers cervical et colorectal au sein d'une population de 1 856 femmes compliantes à la mammographie, retrouve des taux de participation de 78,3% et 56,6%, respectivement. Ces taux, quoiqu'au-delà de ceux constatés dans la population générale restent néanmoins perfectibles et cachent des disparités notamment socio-économiques dans le recours au dépistage. L'une des pistes intéressante à explorer est que la sensibilisation à un seul dépistage, ici le cancer du sein, semble de fait sensibiliser aux autres, à savoir les dépistages des cancers cervical et colorectal. Une étude qualitative est en cours dans cette population afin de mieux cerner les freins et facteurs favorisant la participation à ces deux derniers dépistages.

A l'issue de ce travail, d'autres questions restent en suspens eu égard à ces deux modes de prévention. Le suivi des cohortes de jeunes filles vaccinées permettra à long terme d'évaluer l'impact de la vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus, l'épidémiologie des HPV et la protection conférée vis à vis des autres cancers HPV positifs. Il conviendra également de définir les modalités du dépistage de ces jeunes filles en incluant peut être les tests HPV dans le suivi.

6. Bibliographie

1. Les cancers en France en 2016 - L'essentiel des faits et chiffres - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
3. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 1 juin 2007;195(11):1582-9.
4. Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang J-F, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2005;16(5):501-13.
5. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer.* 1 sept 2009;101(5):865-70.
6. Woronoff AS , Trétarre B, Champenois V, Duport N, Bara S,, Lapôtre-Ledoux B. Woronoff AS, Trétarre B, Champenois V, Duport N, Bara S, Lapôtre-Ledoux B. Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(13-14-15):234-40. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_4.html. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;(13-14-15):234-40 [Internet]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_4.html
7. Découpage infracommunal | Insee [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2017499>

8. Pernet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. avr 2010;64(4):318-24.
9. L'organisation de l'offre de soins - Professionnels de santé | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins>
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 6 févr 2003;348(6):518-27.
11. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L-J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mars 2005;32 Suppl 1:S43-51.
12. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci Lond Engl* 1979. mai 2006;110(5):525-41.
13. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mars 2005;32 Suppl 1:S16-24.
14. Bernard H-U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mars 2005;32 Suppl 1:S1-6.
15. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 20 août 2004;111(2):278-85.
16. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler CM, Skinner SR, Lehtinen M, et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis*. 30 oct 2014;14:551.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 12 févr 1998;338(7):423-8.

18. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 8 sept 2007;370(9590):890-907.
19. Giles S. Transmission of HPV. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 27 mai 2003;168(11):1391; author reply 1391.
20. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PloS One.* 2013;8(11):e79260.
21. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 3 mars 2010;102(5):315-24.
22. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2003;12(6):485-90.
23. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2 juin 1999;91(11):954-60.
24. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 20 juin 2005;337(1):76-84.
25. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 15 juill 2008;168(2):123-37.
26. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.

27. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* janv 1990;75(1):131-3.
28. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Developed and approved at a National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *J Reprod Med.* oct 1989;34(10):779-85.
29. Cochand-Priollet B, Ziol M, Commission « frottis cervico-utérins » de l'AFAQAP, Cartier I, Dubois A, Michiels-Marzais D, et al. [Progress report on the Bethesda System]. *Ann Pathol.* oct 2006;26(5):382-8.
30. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ Can Med Assoc J.* 18 févr 2003;168(4):421-5.
31. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PloS One.* 2016;11(1):e0147029.
32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2009;18(4):1060-9.
33. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* août 2000;70(2):209-62.
34. Référentiel prise en charge des cancers du col de l'utérus - [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur : http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2009/07/col_uterus_print.pdf
35. HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr>

36. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 21 nov 2002;347(21):1645-51.
37. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* janv 2006;107(1):18-27.
38. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* mai 2005;6(5):271-8.
39. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 10 mai 2007;356(19):1928-43.
40. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 10 mai 2007;356(19):1915-27.
41. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl.* 2 juin 2007;369(9576):1861-8.
42. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 13 nov 2004;364(9447):1757-65.
43. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet Lond Engl.* 15 avr 2006;367(9518):1247-55.
44. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted

vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol* CVI. avr 2015;22(4):361-73.

45. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 30 juin 2007;369(9580):2161-70.

46. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 1 déc 2012;206(11):1645-51.

47. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 17 déc 2013;32(1):26-32.

48. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*. 1 août 2013;208(3):385-93.

49. Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 22 oct 2013;11:227.

50. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 4 mars 2014;348:g1458.

51. Mahmud SM, Kliwer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2014;32(5):438-43.

52. Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, Unger ER. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* déc 2013;53(6):679-82.
53. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 7 juill 2006;24(27-28):5571-83.
54. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 4 déc 2006;95(11):1459-66.
55. Gardasil : actualisation des données de sécurité sur le vaccin contre les papillomavirus humains - Point d'information [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Gardasil-actualisation-des-donnees-de-securite-sur-le-vaccin-contre-les-papillomavirus-humains-Point-d-information>
56. ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final 2 septembre 2015.
57. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* mai 2017;79:84-90.
58. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2013;42(6 Pt 2):e193-201.
59. HCSP. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ;16 et 18, 9 mars 2007 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2007 mars [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=22>
60. HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

61. HCSP. Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil® [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416>
62. HCSP. Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Cervarix® [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 févr [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=411>
63. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
64. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 25 nov 2010;15(47).
65. Fonteneau L, Guthmann JP, Levy Bruhl D, DMI. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. Numéro thématique. De nouveaux outils pour améliorer la mesure de la couverture vaccinale en France [Internet]. 2013. 72-6 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11380
66. Papillomavirus humains / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>
67. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
68. Lerrais I. Assessment of students' knowledge, opinions and behaviours about human papilloma virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009 [Internet]. [cité 13 oct

2017].

Disponible

sur:

https://www.researchgate.net/publication/289426105_Assessment_of_students%27_knowledge_opinions_and_behaviours_about_human_papilloma_virus_HPV_France_Alpes-Maritimes_2009

69. Rouzier R, Giordanella J-P. Coverage and compliance of Human Papilloma Virus vaccines in Paris: demonstration of low compliance with non-school-based approaches. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* sept 2010;47(3):237-41.

70. Sabiani L, Bremond A, Mortier I, Lecuyer M, Boubli L, Carcopino X. [HPV prophylactic vaccine coverage in France: Results of a survey among high school and university students in Marseilles' area]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* avr 2012;41(2):136-44.

71. Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine.* 27 avr 2011;29(19):3610-6.

72. Haute Autorité de Santé - Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002 [Internet]. [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002

73. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 16 mai 2000;132(10):810-9.

74. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 7 juill 2007;335(7609):28.

75. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, Massuger LFAG, Vedder JEM, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 28 oct 2009;302(16):1757-64.

76. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* janv 2008;111(1):167-77.
77. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol.* juill 2003;90(1):137-44.
78. Haute Autorité de Santé - État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
79. Barré S, Massetti M, Leleu H, Catajar N, de Bels F. Caractérisation des femmes ne réalisant pas de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2017;(2-3):39-47 [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_3.html
80. Prouvost H, Poirier G. Influence des facteurs socio-économiques sur le recours au dépistage du cancer chez les femmes du Nord-Pas-de-Calais : résultats de l'enquête décennale Santé, France, 2002. *BEH* 2007;2(3):17-20.
81. Nelson W, Moser RP, Gaffey A, Waldron W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for U.S. women aged 25-64: data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health* 2002. nov 2009;18(11):1759-68.
82. Martín-López R, Hernández-Barrera V, de Andres AL, Carrasco-Garrido P, de Miguel AG, Jimenez-Garcia R. Trend in cervical cancer screening in Spain (2003-2009) and predictors of adherence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* janv 2012;21(1):82-8.
83. Araujo M, Franck J-E, Cadot E, Gautier A, Chauvin P, Rigal L, et al. Contextual determinants of participation in cervical cancer screening in France, 2010. *Cancer Epidemiol.* juin 2017;48:117-23.

84. Grillo F, Vallée J, Chauvin P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a regular consulting in primary care for gynaecological health, in Paris, France. *Prev Med.* avr 2012;54(3-4):259-65.
85. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus / étude médico-économique / Phase 1 - Ref : APDEPCCU16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1>
86. INVS | Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Evaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes » [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/index.html
87. Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2016. 42 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr> [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
88. Kester LM, Zimet GD, Fortenberry JD, Kahn JA, Shew ML. A national study of HPV vaccination of adolescent girls: rates, predictors, and reasons for non-vaccination. *Matern Child Health J.* juill 2013;17(5):879-85.
89. Smith LM, Brassard P, Kwong JC, Deeks SL, Ellis AK, Lévesque LE. Factors associated with initiation and completion of the quadrivalent human papillomavirus vaccine series in an Ontario cohort of grade 8 girls. *BMC Public Health.* 13 août 2011;11:645.
90. Dempsey AF, Patel DA. HPV vaccine acceptance, utilization and expected impacts in the U.S.: Where are we now? *Hum Vaccin.* 16 sept 2010;6(9).

91. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 20 avr 2007;25(16):3007-13.
92. Duff CL. Health education, a school nurse role. *NASN Sch Nurse Print*. janv 2015;30(1):8-9.
93. Sormunen M, Tossavainen K, Turunen H. Parental perceptions of the roles of home and school in health education for elementary school children in Finland. *Health Promot Int*. juin 2013;28(2):244-56.
94. HCSP. Politique de santé à l'École [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 déc [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=272>
95. Viguiier J. L'organisation du dépistage du cancer colorectal en France. *InVS | BEH n°02-03 (13 janvier 2009)* [Internet]. [cité 15 oct 2017]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/02_03/index.htm
96. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016 / Indicateurs d'évaluation / Evaluation du programme de dépistage du cancer colorectal / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-colorectal/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-2015-2016>
97. Participation au dépistage du col de l'utérus [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/index.php/Themes/Depistage/Le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Participation-au-depistage-du-col-de-l-uterus#ind7986>
98. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, Yankey D, Markowitz LE, Fredua B, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage

Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 août 2017;66(33):874-82.

99. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts [Internet]. INSPQ. [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/es/node/4388>

100. Blakely T, Kvizhinadze G, Karvonen T, Pearson AL, Smith M, Wilson N. Cost-effectiveness and equity impacts of three HPV vaccination programmes for school-aged girls in New Zealand. *Vaccine.* 7 mai 2014;32(22):2645-56.

101. Gertig DM, Brotherton JML, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health.* juin 2011;8(2):171-8.

102. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine.* oct 2016;12:295-301.

103. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine.* 3 févr 2014;32(6):725-32.

104. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):775-86.

105. Brabin L, Roberts S, Farzaneh F, Kitchener H. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes. *Vaccine.* 12 avr 2006;24(16):3087-94.

106. Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Leocmach Y, Regnier V, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine.* 18 juill 2011;29(32):5322-8.

107. Piana L, Noel G, Uters M, Laporte R, Minodier P. [Standpoint and practice concerning the human Papillomavirus vaccine among French family physicians]. *Med Mal Infect.* oct 2009;39(10):789-97.
108. Graham JE, Mishra A. Global challenges of implementing human papillomavirus vaccines. *Int J Equity Health.* 30 juin 2011;10:27.
109. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(9):2584-96.
110. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA Pediatr.* janv 2014;168(1):76-82.
111. Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC Public Health.* 9 juill 2014;14:700.
112. Hendry M, Lewis R, Clements A, Damery S, Wilkinson C. « HPV? Never heard of it! »: a systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine.* 25 oct 2013;31(45):5152-67.
113. Fu LY, Bonhomme L-A, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine.* 7 avr 2014;32(17):1901-20.
114. Coles VAH, Patel AS, Allen FL, Keeping ST, Carroll SM. The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *Int J STD AIDS.* oct 2015;26(11):777-88.
115. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics.* nov 2012;130(5):798-805.
116. Smith LM, Kaufman JS, Strumpf EC, Lévesque LE. Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on clinical indicators of sexual behaviour among

adolescent girls: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 3 févr 2015;187(2):E74-81.

117. Madhivanan P, Pierre-Victor D, Mukherjee S, Bhoite P, Powell B, Jean-Baptiste N, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* sept 2016;51(3):373-83.

118. Patel H, Jevé YB, Sherman SM, Moss EL. Knowledge of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine in European adolescents: a systematic review. *Sex Transm Infect.* sept 2016;92(6):474-9.

119. Mammas I, Stewart J, Hughes A. Human papillomavirus vaccination and school nurses: a British survey. *Int J STD AIDS.* janv 2010;21(1):73.

120. INPES - La santé à l'école [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/sante-ecole/index.asp>

121. Vamos CA, McDermott RJ, Daley EM. The HPV vaccine: framing the arguments FOR and AGAINST mandatory vaccination of all middle school girls. *J Sch Health.* juin 2008;78(6):302-9.

122. INPES - Baromètre santé médecins généralistes 2009 [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/nouveautes-editoriales/2011/barometre-sante-medecins-generalistes.asp>

123. Bertaut A, Chavanet P, Aho S, Astruc K, Douvier S, Fournel I. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2013;170(2):526-32.

124. Marty R, Roze S, Bresse X, LARGERON N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer.* 8 janv 2013;13:10.

125. Walker TY. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2017 [cité 15 oct 2017];66. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6633a2.htm>

126. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* mai 2012;13(5):487-500.
127. HCSP. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=552>
128. L'orientation sexuelle des adolescents. *Paediatr Child Health.* sept 2008;13(7):626-30.
129. Ott MQ, Corliss HL, Wypij D, Rosario M, Austin SB. Stability and change in self-reported sexual orientation identity in young people: application of mobility metrics. *Arch Sex Behav.* juin 2011;40(3):519-32.
130. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect.* févr 2016;144(3):449-68.
131. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* mars 2005;32 Suppl 1:S59-66.
132. Syrjänen S, Rautava J, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2017;206:3-25.
133. Syrjänen S, Rautava J. [HPV and cancer]. *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja.* 2015;131(19):1765-74.
134. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 7 sept 2013;382(9895):889-99.
135. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 8 sept 2007;370(9590):890-907.

136. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med.* oct 2011;53 Suppl 1:S5-11.
137. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccines Immunother.* 2 juin 2016;12(6):1332-42.
138. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther.* févr 2011;36(1):1-9.
139. Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;(13-14-15):228-34 [Internet]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_3.html
140. Population et mode de vie| Observatoire Régional de la Santé de Bourgogne Franche-Comté [Internet]. ORS Bourgogne Franche-Comté| Observatoire Régional de la Santé de Bourgogne Franche-Comté. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.orsbfc.org/faits-marquants/population-et-mode-de-vie/>
141. La démographie médicale à l'horizon 2030: de nouvelles projections nationales et régionales détaillées - Dossiers solidarité et santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/les-dossiers-de-la-drees/dossiers-solidarite-et-sante/article/la-demographie-medicale-a-l-horizon-2030-de-nouvelles-projections-nationales-et>
142. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
143. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal, actualisation 2002 [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

144. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 2003;362(9399):1871-6.
145. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 1 sept 2006;119(5):1095-101.
146. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine.* 20 nov 2012;30 Suppl 5:F107-116.
147. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao Y-L, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine.* 20 nov 2012;30 Suppl 5:F117-122.
148. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* mars 2010;11(3):249-57.
149. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 7 juin 2006;98(11):765-74.
150. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer.* 3 juill 2006;95(1):56-61.
151. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 2014;383(9916):524-32.
152. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M-H, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 19 août 2008;26

153. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 11 févr 2006;367(9509):489-98.

154. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 28 juill 2016;354:i3633.

155. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RHM, Snijders PJF, Voorhorst F, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 1 avr 2007;120(7):1505-10.

156. Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen*. 2007;14(1):34-42.

157. Nobbenhuis M a. E, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*. juin 2002;55(6):435-9.

158. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJF, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2015;51(16):2375-85.

159. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sex Transm Infect*. juin 2005;81(3):207-12.

7. Annexes

Annexe 1 Questionnaire étude vaccination

Annexe 2 Questionnaire étude dépistage

PAPILLOMAVIRUS ET PRÉVENTION

Le papillomavirus ou HPV est un virus sexuellement transmissible. Certains types de virus sont responsables de la majorité des cancers du col de l'utérus. D'autres types sont à l'origine des verrues génitales appelées condylomes.

Depuis juillet 2007 un vaccin est disponible et remboursé par l'assurance maladie. Il s'agit du Gardasil®. Depuis juillet 2008, un 2^e vaccin est pris en charge par l'assurance maladie : le Cervarix®. Ces vaccins sont recommandés avant les premiers rapports sexuels. Trois injections sont nécessaires pour une couverture optimale.

Ce questionnaire restera anonyme.

Quelques questions pour mieux vous connaître

1. Age : |_|_| ans

2. Avec qui vivez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- Père Beau-Père Autre (précisez).....
 Mère Belle-Mère

3. Catégorie socio-professionnelle des parents :

Père : ne sait pas

Mère : ne sait pas

Beau-Père : ne sait pas

Belle-Mère : ne sait pas

4. De quand date votre dernière visite chez le médecin généraliste?

Mois : |_|_| Année : |_|_|_|_| ne sait pas

5. Avez-vous déjà consulté un gynécologue ?

- Oui
 Non Ne souhaite pas répondre

Si oui de quand date votre dernière visite chez le gynécologue ?

Mois : |_|_| Année : |_|_|_|_| ne sait pas

6. Avez-vous déjà eu des rapports sexuels ?

- Oui
 Non Ne souhaite pas répondre

Si oui quel âge aviez-vous lors de votre premier rapport sexuel ?

|_|_| ans Ne souhaite pas répondre

7. Avez-vous un moyen de contraception ?

- Oui : précisez le(s)quel(s) ?
- Non
- Ne souhaite pas répondre

8. Parlez-vous de sexualité chez vous ? (plusieurs réponses possibles)

- Oui, avec ma mère
- Oui, avec ma belle-mère
- Oui, avec mon père
- Oui, avec mon beau-père
- Oui, avec un autre membre de ma famille :
(précisez).....
- Non
- Ne souhaite pas répondre

9. Est-ce que vous fumez :

- Oui, précisez :
 - Au moins une fois par jour
 - Au moins une fois par semaine
 - Moins souvent
- Non

A propos du papillomavirus (ou HPV) et du vaccin

10. Avant aujourd'hui, aviez-vous déjà entendu parler du papillomavirus (ou HPV) ?

- Oui
- Ne sais pas
- Non

Si oui, qui vous a parlé de ce virus ? (plusieurs réponses sont possibles)

- Famille (précisez)
 - Mère
 - Père
 - Autre précisez :
- Médecin (précisez)
 - Généraliste (Médecin de famille)
 - Gynécologue
 - Autre médecin précisez :
- Pharmacien
- Médias (entourez : internet, télévision, affiches publicitaires...)
- Professeur

- Infirmière scolaire
- Une amie
- Autre précisez :

Si oui, saviez-vous **avant aujourd'hui** que ce virus pouvait être responsable de cancers du col de l'utérus ?

- Oui
- Non

11. Vous sentez vous concernée par le cancer du col de l'utérus (pensez-vous que cela pourrait vous arriver) ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

12. Saviez-vous avant aujourd'hui qu'il existait un vaccin contre le papillomavirus ? Oui Non Ne sait pas

Si oui qui vous a parlé de ce vaccin ? (Plusieurs réponses sont possibles)

- Famille (précisez) Mère
- Père
- Autre précisez :
- Médecin (précisez) Généraliste (Médecin de famille)
- Gynécologue
- Autre médecin précisez :
- Pharmacien
- Médias (entourez : internet, télévision, affiches publicitaires...)
- Professeur
- Infirmière scolaire
- Une amie
- Autre précisez :

13. Avez-vous déjà entendu parler du frottis ? Oui Non

Si oui à quoi sert-il selon vous ?

.....

.....

.....

Ne sait pas

14. Êtes-vous vaccinée contre le papillomavirus ?

- Oui Ne sait pas
 Non

15. Les recommandations actuelles sont de vacciner les jeunes filles de 14 ans. Sachant que le vaccin doit être fait avant les premiers rapports sexuels, trouvez-vous que ce seuil de 14 ans soit :

- Trop précoce
 Trop tardif
 Adapté

Si vous avez répondu « trop précoce » ou « trop tardif », précisez quel âge est le plus adapté selon vous pour être vaccinée : |_|_| ans

Quelques petites questions...

16. Je prends la pilule donc je n'ai pas besoin de me faire vacciner.

- Vrai Ne sait pas
 Faux

17. Si j'utilise toujours des préservatifs lors des relations sexuelles, je n'ai pas besoin d'être vaccinée.

- Vrai Ne sait pas
 Faux

18. Si je suis vaccinée je n'ai pas besoin d'utiliser de préservatifs.

- Vrai Ne sait pas
 Faux

19. Actuellement le dépistage du cancer du col de l'utérus se fait par frottis (prélèvement au niveau de l'utérus). Avec l'arrivée des vaccins contre le papillomavirus le dépistage par frottis devient inutile.

- Vrai Ne sait pas
 Faux

20. Le cancer du col de l'utérus ne touche que les femmes qui ont de nombreux partenaires sexuels.

- Vrai Ne sait pas
 Faux

Les questions 20 à 25 concernent les jeunes filles vaccinées (au moins 1 injection reçue). Si vous n'êtes pas vaccinée, passez directement à la question 26.

21. Cochez les cases qui correspondent à votre situation :

1^{ère} INJECTION DE VACCIN ANTI-PAPILLOMAVIRUS

- J'ai reçu la 1^{ère} injection et je n'ai pas encore eu de rapports sexuels
 J'ai reçu la 1^{ère} injection de vaccin **avant** mon 1^{er} rapport sexuel
 J'ai reçu la 1^{ère} injection **dans l'année qui suit** mon 1^{er} rapport sexuel
 J'ai reçu la 1^{ère} injection **plus d'un an après** mon 1^{er} rapport sexuel
 Je ne sais plus

2^e INJECTION DE VACCIN ANTI-PAPILLOMAVIRUS

- J'ai reçu la 2^e injection et je n'ai pas encore eu de rapports sexuels
 J'ai reçu la 2^e injection **avant** mon premier rapport sexuel
 J'ai reçu la 2^e injection **dans l'année qui suit** mon 1^{er} rapport sexuel
 J'ai reçu la 2^e injection **plus d'un an après** mon 1^{er} rapport sexuel
 Je n'ai pas encore reçu la 2^e injection mais je vais la faire
 Je n'ai pas encore reçu la 2^e injection mais je ne la ferais pas
(pourquoi:.....
.....)

Je ne sais plus

3^e INJECTION DE VACCIN ANTI-PAPILLOMAVIRUS

J'ai reçu la 3^e injection et je n'ai pas encore eu de rapports sexuels

J'ai reçu la 3^e injection **dans l'année qui suit** mon 1^{er} rapport sexuel

J'ai reçu la 3^e injection **plus d'un an après** mon 1^{er} rapport sexuel

Je n'ai pas encore reçu la 3^e injection mais je vais la faire

Je n'ai pas encore reçu la 3^e injection mais je ne la ferais pas

(pourquoi :

.....)

Je ne sais plus

22. Qui vous a proposé ce vaccin ?

Famille (précisez) Mère

Père

Autre précisez :

Médecin (précisez) Généraliste (Médecin de famille)

Gynécologue

Autre médecin précisez :

Vous avez décidé vous-même de vous faire vacciner

Autre (précisez) :

23. A quel âge avez-vous été vaccinée ? |_|_| ans Ne sait pas

24. Quel vaccin a été utilisé

Gardasil®

Cervarix®

Ne sait pas

25. Lors de l'une des visites chez le médecin qui vous a vacciné :

Vous a-t-il donné des explications sur le lien entre cancer du col de l'utérus et infection à papillomavirus ?

Oui

Non

Ne sait plus

Vous a-t-il informé du fait que vous devrez continuer à faire des frottis de dépistage ?

- Oui Non Ne sait plus

A-t-il profité de cette occasion pour parler de sexualité avec vous (préservatifs, pillule...) ?

- Oui Non Ne sait plus

Si vous êtes vaccinée, le questionnaire est terminé. Je vous remercie de votre participation.

Si vous n'êtes pas vaccinée les questions qui suivent vous concernent.

26. Vous a-t-on proposé de vous faire vacciner ?

- Oui Non Ne sait plus

Si vous avez répondu OUI à la question 26 (c'est à dire si on vous a proposé le vaccin), qui vous a proposé de vous faire vacciner ?

- Famille (précisez) Mère
 Père
 Autre précisez :

- Médecin (précisez) Généraliste (Médecin de famille)
 Gynécologue
 Autre médecin précisez :

Vous avez décidé vous-même de vous faire vacciner

Autre (précisez):

Si vous avez répondu OUI à la question 26, Pourquoi n'êtes-vous pas vaccinée ? (Plusieurs réponses possibles).

- Je n'ai pas encore 14 ans
- J'ai déjà eu des rapports sexuels
- Je ne me sens pas concernée par cette maladie
- Le vaccin est trop cher
- Je pense que ce vaccin n'est pas efficace
- Je pense que les vaccins en général ne sont pas efficaces
- Je vais le faire bientôt
- Je pense que ce vaccin est dangereux
- Je pense que tous les vaccins sont dangereux
- Autre raison (précisez) :

.....

Si vous avez répondu NON à la question 26 (c'est à dire si on ne vous a pas proposé le vaccin), cocher la ou les cases qui vous correspondent. (Plusieurs réponses possibles).

- Je connaissais le vaccin mais :
 - Je n'ai pas osé demander à mes parents d'être vaccinée
 - Je l'ai demandé mais mes parents ont refusé de me faire vacciner
 - Je l'ai demandé mais le médecin a refusé de me vacciner
 - Autre, (précisez).....

- Je ne connaissais pas le vaccin mais, maintenant que je sais qu'il existe :
 - Je vais demander à être vaccinée
 - Cela ne m'intéresse toujours pas car je ne me sens pas concernée par cette maladie
 - Cela ne m'intéresse toujours pas car je ne pense pas que ce vaccin puisse être efficace
 - Cela ne m'intéresse toujours pas car je pense que les vaccins en général ne sont pas efficaces

Cela ne m'intéresse toujours pas car je pense que les vaccins sont dangereux

Cela ne m'intéresse toujours pas pour une autre raison (précisez laquelle):.....

.....

Autre,
(précisez):.....

.....

.....

Le questionnaire est terminé. Je vous remercie de votre participation.

Annexe 2

QUESTIONNAIRE**Etude Profils de participation aux dépistages des cancers du sein, colorectal et du col de l'utérus et facteurs qui influencent la participation : étude transversale chez les femmes de 50 à 65 ans résidant en Côte-d'Or**1- **Quel âge avez-vous?** /__/_/ ans2- **Quels sont votre poids et taille** poids /__/_/_/ kg taille /__/_/_/ cm3- **Vous vivez :** Seule (avec ou sans enfants) En couple (avec ou sans enfants)4- **Quel est votre diplôme obtenu le plus élevé** Inférieur ou niveau BEPC CAP ou BEP Niveau BAC Niveau BAC +2 Supérieur à BAC +25- **Quel est votre profession actuelle** Agricultrice, exploitante Artisan, commerçante, chef
d'entreprise Profession intellectuelle supérieure
(cadre, profession libérale) Profession intermédiaire
(contremaître, technicien) Employée Ouvrière Sans emploi Retraitée Autre :
.....
.....6- **Disposez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?** Oui Non

Si oui, précisez :

 Mutuelle santé ou compagnie d'assurance Couverture maladie universelle complémentaire (CMU complémentaire)7- **Habituellement vous vous faites vacciner contre la grippe saisonnière ?** Tous les ans 1 année sur 2 Moins souvent Jamais

8- Consommez-vous de l'alcool ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Moins souvent |
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine | <input type="checkbox"/> Jamais |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine | |

9- Fumez-vous ?

- Oui, nombre de cigarettes par jour :
- Non

10- Consommez-vous des fruits ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour | <input type="checkbox"/> Au moins une fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par jour | <input type="checkbox"/> Jamais |

11- Consommez-vous des légumes ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour | <input type="checkbox"/> Au moins une fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par jour | <input type="checkbox"/> Jamais |

12- Pratiquez-vous une activité physique (30 min de marche , de vélo, de natation, de course à pied, de gymnastique)?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine | <input type="checkbox"/> Jamais |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine | |

13- Avez-vous consulté votre médecin généraliste dans les 12 derniers mois ?

- Oui, si oui combien de fois ?
- Non

14- Avez-vous consulté un médecin gynécologue dans les 12 derniers mois ?

- Oui
- Non
- Si non, de quand date votre dernière visite ?

15- Avez-vous consulté un gastro-entérologue dans les 12 derniers mois ?

- Oui
- Non

16- Une personne de votre famille proche a-t-elle déjà eu un cancer du sein ?

- Non
- Oui
 - votre mère
 - une sœur
 - une fille
 - une grand-mère
 - une tante
 - autre :.....
 -
- Vous ne savez pas

17- Une personne de votre famille proche a-t-elle déjà eu un cancer du col de l'utérus ?

- Non
- Oui
 - votre mère
 - une sœur
 - une fille
 - une grand-mère
 - une tante
 - autre :.....
 -
- Vous ne savez pas

18- Une personne de votre famille proche a-t-elle déjà eu un cancer du côlon ou du rectum ?

- Non
- Oui
 - votre mère
 - une sœur
 - une fille
 - une grand-mère
 - une tante
 - votre père
 - un frère
 - un fils
 - un grand-père
 - un oncle
 - autre :.....
 -
- Vous ne savez pas

19- A quel rythme participez-vous au dépistage du cancer du sein ?

Pour rappel, le dépistage du cancer du sein est réalisé par mammographie qui est un examen radiologique des seins effectué en cabinet d'imagerie médicale

- Ma dernière mammographie date de moins de 2 ans
- Ma dernière mammographie date de plus de 2 ans
- Je n'ai jamais réalisé de mammographie

20- A quel rythme participez-vous au dépistage du cancer colorectal ?

Pour rappel, le dépistage du cancer colorectal se fait par un test Hémocult qui permet de détecter des traces de sang dans les selles recueillies sur 3 jours consécutifs

- Mon dernier test Hémocult date de moins de 2 ans
- Mon dernier test Hémocult date de plus de 2 ans
- Je n'ai jamais réalisé de test Hémocult

21- A quel rythme participez-vous au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

Pour rappel, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'effectue par frottis cervico-vaginal qui consiste à prélever des cellules cervicales (venant du col de l'utérus) et vaginales afin de détecter des anomalies. Ce dépistage est en général réalisé par un gynécologue ou un médecin généraliste

- Mon dernier frottis cervico-vaginal date de moins de 3 ans
- Mon dernier frottis cervico-vaginal date de plus de 3 ans
- Je n'ai jamais réalisé de frottis cervico-vaginal