



HAL
open science

Prévention du cancer du col de l'utérus : médecin généraliste et inégalités de santé aux prémices de la mise en place nationale du dépistage organisé

Thibaut Raginel

► To cite this version:

Thibaut Raginel. Prévention du cancer du col de l'utérus : médecin généraliste et inégalités de santé aux prémices de la mise en place nationale du dépistage organisé. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC408 . tel-03420097

HAL Id: tel-03420097

<https://theses.hal.science/tel-03420097>

Submitted on 9 Nov 2021

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Prévention du cancer du col de l'utérus : médecin généraliste et inégalités de santé aux prémices de la mise en place nationale du dépistage organisé

**Présentée et soutenue par
Thibaut RAGINEL**

**Thèse soutenue publiquement le 08/11/2019
devant le jury composé de**

Mme LAURENCE COMPAGNON	Professeur des universités, Université Paris-Est Créteil (UPEC)	Rapporteur du jury
M. CYRILLE DELPIERRE	Directeur de recherche à l'INSERM, Université Toulouse 3 Paul Sabatier	Rapporteur du jury
M. KEN HAGUENOER	Praticien hospitalier, UNIVERSITE TOURS UFR MEDECINE	Membre du jury
M. GREGOIRE MOUTEL	Professeur praticien hospitalier, Université Caen Normandie	Président du jury
Mme LYDIA GUITTET	Professeur praticien hospitalier, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par LYDIA GUITTET, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



Remerciements

Au moment de conclure ce travail copieux, je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble de l'équipe de l'unité Anticipe pour leur accueil tout au long de ces nombreuses années de collaboration. Il est évident que votre aide et votre soutien indéfectibles m'ont aidé à persévérer dans ma tâche.

Je souhaite bien entendu exprimer une reconnaissance toute particulière à mes encadrants de ces dernières années, les Prs Guy LAUNOY et Lydia GUITTET pour leur compagnonnage, leurs avis, leurs conseils et toutes ces autres choses qui m'ont permis de me perfectionner dans mes fonctions d'enseignant-chercheur et d'universitaire.

Je remercie les membres du jury de cette thèse, Ken Haguenoer, Grégoire Moutel de me faire l'honneur de juger ce travail et plus encore à Laurence Compagnon et Cyrille Delpierre d'avoir accepté la lourde tâche de rapporteurs.

Je ne peux omettre de remercier toutes celles et ceux qui m'ont confié leur suivi médical et dont j'ai la charge pour leur compréhension vis-à-vis de ce statut particulier d'universitaire de médecine générale, mais également d'accepter que je sois aussi un père et un homme à l'intérieur du médecin.

Et je n'oublie pas de remercier ma compagne Estelle, mes enfants Margaux et Mathis, d'être à mes côtés tous les jours, et de comprendre ma vision du monde et les choix qu'elle a parfois pu m'imposer. Sans le soutien de nos familles, nous ne pourrions pas accomplir tout cela.

Liste des publications

Publications de la thèse

- **RAGINEL T**, DE MIL R, GARNIER A, LAUNOY G, GUITTET L, *National organisation of uterine cervical cancer screening and social inequalities in France*. Soumis à la revue *European Journal of Cancer Prevention* ;
- **RAGINEL T**, GRANDAZZI G, LAUNOY G, TROCME M, CHRISTOPHE V, BERCHI C, GUITTET L, *Preference of practitioners regarding action towards social inequalities in uterine cervical cancer screening participation: a discrete choice experiment*. Révisé suite aux retours des relecteurs pour nouvelle soumission à la revue *BMC Health Services Research*.

Publications de travaux dirigés en liens avec la thèse

- EVE S, PHAM AD, BLAIZOT X, TURCK M, **RAGINEL T**. [*Human papillomaviruses vaccination: Parental awareness and acceptance of the vaccine for children in Lower Normandy schools and informative campaign during the 2015-2016 school year*]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017 Aug;65(4):255-263. doi: 10.1016/j.respe.2017.01.119. Epub 2017 Apr 12.
- SERMAN F, FAVRE J, DEKEN V, GUITTET L, MESSAADI N, DUHAMEL A, LAUNAY L, BERKHOUT C, **RAGINEL T**, *The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office*. En cours de révision suite aux retours des relecteurs pour la revue *Plos One* ;
- JEANNE M, EVE S, PASQUIER J, BLAIZOT X, TURCK M, **RAGINEL T**. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands après intervention d'information au cours de l'année scolaire 2015-2016. *Human papillomaviruses vaccination: vaccinal intentions of 10 to 11 years old pupils' parents in Lower Normandy schools after informative campaign during the 2015-2016 school year*. En cours de révision suite aux retours des relecteurs pour la revue *La Presse Médicale* ;

Publications de travaux en collaboration scientifique en lien avec la thèse

- FAVRE J, ROCHOY M, **RAGINEL T**, PELLETIER M, MESSAADI N, DEKEN-DELANNOY V, DUHAMEL A, BERKHOUT C. *The Effect of Cervical Smears Performed by General Practitioners on the Cervical Cancer Screening Rate of their Female Patients: A Claim Database Analysis and Cross-Sectional Survey. J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Jul;27(7):933-938. doi: 10.1089/jwh.2017.6656. Epub 2018 Mar 27.
- ROCHOY M, **RAGINEL T**, FAVRE J, SOUERES E, MESSAADI N, DEKEN V, DUHAMEL A, BERKHOUT C. *Factors associated with the achievement of cervical smears by general practitioners. BMC Res Notes*. 2017 Dec 8;10(1):723. doi: 10.1186/s13104-017-2999-5.

Communications orales en congrès en lien avec la thèse

- BEAUVALLET P, SERMAN F, DEKEN-DELANNOY V, ROCHOY M, MESSAADI N, FAVRE J, DUHAMEL A, BERKHOUT C, **RAGINEL T**. Evaluation de la mesure de la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus par un indice écologique de défavorisation selon l'implantation du cabinet du médecin généraliste. 18ème Congrès de CNGE Collège Académique. 2018; 2018 Nov 21-23; Tours, France. [**RAGINEL T, speaker**]
- QUERSIN F, **RAGINEL T**, BERKHOUT C, FAVRE J, ROCHOY M, GERS E, DEKEN V, DUHAMEL A, CALAFIORE M, MESSAADI N. Taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus en médecine générale associé à la proximité de l'offre de soins gynécologiques, étude de cohorte sur 3 ans. 18ème Congrès de CNGE Collège Académique. 2018; 2018 Nov 21-23; Tours, France. [BERKHOUT C, speaker]
- **RAGINEL T**, Beauvallet P, Serman F, Deken-Delannoy V, Favre J, Berkhout C. *Evaluating cervical cancer screening participation by an ecological index of deprivation according to the location of the general practitioner's office. Paper presented at: EGPRN-meeting. 87st EGPRN-Meeting; 2018 Oct 4-7; Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.* [**RAGINEL T, speaker**]
- BEAUVALLET P, SERMAN F, DEKEN-DELANNOY V, FAVRE J, BERKHOUT C, **RAGINEL T**. L'indice européen de défavorisation de la zone d'implantation d'un cabinet de médecine générale comme indicateur du taux de participation au dépistage du cancer du col utérin à 3 ans. *Paper presented at: 12ème Congrès de la Médecine*

Générale de France. 2018; 2018 Apr 5-7; Paris, France. *Available from:* <http://presentations.congresmg.fr/abstracts/cmgf2018/> [Session Apr 7 « Quand c'est, cancer / Dépistage des patients atteints du cancer »; abstract online] [BEAUVALLET P, *speaker*]

- BEAUVALLET P, SERMAN F, DEKEN-DELANNOY V, FAVRE J, BERKHOUT C, **RAGINEL T**. L'indice européen de défavorisation de la zone d'implantation d'un cabinet de médecine générale comme indicateur du taux de participation au dépistage du cancer du col utérin à 3 ans. *Paper presented at:* 12ème Pré-conférence FAYR-GP. 2018; 2018 Apr 4; Paris, France. [BEAUVALLET P, *speaker*]

Communications affichées en congrès en lien avec la thèse

- QUERSIN F, FAVRE J, ROCHOY M, MESSAADI N, DEKEN V, DUHAMEL A, BERKHOUT C, **RAGINEL T**. Taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus en médecine générale associé à la proximité de l'offre de soins gynécologique : étude de cohorte sur 3 ans. *Poster presented at:* 12ème Congrès de la Médecine Générale de France. 2018; 2018 Apr 5-7; Paris, France. *Available from:* <http://presentations.congresmg.fr/abstracts/cmgf2018/> [N° POSTER 84; *abstract online*]
- SERMAN F, BERKHOUT C, **RAGINEL T**. Le niveau socio-économique de la zone d'implantation d'un cabinet de médecine générale est-il un bon indicateur pronostique du taux de dépistage du cancer du col utérin ? *Poster presented at:* 10ème Congrès de la Médecine Générale de France. 2016; 2016 Mar 31-Apr 2; Paris, France. *Available from:* <http://www.congresmg.fr/abstracts/cmgf2016/> [POSTERS COMMENTES Dépistage et vigilance; *abstract online*]
- SERMAN F, **RAGINEL T**, BERKHOUT C. Le niveau socio-économique de la zone d'implantation d'un cabinet de médecine générale est-il un bon indicateur pronostique du taux de dépistage du cancer du col utérin ? *Poster presented at:* 15ème Congrès de CNGE Collège Académique. 2015; 2015 Nov 26-27; Dijon, France. *Available from:* http://congres.cnge.fr/congres/dijon_2015/resumes/ [**RAGINEL T**, *speaker*; *abstract online*]

Table des matières

Remerciements	A
Liste des publications	B
Table des matières	E
Liste des tableaux	I
Liste des figures	J
Abréviations et acronymes	K
1 Introduction générale	1
1.1 Épidémiologie du cancer du col de l'utérus	1
1.1.1 Incidence et mortalité.....	1
1.1.2 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	3
1.1.3 Prévention du cancer du col de l'utérus	5
1.2 La vaccination contre les papillomavirus humains, prévention primaire du cancer du col de l'utérus	7
1.2.1 Bivalent à nonavalent, les différents vaccins contre les papillomavirus humains oncogènes	
7	
1.2.2 Couverture et adhésion vaccinales contre l'HPV.....	9
1.2.2.1 Comparaison internationale des taux de couverture vaccinale contre les HPV.....	9
1.2.2.2 Freins à la vaccination contre l'HPV en France et obligation vaccinale	12
1.3 Le dépistage par frottis cervico-utérin du cancer du col de l'utérus	14
1.3.1 Le dépistage du cancer du col utérin par frottis cytologique du col de l'utérus	14
1.3.1.1 Description du dépistage	14
1.3.1.2 Couverture du dépistage par FCU.....	17
1.3.1.3 Freins au dépistage par FCU	17
1.3.2 Du dépistage opportuniste au dépistage organisé, état du dépistage du cancer du col de l'utérus en France	18
1.3.3 La détection des papillomavirus oncogènes, introduction progressive des autoprélèvements vaginaux dans le dépistage du cancer du col utérin	22
1.4 Places du médecin généraliste dans les préventions primaire et secondaire du cancer du col de l'utérus	23

1.4.1	Place privilégiée du médecin généraliste dans le cadre de la prévention primaire du cancer du col de l'utérus.....	25
1.4.2	Place du médecin généraliste dans le dépistage du cancer du col de l'utérus et spécificités françaises	27
1.5	Inégalités de santé et prévention du cancer du col de l'utérus.....	28
1.5.1	Inégalités de participation et interventions en faveur du dépistage.....	29
1.5.2	Inégalités géographiques et dépistage organisé	29
1.5.3	Inégalités socio-économiques et implémentation du dépistage organisé.....	30
1.5.4	Des inégalités de vaccination contre les HPV surajoutées.....	32
1.6	Objectifs de la thèse	32
2	<i>Vaccin contre les HPV oncogènes et frottis cervico-utérin, étude ISOCOL (Comparaison des Inégalités SOciales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus).....</i>	35
2.1	Introduction	35
2.2	Méthodologie.....	37
2.2.1	Données.....	37
2.2.1.1	Géocodage des femmes bénéficiaires	38
2.2.1.2	Exploration des bases de remboursements.....	40
2.2.1.3	Données complémentaires nécessaires aux analyses	42
2.2.2	Analyses statistiques	44
2.3	Résultats	45
2.3.1	Résultats concernant le dépistage du cancer du col utérin	45
2.3.2	Résultats complémentaires concernant le dépistage du cancer du col utérin non présentés dans l'article soumis	58
2.3.3	Résultats concernant la vaccination contre les virus HPV.....	59
2.4	Discussion méthodologique	62
2.4.1	Contrôle des scripts de traitement des données	63
2.4.2	Contrôle de l'extraction des données et mise à jour des bases de remboursement	64
2.4.3	Considération du statut d'ayant droit.....	65
2.5	Article soumis à la revue European Journal of Cancer Prevention.....	67
3	<i>Dépistage par frottis cervico-utérin et modalités de dépistage organisé, étude REMEDE (REprésentations, pratiques et rôle des MEdecins généralistes dans la réduction des inégalités sociales d'accès et de recours au DEpistage des cancers).....</i>	101

3.1	Introduction	101
3.2	Méthodologie.....	103
3.2.1	Première phase de l'étude : phase qualitative	103
3.2.2	Seconde phase de l'étude : phase quantitative par méthodologie des choix discrets...	104
3.2.2.1	Modalités, attributs et scénarios	105
3.2.2.2	Sélection des scénarios et réalisation du questionnaire	107
3.2.2.3	Sondage des médecins	110
3.2.2.4	Analyses du questionnaire	111
3.3	Résultats	112
3.4	Discussion méthodologique	118
3.5	Article révisé pour seconde soumission à la revue <i>BMC Health Services Research</i>.....	119
4	<i>Discussion générale</i>.....	144
4.1	Synthèse des principaux résultats.....	144
4.2	Cumul des inégalités géographiques et socioéconomiques face à l'universalisme proportionné.....	146
4.3	Intégration du médecin généraliste dans les différents niveaux de dépistage du CCU	149
5	<i>Conclusion et perspectives</i>.....	153
	<i>Bibliographie</i>.....	156
	<i>ANNEXES</i>.....	<i>I</i>
	Annexe 1 : Accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) concernant l'étude ISOCOL	<i>I</i>
	Annexe 2 : Accord du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) concernant l'étude ISOCOL.....	<i>II</i>
	Annexe 3 : Enregistrement du traitement des données de l'étude ISOCOL auprès du Correspondant Informatique et Liberté de l'Université de Caen	<i>IV</i>
	Annexe 4 : Questionnaire de l'étude REMEDE.....	<i>VI</i>
	<i>Publications de travaux dirigés en liens avec la thèse</i>	<i>XVIII</i>

EVE S, PHAM AD, BLAIZOT X, TURCK M, RAGINEL T. [Human papillomaviruses vaccination: Parental awareness and acceptance of the vaccine for children in Lower Normandy schools and informative campaign during the 2015-2016 school year]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2017 Aug;65(4):255-263. doi: 10.1016/j.respe.2017.01.119. Epub 2017 Apr 12.....XVIII

Publication en cours de révision dans la revue La Presse Médicale : JEANNE M, EVE S, PASQUIER J, BLAIZOT X, TURCK M, RAGINEL T. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands après intervention d'information au cours de l'année scolaire 2015-2016. *Human papillomaviruses vaccination: vaccinal intentions of 10 to 11 years old pupils' parents in Lower Normandy schools after informative campaign during the 2015-2016 school year*XXVIII

Publication en cours de révision dans la revue Plos One : SERMAN F, FAVRE J, DEKEN V, GUITTET L, MESSAADI N, DUHAMEL A, LAUNAY L, BERKHOUT C, RAGINEL T, *The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office*L

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taux de survie à 5 ans des femmes européennes atteintes de cancer du col de l'utérus pour la période 2005-2007 et selon leur zone géographique d'appartenance	3
Tableau 2 : Couverture de la vaccination contre les HPV en France selon les principales études référencées.....	11
Tableau 3 : Modèle final de régression logistique multivariée sélectionnant les composants de l'EDI, associés à la version française de l'enquête de la défavorisation individuelle EU–SILC (European Union – Statistics on Income and Living Conditions, Statistiques sur Revenus et Conditions de Vie (SRCV)) 2006.....	44
Tableau 4 : Répartition des femmes issues du recensement (population INSEE) et couvertes par le Régime Général de l'Assurance Maladie dans le Calvados et en Isère par tranche d'âge décennale.	48
Tableau 5 : Description des variables initialement testées dans les analyses multivariées dans chaque département	49
Tableau 6 : Répartition des communes urbaines et rurales du Calvados et d'Isère par quintile de défavorisation d'EDI.....	50
Tableau 7 : Taux de participation (en %) au dépistage par FCU pondérés en fonction de la taille des communes, selon la tranche d'âge et le quintile d'EDI de la commune, respectivement en Isère et dans le Calvados.....	52
Tableau 8 : Répartition des femmes avec au moins un frottis cervical remboursé sur la période de l'étude (taux de participation individuelle en fonction de l'âge, du département, de la déprivation et du statut urbain / rural dans la population couverte par le régime général d'assurance maladie)	53
Tableau 9 : Analyses bivariée et multivariées (sans et avec l'interaction entre département et score EDI, sans stratification sur la ruralité des communes) des taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus selon les différentes variables considérées.....	56
Tableau 10 : Analyse multivariée (avec interaction entre le département et le score EDI) des taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus selon les différentes variables considérées, après stratification sur la ruralité des communes.....	57
Tableau 11 reprenant l'ensemble des attributs et modalités.....	109
Tableau 12 : Résultats des effets principaux des modèles de type Probit à effet aléatoire concernant les médecins généraliste et les gynécologues séparément (seuls les coefficients significatifs sont renseignés).....	115
Tableau 13 : Estimation par les médecins des différences de participation des femmes au dépistage du cancer du col de l'utérus selon différents critères, et de la nécessité d'intervention sur ces critères le cas échéant.....	117

Liste des figures

<i>Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) de 1997 à 2017 en France métropolitaine.....</i>	<i>1</i>
<i>Figure 2 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus selon l'âge : courbe transversale en 2000 et courbes longitudinales pour les cohortes de 1930 à 1960</i>	<i>2</i>
<i>Figure 3 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus</i>	<i>5</i>
<i>Figure 4 : Schéma de l'extraction des données en deux phases.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 5 : Organigramme de sélection des données – femmes étudiées des données du recensement aux données de remboursement extraites pour l'étude.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 6 : Diagramme en boîtes à moustaches des taux de participation au dépistage du cancer du col utérin par département et selon le quintile de défavorisation de la commune et le statut urbain / rural de la commune.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 7 : Répartitions des assurées remboursées de vaccin(s) dans les départements périphériques du Calvados et de l'Isère respectivement</i>	<i>61</i>

Abréviations et acronymes

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC-H : *Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL (High grade Superficial Intra-epithelial Lesion)* pour cellules squameuses atypiques ne pouvant pas exclure une HSIL (lésion intraépithéliale superficielle de haut grade)

ASC-US ou ASCUS : *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* pour cellules squameuses atypiques d'importance indéterminée

BDO : Bases de Données Opérantes

BPE : Base Permanente des Équipements

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCU : Cancer du Col de l'Utérus

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CES : Centres d'Examens de Santé

CGSS : Caisse Générale de la Sécurité Sociale

CIL : Correspondant Informatique et Liberté

CIN : *Cervical Intra-epithelial Neoplasia* pour néoplasie cervicale intra-épithéliale

CIP : Code Identifiant de Présentation

CMU : Couverture Maladie Universelle

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPEF : Centre de Planification et d'Education Familiale

EBM : *Evidence Based Medicine* pour Médecine fondée sur les preuves

EDI : *European Deprivation Index* pour Index de défavorisation européen

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EU-SILC : *European Union Statistics on Income and Living Conditions* pour Statistiques de l'Union européenne sur le revenu et les conditions de vie

FCU : Frottis Cervico-Utérin

HPV : *Human PapillomaVirus* pour papillomavirus humains

HSIL : *High grade Superficial Intra-epithelial Lesion* pour lésion intraépithéliale superficielle de haut grade

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRIS : Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique

ISOCOL : Comparaison des Inégalités Sociales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus

MG : Médecin Généraliste

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PACS : Pacte Civil de Solidarité

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PUMA : Protection Universelle Maladie

REMEDE : REprésentations, pratiques et rôle des MEdecins généralistes dans la réduction des inégalités sociales d'accès et de recours au DEpistage des cancers

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SRCV : Statistiques sur les Ressources et les Conditions de Vie

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

URPS-ML: Union Régionale des Professionnels de Santé – Médecins Libéraux

WONCA : *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners* pour Organisation mondiale des collèges, académies et associations universitaires de médecins généralistes

ZFU : Zone Franche Urbaine

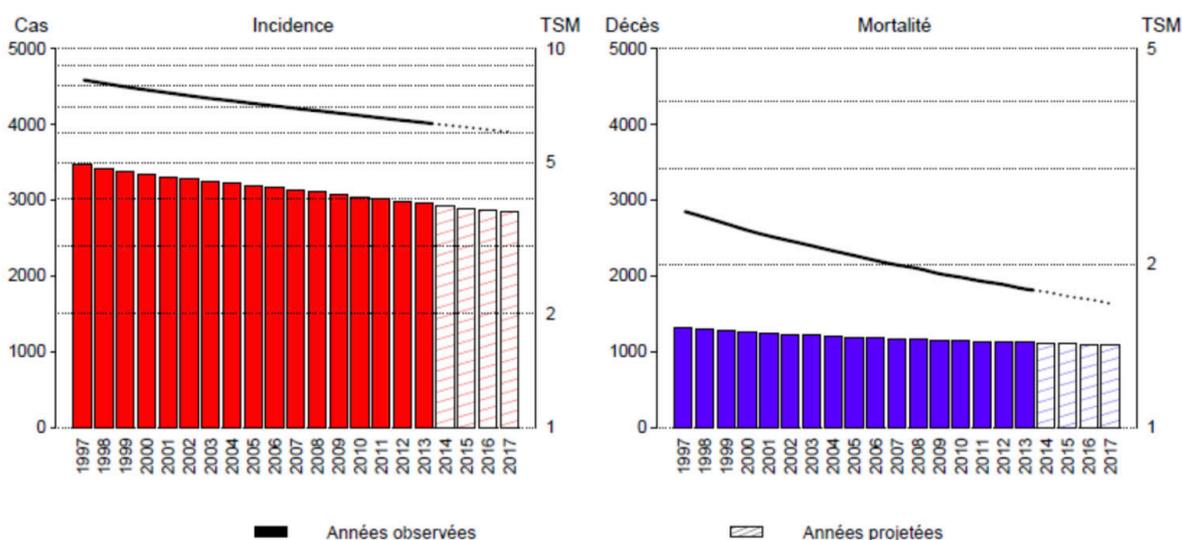
1 Introduction générale

1.1 Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

1.1.1 Incidence et mortalité

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est en France le 11^{ème} cancer chez la femme par sa fréquence avec une estimation de 2835 nouveaux cas en 2017 et la 11^{ème} cause de décès par cancer chez la femme avec 1084 décès estimés en 2017 (DREES - Santé Publique France, 2017; Jéhannin-Ligier *et al.*, 2017). L'incidence n'a cessé de diminuer depuis les années 1980 passant de 15,0 cas pour 100 000 femmes françaises à 6,1 cas pour 100 000 femmes (Taux Standardisés Monde) en 2018 (Binder-Foucard *et al.*, 2013; Duport *et al.*, 2014). La Figure 1 reprend l'évolution de l'incidence et de la mortalité de 1997 à 2013 (d'après les données des registres des cancers du réseau Francim et celles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC)) en modélisant à taux constant la tendance observée afin d'établir la projection des données de 2013 à 2017.

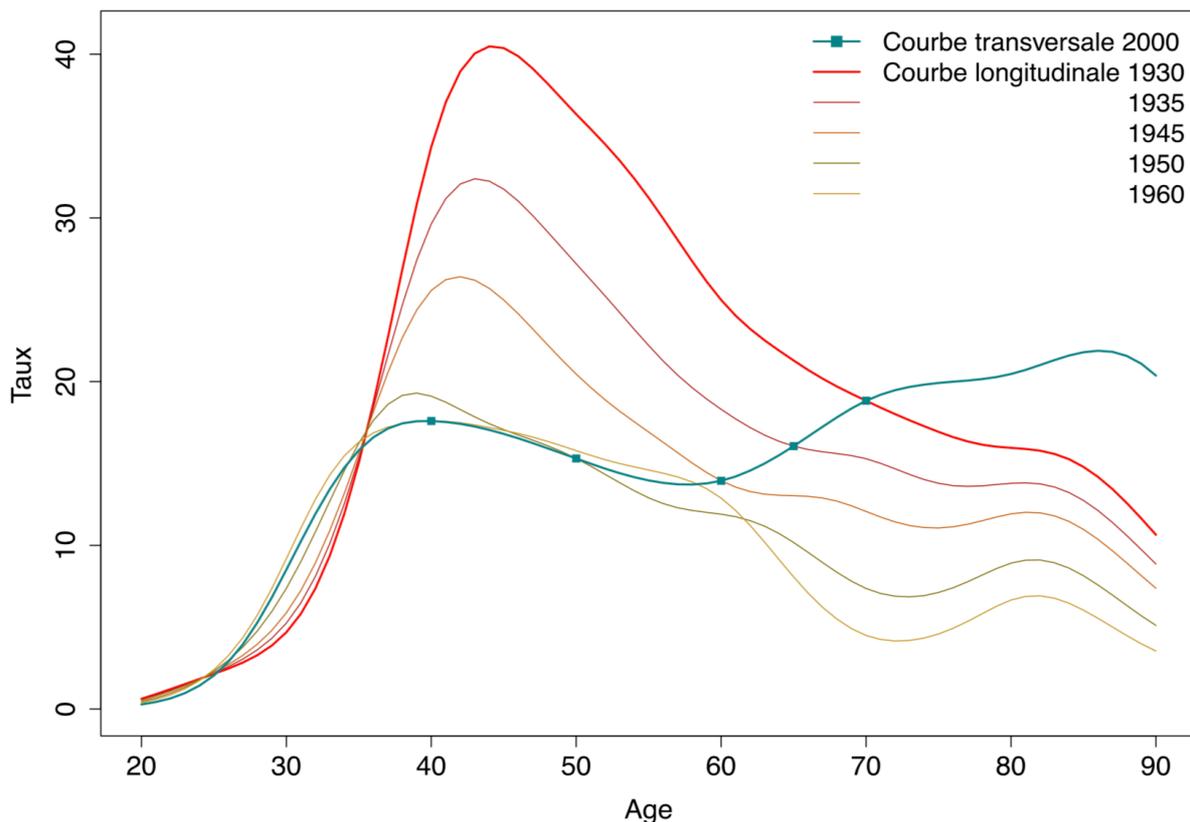
Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) de 1997 à 2017 en France métropolitaine



Extraite de (Jéhannin-Ligier *et al.*, 2017). Figure 12, page 47.

La Figure 2 superpose la courbe d'incidence transversale en 2000 et les courbes d'incidences longitudinales pour les cohortes de 1930 à 1960 (femmes ayant entre 40 et 70 ans en 2000). Cette figure permettait de bien représenter à l'aide des courbes longitudinales que le pic d'incidence à 40 ans (présent dans l'ensemble des cohortes) a été plus élevé dans la cohorte de 1930. Ce pic de la courbe de la cohorte de 1930 a ainsi impacté la courbe transversale en 2000 avec une incidence à 70 ans qui n'est que le reflet d'une incidence plus forte pour la cohorte et non pas une recrudescence d'incidence de cancers du col à 70 ans comme pourrait le laisser penser la courbe transversale.

Figure 2 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus selon l'âge : courbe transversale en 2000 et courbes longitudinales pour les cohortes de 1930 à 1960



Extraite de (Defossez *et al.*, 2019). Figure D, page 34.

Le cancer du col utérin reste tout de même un cancer survenant chez des femmes relativement jeunes, du fait du pic d'incidence à 40 ans, et dont le pronostic reste sombre. En effet, le taux de survie relative à cinq ans n'est que de 64 % en France

(Duport *et al.*, 2014). Il s'agit d'un taux de survie moyenne relativement comparable à ce qui est observé dans les autres pays d'Europe (cf. Tableau 1, d'après l'étude EUROCORE-5 (Sant *et al.*, 2015)). Toutefois, les inégalités d'incidence et de mortalité observées comme pour les autres cancers (International Agency for Research on Cancer, 2005) font envisager des inégalités sociales dans les différents niveaux de prévention de ce cancer (Rigal *et al.*, 2011; Kristensson *et al.*, 2014).

Tableau 1 : Taux de survie à 5 ans des femmes européennes atteintes de cancer du col de l'utérus pour la période 2005-2007 et selon leur zone géographique d'appartenance

Zone	Taux de survie relative à 5 ans (IC 95%) pour la période 2005-2007
Europe du Nord	67,5 [65,9 - 69,3]
Irlande et Royaume-Uni	59,5 [58,4 - 60,7]
Europe centrale	67,0 [65,3 - 68,7]
Europe du Sud	70,2 [67,8 - 72,6]
Europe de l'Est	58,6 [57,6 - 59,7]
Ensemble	65,4 [64,6 - 66,2]

Adapté de l'étude Eurocare-5 (Sant *et al.*, 2015)

1.1.2 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

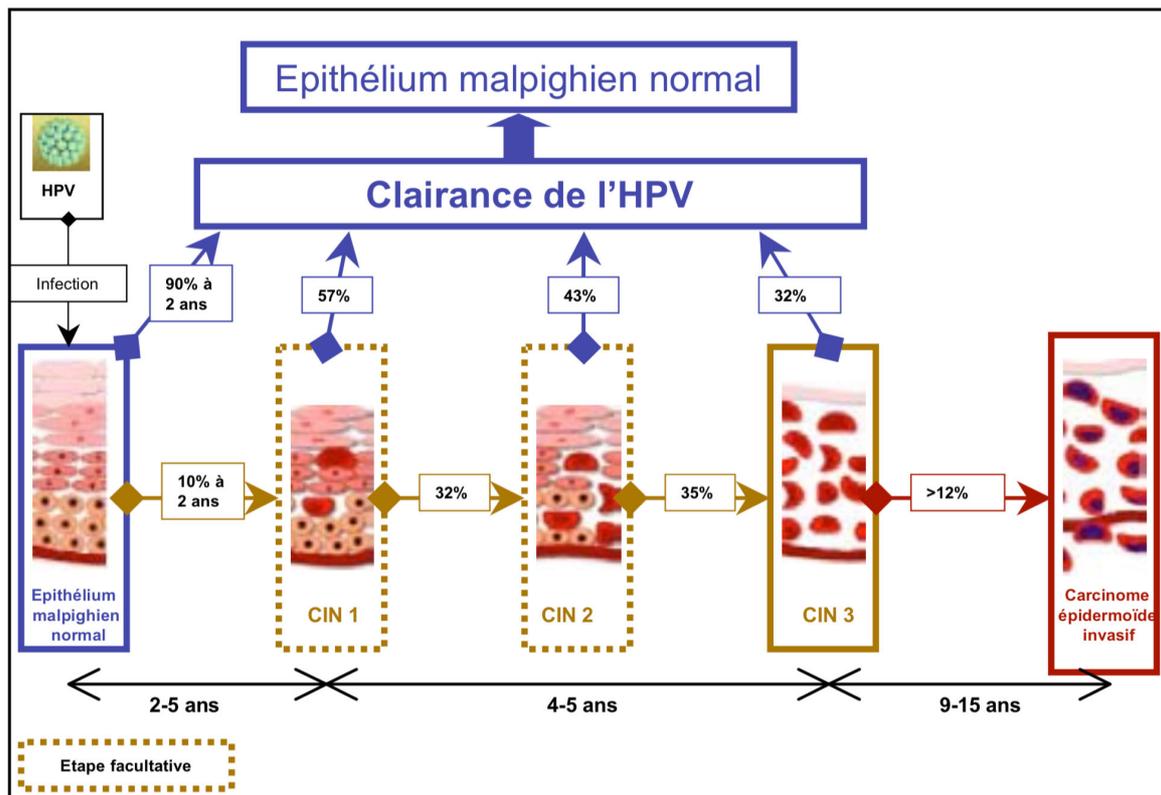
Le CCU est lié à l'infection persistante par des papillomavirus humains (HPV) oncogènes, sexuellement transmissibles, dont le portage prolongé peut conduire à la transformation néoplasique des cellules (Walboomers *et al.*, 1999). Parmi la quarantaine de génotypes à tropisme muqueux, 15 génotypes sont associés à un « haut risque » carcinogène (les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,

68, 73, 82) (Muñoz *et al.*, 2003). Ces génotypes peuvent être à l'origine de la promotion de cancers du col de l'utérus, du vagin ou de la vulve, de l'anus, ou de la sphère ORL. Le risque attribuable, c'est-à-dire la part des cas de CCU due aux HPV, est proche de 100 %.

Le délai entre la contamination par l'HPV et l'apparition éventuelle d'un CCU est très long (une vingtaine d'années). Au cours de cette période, le virus peut être éliminé de l'organisme ou devenir indétectable, on parle alors de clairance virale. La clairance virale se fait à chaque étape de l'histoire naturelle des papillomavirus avec une clairance variable selon divers facteurs immunologiques (Woodman, Collins and Young, 2007; Denis, Hanz and Alain, 2008). Cependant, la clairance virale correspond à l'élimination de l'infection virale la rendant indétectable par recherche d'ADN viral mais elle ne garantit toutefois pas que le virus a complètement disparu de l'organisme (Woodman *et al.*, 2001; Woodman, Collins and Young, 2007).

La persistance des lésions successives (néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN) et notamment les dysplasies sévères précancéreuses (adénocarcinomes *in situ* ou CIN3) entraîne un risque d'évolution vers un cancer invasif. Le risque d'évolution vers une dysplasie de haut grade et un cancer est proportionnel avec le temps de persistance de la lésion cytologique du col (Woodman *et al.*, 2001; International Agency for Research on Cancer, 2005; McCredie *et al.*, 2008). Chaque stade de lésion cytologique précancéreuse peut évoluer en une régression vers un épithélium normal, une persistance de la lésion ou une transformation en cancer invasif. Cela a été décrit à plusieurs reprises avec des taux de régression pour un suivi entre deux à sept ans de 57 à 32 % décroissant selon le stade de la lésion (CIN 1 à 3, lésions épidermoïdes intra-épithéliales respectivement de bas et de haut grade) (Ostör, 1993; Woodman *et al.*, 2001; International Agency for Research on Cancer, 2005; Duport, 2008; Tainio *et al.*, 2018) comme repris Figure 3.

Figure 3 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus



Extrait de (Duport, 2008). Figure 9, page 13.

En l'absence de dépistage, le cancer du col utérin peut être diagnostiqué à la suite de symptômes généraux aspécifiques (asthénie, anorexie, perte de poids, douleurs...) ou de symptômes plus évocateurs (comme des méno-métrorragies spontanées ou à la suite de rapports sexuels, des pertes vaginales pathologiques, une dysurie, des douleurs hypogastriques, un œdème d'un membre inférieur...). Le diagnostic est alors confirmé par biopsies du col utérin lors d'une colposcopie ou d'une conisation.

1.1.3 Prévention du cancer du col de l'utérus

Décrit depuis la fin des années 1920, le dépistage du CCU par frottis cervico-utérin (FCU) a été la première intervention proposée pour réduire la morbi-mortalité liée au CCU. Le dépistage est défini comme le repérage d'une maladie à un stade précoce chez un sujet asymptomatique. A ce titre, le dépistage est considéré comme relevant

de la prévention secondaire principalement. Cependant pour certaines tumeurs, le dépistage permet de détecter et traiter des lésions pré-néoplasiques permettant ainsi de réduire l'incidence du cancer et donc participant à la prévention primaire également. Il est impossible de dépister les lésions pré-invasives à l'examen au spéculum réalisé à l'œil nu.

Le dépistage par FCU permet d'identifier la présence de cellules anormales et c'est ensuite la colposcopie qui permet de repérer la zone de transformation anormale et d'en préciser la topographie. On ne dispose pas d'étude contrôlée randomisée démontrant l'efficacité de ce dépistage sur la mortalité par CCU, cependant il est admis que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays a été un élément déterminant dans l'évolution épidémiologique favorable de cette maladie et la plupart des pays européens ont donc adopté des recommandations en ce sens (Linos and Riza, 2000; Landy *et al.*, 2016). En France, malgré l'absence de dépistage organisé national, il était recommandé depuis de nombreuses années aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un dépistage individuel par FCU tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle (Haute Autorité de Santé, 2010). Le taux de couverture du dépistage autour de 60 % restait toutefois insuffisant et la mise en place en cours d'un dépistage organisé a pour objectif d'augmenter ce taux de couverture (Haute Autorité de Santé, 2010; INCa, 2015). Un dépistage plus précoce avant 25 ans semblerait par contre entraîner à la fois des surdiagnostics et des surtraitements (Duport, 2008; CNGOF, 2009; Vesco *et al.*, 2011; Haute Autorité de Santé, 2013).

Plus récemment, le lien entre infection par l'HPV et CCU a conduit au développement de vaccins contre certains HPV afin de prévenir cette infection. L'efficacité de cette vaccination à long terme est encore discutée (Landy *et al.*, 2018). En effet, les vaccins actuellement disponibles ne sont pas efficaces contre toutes les souches d'HPV responsables du CCU mais peuvent induire une protection croisée (correspondant à l'efficacité d'un vaccin contre des souches d'HPV non présentes dans celui-ci) (Malagón *et al.*, 2012; Meshher *et al.*, 2018). L'effet potentiel de la vaccination en termes de diminution de l'incidence des CCU a amené à recommander en France la vaccination chez les jeunes filles entre 11 et 14 ans ou jusqu'à 19 ans révolus en cas de rattrapage. La vaccination contre les HPV est actuellement prise en charge par l'Assurance Maladie en France à 65 % dans la population cible (HAS, 2017). On ne connaît cependant pas les conséquences que pourrait avoir une couverture vaccinale

conséquence de la population contre les HPV ciblés par le vaccin sur l'épidémiologie des différentes souches d'HPV d'une part, et sur l'évolution des comportements et des politiques de santé vis à vis du dépistage du CCU par FCU d'autre part (Bowyer *et al.*, 2014; El-Zein, Richardson and Franco, 2016; Chao *et al.*, 2017; Mesher *et al.*, 2018).

Parmi les génotypes faiblement oncogènes concernés par la vaccination, les génotypes 6 et 11 sont plutôt à l'origine de condylomes ou de verrues génitales. Les vaccins comportent de plus en plus de souches et le vaccin nonavalent contre neuf souches d'HPV a été rendu accessible en France à la fin de l'été 2018 (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018).

La morbi-mortalité liée au CCU est donc en grande partie évitable, tant par la vaccination (prévention primaire), que par le dépistage (prévention primaire et secondaire).

Le rôle des médecins généralistes (MG) dans les différents niveaux de prévention est reconnu, comme le rappellent les différentes définitions de leurs compétences (Allen *et al.*, 2002; Collectif, 2010). Concernant la prévention du CCU, les MG occupent une place de choix. En effet, ils sont en charge du suivi des jeunes filles au moment où la vaccination contre l'HPV est indiquée, et ils assurent de plus en plus fréquemment le suivi gynécologique de leurs patientes. De plus, médecin de premier recours, le médecin généraliste reste relativement plus accessible que les autres spécialistes, particulièrement en milieu rural (Conseil National de l'Ordre des Médecins, 2019).

1.2 La vaccination contre les papillomavirus humains, prévention primaire du cancer du col de l'utérus

1.2.1 Bivalent à nonavalent, les différents vaccins contre les papillomavirus humains oncogènes

En 2007, le premier vaccin contre les papillomavirus a été rendu disponible en France après son autorisation de mise sur le marché européenne en 2006 (Commission de la

Transparence, 2007; Direction Générale de la Santé, 2007). Vaccin quadrivalent protégeant contre les souches 6, 11, 16 et 18 le Gardasil® a été initialement remboursé en France pour les jeunes filles de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapport sexuel ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport. Cette première autorisation en France conseillait un schéma vaccinal en trois doses à 0, 2 et 6 mois pour un coût total de vaccination de 405,77 € pris en charge par le régime obligatoire de la Sécurité Sociale à hauteur de 65 % (soit un reste à charge maximal de 142,02 € sur l'ensemble du schéma vaccinal). Ce premier vaccin permettait donc de protéger les jeunes filles contre deux souches à haut risque oncogène (les génotypes 16 et 18) et deux autres souches plutôt responsables de condylomes et de verrues génitales (les génotypes 6 et 11).

Un second vaccin uniquement bivalent et protégeant contre les seuls génotypes 16 et 18 à haut risque oncogène responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010), le Cervarix®, a également été mis sur le marché européen un an plus tard et rendu dans le même temps disponible en France (Haut Conseil de la santé publique, 2007). Une analyse combinée de deux études (Kreimer *et al.*, 2015) allait ensuite démontrer qu'une vaccination avec une seule dose de ce vaccin bivalent pourrait être suffisante.

Il faut ajouter aux études d'efficacité de ces deux premiers vaccins la notion d'une possible protection croisée chez les jeunes femmes vaccinées (Malagón *et al.*, 2012). Dans le cadre de cette protection croisée, les jeunes femmes vaccinées contre les deux ou quatre souches du vaccin seraient également protégées contre des souches non présentes dans le vaccin (le type 31 principalement, mais également potentiellement les types 33, 45, 52 et 58). Cette protection croisée serait néanmoins potentiellement moins pérenne dans le temps selon le vaccin considéré et les études disponibles à ce jour.

Autorisé aux États-Unis fin 2014 (Kirby, 2015) puis en Europe en 2015 (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2015), un vaccin nonavalent (Gardasil 9®) permet à présent une couverture contre les génotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 soit neuf HPV à haut risque oncogène, responsables d'environ 90 % des cancers du col de l'utérus (Huh *et al.*, 2017). Disponible en France depuis fin août 2018 (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018) après un avis favorable modéré de la Haute Autorité de Santé (Commission de la Transparence, 2017), le prix du vaccin Gardasil

9[®] a été établi à 135,68 € PPTTC (Prix Public Toutes Taxes Comprises, comprenant les marges réglementées) à compter du 11 août 2018 (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018). Ceci a permis, par la suite, une diminution du prix négocié du Gardasil[®] (quadrivalent) à 108,63 € PPTTC à compter du 1er novembre 2018.

Conformément aux recommandations de 2017 du Haut Conseil de la Santé Publique (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017), la vaccination contre les HPV est actuellement recommandée en France, en prévention du cancer du col utérin, pour toutes les jeunes filles (immunocompétentes, les jeunes femmes infectées par le VIH ou transplantées bénéficiant de recommandations spécifiques) de 11 et 14 ans et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolu. Le schéma vaccinal recommandé comprend deux doses à six mois d'intervalle entre 11 et 14 ans (11 et 13 ans pour le Gardasil[®]) ou trois doses entre 15 et 19 ans (à 0, 2 et 6 mois pour Gardasil[®] et Gardasil 9[®] ; et 0, 1 et 6 mois pour Cervarix[®]). La vaccination contre les HPV est actuellement prise en charge par la part obligatoire de l'Assurance Maladie en France à 65 % dans la population cible (prise en charge diminuée de 0,50 € de franchise par boîte de médicament) (Commission de la Transparence, 2017), les 35 % restant étant à la charge des organismes complémentaires d'assurance maladie (mutuelle ou assurance) ou de la famille de jeunes femmes.

1.2.2 Couverture et adhésion vaccinales contre l'HPV

1.2.2.1 Comparaison internationale des taux de couverture vaccinale contre les HPV

La vaccination contre les HPV oncogènes tend à se diffuser largement dans les politiques vaccinales mondiales (Gallagher, LaMontagne and Watson-Jones, 2018). En France, la couverture vaccinale stagne autour de 25 % pour l'administration d'au moins une dose de vaccin à l'âge de 15 ans et autour de 20 % pour le schéma vaccinal complet (*Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge*, 2018) malgré la diminution du nombre de doses requises pour le schéma vaccinal complet. L'objectif de couverture vaccinale contre les HPV a été fixé à 60 %

dans le plan cancer 2014-2019 ('Plan Cancer 2014-2019', 2014). La faible couverture observée pourrait limiter à long terme l'impact sur la prévalence des HPV à haut risque en France (Centre national de référence Papillomavirus (CNRP), 2018), à la différence d'autres pays avec un taux de couverture plus important (Machalek *et al.*, 2018; Meshher *et al.*, 2018).

Les taux de couverture par la vaccination contre les HPV mesurés en France varient selon les études synthétisées dans le Tableau 2. Il faut noter que l'ensemble de ces taux issus de bases de données de remboursement de l'assurance maladie faisaient l'hypothèse d'une injection systématique du vaccin délivré et remboursé. Ce type d'étude pourrait compenser le biais déclaratif d'études directes auprès d'adolescentes ou de leurs parents, sans pouvoir garantir la certitude de l'injection effective du vaccin.

Tableau 2 : Couverture de la vaccination contre les HPV en France selon les principales études référencées

Étude	Source / population	Année	Couverture vaccinale avec délivrance	
			d'au moins une dose	du schéma complet
(Fagot <i>et al.</i> , 2011)	France, SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie)	2007-2009	20,5 à 50,8 %	28,5 %
(Ganry <i>et al.</i> , 2013)	Picardie	2009-2010	16,8 %	6,5 %
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2011)	France, Echantillon Généraliste Bénéficiaire (EGB)*	2010	38,7 à 52,6 %	20,3 à 36,0 %
(Héquet <i>et al.</i> , 2015)	France, EGB*	2012-2014	21,5 à 33,6 %	18,2 %
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2017)	France, Echantillon Généraliste Bénéficiaire (EGB)*	2015	19,2 à 31,4 %	13,7 à 28,4 %
(Gagnière <i>et al.</i> , 2019)	Ille-et-Vilaine, Journée défense et citoyenneté	2015-2018		29,3 à 35,6 %

* l'Échantillon Généraliste Bénéficiaire (EGB) correspond à un échantillon représentatif d'1/97^{ème} de la population présente dans la base des assurés des principaux régimes de l'Assurance Maladie

En Europe, l'Angleterre et la Norvège sont deux pays où il existe depuis près de 10 ans un programme national de vaccination contre l'HPV chez les jeunes filles avec des taux de couverture dépassant les 70 % (Feiring *et al.*, 2018; Mesher *et al.*, 2018). Il semble ainsi maintenant bien établi qu'une couverture vaccinale importante permet une réduction de la prévalence des HPV à haut risque, couverts par le vaccin, voire dans le cadre d'une protection croisée. De façon analogue, une réduction significative des lésions précancéreuses a été relevée en Ecosse chez les jeunes filles vaccinées à 10 ans de l'introduction du vaccin bivalent avec des taux de couverture entre 65 et 85 % (Palmer *et al.*, 2019).

En Australie également (Machalek *et al.*, 2018) le programme national de vaccination quadrivalente instauré depuis 2007 a permis d'observer une baisse de la prévalence des HPV ciblés par le vaccin de 22,7 % en 2005-2007 à 1,5 % en 2015 chez les jeunes femmes de la classe d'âge de 18 à 24 ans. Par ailleurs, une baisse significative de la prévalence des HPV ciblés par le vaccin de 11,1 % en 2005-2007 à 1,1 % en 2015 était également observée chez les femmes de la classe d'âge de 25 à 35 ans malgré une couverture vaccinale moindre chez celles-ci. Cette diminution importante était probablement du fait d'une protection de groupe complémentaire aux effets du vaccin précédemment décrits.

1.2.2.2 Freins à la vaccination contre l'HPV en France et obligation vaccinale

La réticence à la vaccination est en général forte en France. Certains des freins sont communs à tous les vaccins alors que d'autres sont plus spécifiques à certains vaccins et notamment à la vaccination contre l'HPV.

Parmi les freins généraux on note :

- le manque d'information des parents et des jeunes filles (Robert, 2012; Patel and Berenson, 2013; Saint-Ange, 2014),
- l'impact des réseaux sociaux dans les réticences vaccinales en France (Federspiel, 2018) ou à l'étranger (Stephens and Thomas, 2014).

La vaccination contre les HPV fait également face à des freins spécifiques en France, et notamment la crainte des effets indésirables (Saint-Ange, 2014; Bouvret *et al.*, 2016).

Pourtant le profil des effets indésirables déclarés reste globalement rassurant avec une majorité d'effets indésirables non graves habituels à type de céphalées, myalgies et arthralgies, réactions bénignes au site d'injection, fièvre, réactions urticariennes et sensations vertigineuses (Pellegrino *et al.*, 2013; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) and Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS), 2015; Collectif, 2015; European Medicines Agency, 2015; Bonaldo *et al.*, 2019).

Les effets indésirables les plus surveillés étaient les maladies auto-immunes et en particulier les scléroses en plaque, les maladies inflammatoires chroniques intestinales et les syndromes de Guillain-Barré. Si les surveillances française et australienne n'ont pas retrouvé de différence significative pour la plupart des maladies surveillées, il n'en a pas été de même en France pour le syndrome de Guillain-Barré (Chao *et al.*, 2012; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) and Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS), 2015; Scheller *et al.*, 2015; Meggiolaro, Migliara and La Torre, 2018). Une étude pharmaco-épidémiologique de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament française (ANSM) a retrouvé une survenue rare de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 jeunes filles vaccinées par rapport aux jeunes filles non vaccinées du même âge, à mettre en balance avec l'efficacité connue du vaccin et les données d'efficacité à long terme en attente de confirmation (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) and Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS), 2015; Miranda *et al.*, 2017).

Afin de contrer les réticences vaccinales françaises, l'article 49 de la Loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (*LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018*, 2017) a élargi les obligations vaccinales en les portant de trois à 11 vaccins :

- antidiptérique,
- antitétanique,
- antipoliomyélitique,
- contre la coqueluche,
- contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b,
- contre le virus de l'hépatite B,

- contre les infections invasives à pneumocoque,
- contre le méningocoque de sérogroupe C,
- contre la rougeole,
- contre les oreillons,
- contre la rubéole.

Cette décision était motivée par la volonté d'améliorer la protection collective contre ces maladies et de prévenir leurs complications. Le décret d'application du 25 janvier 2018 (*Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire*, 2018) en a fixé les modalités et notamment l'adaptation de la mise en œuvre au calendrier vaccinal, après avis de la Haute Autorité de Santé comme défini par la loi. Cet élargissement des obligations vaccinales ne concernait toutefois pas les vaccins contre les HPV mais uniquement des vaccinations initiées dans la petite enfance avant les admissions en collectivités.

1.3 Le dépistage par frottis cervico-utérin du cancer du col de l'utérus

1.3.1 Le dépistage du cancer du col utérin par frottis cytologique du col de l'utérus

1.3.1.1 Description du dépistage

Il est impossible de dépister les lésions pré-invasives à l'examen au spéculum réalisé à l'œil nu. Si différentes méthodes de dépistage du cancer du col utérin existent à l'heure actuelle, le dépistage du CCU reposait antérieurement sur un dépistage en deux étapes initié par une analyse cytologique dite « frottis de Papanicolaou » (frottis ou *Pap smear* en anglais) ou une cytologie en milieu liquide identifiant la présence de cellules anormales. Le frottis cervico-utérin (FCU) a pour objectif de dépister les lésions histocytologiques évocatrices d'un carcinome épidermoïde du col utérin (voire

d'un adénocarcinome glandulaire) ou les lésions précancéreuses également appelées néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de stade 1 à 3 (International Agency for Research on Cancer, 2005; Barré, 2009; Haute Autorité de Santé, 2010, 2013).

En France, les frottis peuvent être pratiqués par les médecins généralistes (médecin traitant ou autre médecin généraliste que son médecin traitant, dont les médecins exerçant en centre de planification et d'éducation familiale, CPEF, ou en centre d'examens de santé), les gynécologues (parfois également obstétriciens), les sages-femmes (ou maïeuticiens) depuis 2009, et plus rarement sur prescription médicale par le médecin biologiste du laboratoire d'analyses médicales.

Différentes conduites doivent être tenues lorsque le frottis s'avère anormal (Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique, 2002; INCa, 2016a) :

- en cas de détection d'une atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (*Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL, ASC-H*), pouvant donc évoquer un CIN 2 ou 3 voire un cancer invasif, une colposcopie est recommandée d'emblée ;
- en cas de détection d'une ou plusieurs atypie(s) des cellules malpighiennes de signification indéterminée (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US*), plusieurs prises en charge peuvent être envisagées :
 - o soit une colposcopie d'emblée ;
 - o soit une recherche des HPV oncogènes, qui peut être réalisée directement sur le frottis en milieu liquide sans nécessité de nouveau prélèvement, la colposcopie n'étant indiquée que si la recherche d'HPV est positive (Kjaer *et al.*, 2006),
 - o soit un frottis de contrôle six mois plus tard, la coloscopie n'étant indiquée que si les lésions persistent, ou en cas de réapparition des lésions dans la suite de la surveillance ;
- en cas de détection d'une lésion de bas grade, de haut grade ou d'un cancer invasif, une colposcopie d'emblée est bien entendue recommandée.

La réalisation de la colposcopie vise à identifier la zone de transformation anormale, spécifier la topographie et confirmer le type de lésion présente afin de définir la

meilleure stratégie thérapeutique (Peto *et al.*, 2004; Jordan *et al.*, 2009). Il est très important de rappeler que des lésions traitées à un stade le plus précoce possible seront de meilleur pronostic (International Agency for Research on Cancer, 2005), même si une surveillance active peut faire partie des options dans certains cas de lésions précancéreuses chez les patientes adhérentes au suivi (Tainio *et al.*, 2018). La colposcopie consiste à réaliser un examen du col utérin à l'aide d'une loupe binoculaire appelée colposcope après l'application d'acide acétique et de lugol, qui permettent de colorer les zones d'atypie. La colposcopie peut être réalisée en milieu ambulatoire comme en milieu hospitalier par tout médecin formé à cet examen et équipé d'un colposcope.

Depuis 1990 en France (Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française, 1990), il est recommandé aux femmes âgées de 25 à 65 ans d'effectuer un dépistage cytologique opportuniste individuel tous les trois ans après deux dépistages cytologiques normaux espacés d'un an (Barré, 2009). Le dépistage opportuniste est consécutif à un contact entre la femme et un professionnel de santé, et fera suite à une sollicitation par la femme ou par le professionnel de santé de ce dépistage (Service évaluation technologique / Service évaluation économique, 2004). *A contrario* le dépistage organisé s'applique à une population déterminée et sur invitation. Par ailleurs, dans le cadre d'un dépistage dit « de masse », la population (d'une large tranche d'âge) recrutée n'est pas sélectionnée alors qu'un dépistage ciblé (ou sélectif) va concerner une population recrutée sur des critères complémentaires préalablement définis (correspondant à des facteurs de risques mis en évidence par des études préalables).

Le dépistage est considéré comme le déterminant le plus important de la réduction de l'incidence et de la mortalité liée au CCU dans les pays développés (International Agency for Research on Cancer, 2005; Gakidou, Nordhagen and Obermeyer, 2008; Andrae *et al.*, 2012), et un facteur majeur pour préserver la fertilité des femmes affectées (R. A. Anderson *et al.*, 2018). Si le dépistage semblerait avoir un impact confirmé sur la mortalité par cancer, son impact sur la prévention des lésions avancées semblait moindre (Landy *et al.*, 2016). Une périodicité des FCU à 10 ans après un premier FCU négatif chez toutes les femmes de 35 à 64 ans semblerait réduire le risque cumulé de cancer du col de 64,1 % (International Agency for Research on

Cancer, 2005), la réduction du risque cumulé augmentant à 90,8 % pour une périodicité triennale.

1.3.1.2 Couverture du dépistage par FCU

Malheureusement, la couverture du dépistage par FCU reste insuffisante en France avec un taux de couverture effective de 58,7 % en 2003-2005 à 61,2 % en 2010-2013 (les taux de couverture brute déclarative étant toujours vraisemblablement surestimés) (Duport, 2008; Gakidou, Nordhagen and Obermeyer, 2008; Santé Publique France, 2019).

1.3.1.3 Freins au dépistage par FCU

Dans certains pays, parfois moins développés, la faible couverture nationale du dépistage par FCU est liée en partie aux politiques de dépistage et de formation à ce dépistage mises en place dans le pays (International Agency for Research on Cancer, 2005). Les dépistages ciblés semblent devoir être mis en place auprès de certaines catégories de femmes, en fonction de leurs motivations, de leur âge, de leurs convictions culturelles ou religieuses, de leur appartenance ethnique ou de leur accès aux soins médicaux (Eaker, Adami and Sparén, 2001; Gakidou, Nordhagen and Obermeyer, 2008; Moser, Patnick and Beral, 2009; Weller and Campbell, 2009; Kristensson *et al.*, 2014; Wardle *et al.*, 2015).

En effet, les femmes ne participant pas au dépistage du CCU ne percevraient ni la gravité de la maladie dépistée ni l'intérêt du dépistage d'une part, et seraient freinées par le temps nécessaire au dépistage et le coût du dépistage d'autre part (Eaker, Adami and Sparén, 2001). Ainsi, les femmes plus âgées et plus pauvres sembleraient être une cible spécifique pertinente du fait de leur moindre participation (Gakidou, Nordhagen and Obermeyer, 2008; Weller and Campbell, 2009; Kristensson *et al.*, 2014). L'absence de participation à un autre dépistage comme celui du cancer du sein ne semblait pas être forcément un facteur de non-participation au dépistage du CCU du fait des facteurs organisationnels différents (les mammographies impliquent le recours à un plateau technique parfois éloigné du domicile plus que ne le sont les professionnels pouvant effectuer le frottis) (Moser, Patnick and Beral, 2009). L'origine ethnique serait un facteur de moindre participation au dépistage pour le CCU alors

qu'il ne l'est pas pour le cancer du sein (Moser, Patnick and Beral, 2009; Weller and Campbell, 2009). Ces facteurs sociodémographiques et culturels, et les représentations qui en découlent, seraient donc des facteurs importants à prendre en compte de façon adaptée et flexible pour améliorer la participation au dépistage du CCU (Weller and Campbell, 2009). D'autres facteurs pourraient également jouer un rôle et notamment les moindres contacts avec les professionnels de santé de premier recours, le faible niveau d'étude, ou l'absence d'union civile ou mariage (Kristensson *et al.*, 2014).

1.3.2 Du dépistage opportuniste au dépistage organisé, état du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

La mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays a été un facteur déterminant de l'évolution épidémiologique favorable de la maladie et la plupart des pays européens ont adopté des recommandations en ce sens (Linos and Riza, 2000; International Agency for Research on Cancer, 2005). En France, jusqu'en 2018, alors que le cancer du sein et le cancer colorectal bénéficiaient d'un dépistage organisé généralisé depuis respectivement 2004 et fin 2008, le dépistage du CCU restait opportuniste.

En vue de favoriser la généralisation du dépistage du CCU, la réglementation de la cotation des actes médicaux permet depuis le 22 mars 2012 de cumuler la cotation de l'acte technique de frottis en sus de la consultation clinique médicale pour les gynécologues et médecins généralistes rémunérés à l'acte. Ainsi en 2018, l'acte de FCU représentait un coût de 12,46 € (acte de prélèvement codé JKHD001) en sus de la consultation médicale soit un coût total de 37,46 € (chez un médecin généraliste de secteur 1 codant G ou GS + JKHD001) à 42,46 € (chez les gynécologues en tarifs opposables ne pratiquant pas de dépassement d'honoraire et codant CS + MPC + MCS + JKHD001). Ce coût total pouvait aller jusqu'à 60,46 € si la consultation était donnée dans le cadre d'un avis de consultant (APC + JKHD001). Ce coût initial de prélèvement était à compléter ensuite d'un coût de 15,40 € pour l'analyse cytopathologique (JKQP001 devenu en 2014 pour les frottis de dépistage JKQX001 et JKQX008 respectivement pour les frottis sur lame et les frottis « en phase liquide »).

La transmission du prélèvement au laboratoire d'analyses était alors dépendante du type de prélèvement (sur lame ou en milieu liquide) et de l'organisation locale en fonction des accords entre les praticiens préleveurs et les laboratoires d'analyses pour sa prise en charge. L'ensemble de ces actes (hors dépassement) est actuellement pris en charge en France à 70 % par la part obligatoire de l'Assurance Maladie (prise en charge diminuée de 1 € de participation forfaitaire de l'assuré par acte médical). Les 30 % restant (et les éventuels dépassements d'honoraires) sont à la charge des organismes complémentaires (mutuelle ou assurance) auxquels a pu souscrire la femme, ou à sa charge directe.

Après une période expérimentale dans certains départements (Duport *et al.*, 2007, 2014; Beltzer, Hamers and Duport, 2017), un dépistage organisé du CCU est en train d'être mis en place ('Plan Cancer 2014-2019', 2014; *Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018) avec pour objectif d'augmenter le taux de participation au dépistage (Haute Autorité de Santé, 2013; Santé Publique France, 2019), et un ciblage spécifique sur certaines populations défavorisées reste une possibilité supplémentaire pour l'avenir (INCa, 2015, 2016b; *Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018).

Entre 1991 et 2006, quatre départements français ont initié durablement une expérimentation à une organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus (Duport *et al.*, 2007) : l'Isère et la Martinique à partir de 1991, le Bas-Rhin à partir de 1994 et le Haut-Rhin à partir de 2001. Le Doubs a pour sa part arrêté son expérimentation fin 2004.

En Isère (Duport *et al.*, 2007), le programme reposait sur des invitations à des consultations de dépistage biennales (à réaliser auprès de leur médecin généraliste) chez les femmes de 50 à 74 ans ciblant le dépistage des cancers colorectal, du sein et du col de l'utérus. Des invitations au dépistage du cancer du col étaient également adressées aux femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas bénéficié de FCU depuis plus de 3 ans (pour la tranche d'âge 50-65 ans, l'invitation était incluse dans l'invitation aux consultations de dépistage du cancer du sein). Les invitations étaient envoyées par la structure de gestion du dépistage organisé aux femmes ciblées à l'aide de fichiers transmis par les caisses d'Assurance Maladie. Concernant le dépistage du CCU, les

invitations étaient envoyées annuellement selon une campagne triennale alternant le ciblage des femmes de 25 à 38 ans, puis celles de 39 à 50 ans et enfin celles de 51 à 65 ans. En l'absence de participation après invitation, les femmes étaient relancées 12 mois après l'invitation pour limiter l'impact des invitations triennales. Les analyses des frottis réalisés dans le cadre de ce dépistage sur invitation étaient prises en charge à 100 %. Toutes les structures d'anatomocytopathologie du département participaient à ce programme et envoyaient à la structure de gestion le résultat des analyses du frottis pour chaque femme s'il avait été réalisé dans le cadre du dépistage organisé.

En Martinique (Duport *et al.*, 2007), c'est l'Assurance Maladie qui invitait les femmes de 25 à 65 ans tous les trois ans. Le frottis de dépistage réalisé dans le cadre du dépistage sur invitation était également pris en charge à 100 %. Dans le cadre d'une campagne triennale similaire à celle organisée en Isère, les femmes de 50 à 65 ans étaient invitées la première année, puis les femmes de 35 à 49 ans et enfin les femmes de 25 à 34 ans la troisième année. L'organisation différait ensuite de l'Isère car en Martinique c'est la structure de gestion qui recevait les frottis et les adressait elle-même aux laboratoires d'anatomocytopathologie pour lecture. La structure de gestion recevait ensuite en retour les résultats de l'ensemble des frottis, réalisés ou non dans le cadre du dépistage organisé, si la lecture avait été effectuée par un laboratoire martiniquais.

Enfin en Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) (Duport *et al.*, 2007), le programme organisé ciblait les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué de FCU dans les trois ans en les faisant inviter par la structure de gestion après croisement des données transmises par les caisses d'assurance maladie et la base cytopathologique propre à la structure de gestion, qu'elle avait progressivement constituée. Les invitations étaient envoyées aux femmes ciblées au cours de leur mois d'anniversaire. Il n'y avait pas de prise en charge financière particulière des frottis réalisés suite à une invitation.

A partir de 2010, ce sont 13 départements français, incluant les quatre départements précédemment cités, qui ont débuté une expérimentation uniformisée sur le modèle initialement mis en place en Alsace (Duport *et al.*, 2014). Les neuf nouveaux départements étaient le Cher, l'Indre-et-Loire, le Maine-et-Loire, la Réunion, le Val-de-Marne et les quatre départements d'Auvergne (l'Allier, le Cantal, la Haute-Loire et le Puy-de-Dôme). L'organisation consistait à faire inviter par la structure de gestion considérée, sur une période de trois ans, les femmes de 25 à 65 ans révolus qui

n'avaient pas réalisé de frottis depuis trois ans et à faire recueillir ensuite par la structure la totalité des résultats des femmes ayant réalisé un frottis (que celui-ci ait été réalisé suite à l'invitation ou spontanément dans le cadre d'un dépistage opportuniste). Les structures participant aux expérimentations antérieures ont alors continué leur rythme d'invitation indépendamment du rythme des nouvelles structures et la mise en place des relances est restée hétérogène au sein des différentes structures de gestion. Cette expérimentation a permis une majoration de la participation (au moins 10 % de participation supplémentaire liée au dépistage organisé dans chacun des nouveaux départements expérimentaux) avec une bonne qualité du dépistage selon le cahier des charges établi (qualité du prélèvement, taux de lésions dépistées) (Duport and Beltzer, 2016; Beltzer, Hamers and Duport, 2017).

Le cahier des charges du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été publié au Journal Officiel du 6 mai 2018 (*Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018). Il prévoit ainsi de faire envoyer par les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers une invitation au dépistage pour toutes les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas été dépistées depuis plus de 36 mois avec une relance si nécessaire au bout de 12 mois. L'absence de dépistage est évaluée par l'absence de remboursement d'examen cytopathologique de dépistage de prélèvement du col utérin. Avec le courrier d'invitation, les femmes pourront alors bénéficier d'une prise en charge intégrale par l'Assurance Maladie de l'examen cytopathologique (qui aura dû être réalisé préférentiellement en phase liquide conformément au cahier des charges reprenant les recommandations de la HAS). Pour le démarrage du programme, il est prévu d'inviter en priorité les femmes de 62 à 65 ans.

1.3.3 La détection des papillomavirus oncogènes, introduction progressive des autoprélèvements vaginaux dans le dépistage du cancer du col utérin

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus a montré que celui-ci est lié à la présence des HPV à haut risque oncogène (Franco, Rohan and Villa, 1999; Bosch *et al.*, 2002) dont le portage et la pathogénicité diminuent avec l'âge mais dont la persistance entraîne des lésions de grade croissant (Rodriguez *et al.*, 2010). De nouvelles techniques de dépistage explorant la présence d'HPV à haut risque oncogène, facteur de risque prédictif de cancer du col utérin, ont donc été développées.

Le typage de la présence de ces HPV est déjà recommandé en France suite à un résultat dit « ASCUS » (*Atypical squamous cells of undetermined significance* ou « atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ») à l'analyse cytologique du FCU (Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique, 2002; INCa, 2016a) et son intérêt a été confirmé dans une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* (Arbyn, 2013).

Par ailleurs, ce typage a également prouvé un intérêt en dépistage couplé systématique initial (c'est à dire un dépistage des HPV oncogènes couplé à un FCU en phase liquide) (Kitchener *et al.*, 2011). Il a récemment été recommandé dans le cadre du dépistage du CCU soit en test couplé soit en test initial primaire (Ronco *et al.*, 2014; Rebolj *et al.*, 2019). Sa grande sensibilité pour le dépistage des lésions néoplasiques intra-épithéliales est contrebalancée par une moindre spécificité. Récemment, les techniques de dépistage de ces HPV en première intention ont en effet prouvé leur efficacité dans le dépistage du CCU ou du risque de lésion intraépithéliale chez les femmes (Cuzick *et al.*, 2006; Murphy *et al.*, 2012; Bosgraaf *et al.*, 2015; Goodman, 2015; Racey *et al.*, 2015; Ogilvie *et al.*, 2018; Rebolj *et al.*, 2019). Ainsi, les différentes techniques de dépistage sont différemment recommandées selon les pays, l'OMS recommandant le FCU éventuellement couplé au dépistage des HPV à haut risque oncogène (Haute Autorité de Santé, 2010). En cas de dépistage HPV positif avec cytologie négative il s'agirait d'un argument important pour maintenir un dépistage cytologique rapproché (Elfström *et al.*, 2015; Rebolj *et al.*, 2019). Un dépistage HPV négatif serait un argument pour ne maintenir ensuite que ce dépistage

de façon plus espacé que les recommandations cytologiques antérieurement appliquées (Rebolj *et al.*, 2019).

Le dépistage par typage des HPV à haut risque semblait par ailleurs obtenir l'adhésion des femmes quand il était réalisé par autoprélèvement avec dans la dernière méta-analyse sur le sujet une augmentation relative de la participation de 2,33 (en intention de traiter et avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,86 à 2,91) (Barbee *et al.*, 2010; Bosgraaf *et al.*, 2014; Arbyn, Smith, *et al.*, 2018; Polman *et al.*, 2019). Ce dépistage apparaissait par ailleurs rentable (Mittendorf *et al.*, 2007; Haguenoer *et al.*, 2014), notamment du fait de la moindre fréquence semblant requise par ce dépistage qui présente moins de faux-négatifs que la cytologie. Le plus faible taux de faux-négatifs de ces nouvelles techniques de dépistage semblerait en effet permettre d'espacer sur le long terme la fréquence des dépistages en cas de dépistage négatif, au moins sur une fréquence de dépistage tous les cinq ans *versus* trois ans actuellement pour la cytologie standard (Lazcano-Ponce *et al.*, 2011; Elfstrom *et al.*, 2014; Ronco *et al.*, 2014).

Des analyses coût-efficacité simulées sur des données disponibles avant la mise en place du dépistage organisé en France confirmaient par ailleurs l'intérêt de considérer rapidement l'implémentation d'un dépistage des HPV oncogènes dans la stratégie de dépistage française (Barré *et al.*, 2017). Toutefois, si les autoprélèvements sembleraient être un bon moyen d'atteindre les femmes peu ou pas dépistées et de les inscrire de nouveau dans un schéma de dépistage, il faudra veiller à ce que cela ne vienne pas créer par ailleurs un sur-dépistage d'autres femmes adéquatement dépistées par ailleurs (Pedersen *et al.*, 2018).

1.4 Places du médecin généraliste dans les préventions primaire et secondaire du cancer du col de l'utérus

Comme rappelé précédemment, l'un des rôles des médecins généralistes est un rôle de prévention à la fois au niveau individuel et au niveau de la population desservie par

leur lieu d'exercice (Allen *et al.*, 2002; Collectif, 2010). Cette mission de prévention a récemment été confirmée comme représentant une médiane de 14,9 % de l'activité des médecins généralistes et comme étant (Gelly, Le Bel, Aubin-Auger, Mercier, E. Youssef, *et al.*, 2014; Letrilliart *et al.*, 2014) :

- liée aux caractéristiques d'activité professionnelle : la proportion de patients de 18 ans ou moins, la proportion de visites à domicile et la proportion de consultation de moins de 10 minutes semblant négativement corrélées avec la pratique de consultation de prévention ;
- mais sans association retrouvée avec le genre du médecin généraliste ou la localisation géographique de son lieu d'exercice.

Les consultations dédiées exclusivement à la prévention seraient par ailleurs des consultations de durée plus courte (Gelly, Le Bel, Aubin-Auger, Mercier, É. Youssef, *et al.*, 2014). La réalisation des consultations de prévention pose plusieurs questions en France. En effet, le médecin généraliste français était historiquement rémunéré « à l'acte » avec un montant forfaitaire pour chaque acte réalisé mais il n'existe à l'heure actuelle toujours aucune cotation d'« acte de prévention ». Cette rémunération a récemment été progressivement diversifiée avec l'introduction d'une part de rémunération à la capitation (un forfait pour les individus dont le médecin est le médecin traitant déclaré, sans tenir compte du nombre d'actes réalisés auprès de ces individus chaque année) et d'autre part d'une rémunération dite « sur objectifs de santé publique » (ROSP, initialement appelée rémunération à la performance ou *P4P* pour *payment for performance*) (Saint-Lary *et al.*, 2015). Cette dernière rémunération attribue à chaque médecin un nombre annuel de points obtenus par la réalisation de divers objectifs définis conventionnellement. Le point a une valeur monétaire et la rémunération globale est ensuite pondérée sur différents critères dont la taille de la patientèle dont le médecin est déclaré médecin traitant, la proportion de patients bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle (CMU), etc. Ni la rémunération forfaitaire à la capitation ni la ROSP ne permettent à ce jour de rémunérer les consultations de prévention qui seraient réalisées spécifiquement par le médecin. Par contre, un objectif de santé publique de la convention actuelle signée en 2016 porte sur la part de patientes de 25 à 65 ans ayant bénéficié d'un frottis au cours des trois dernières années au sein de sa patientèle. L'objectif intermédiaire est ici fixé à 52 %, l'objectif cible à 65 % et le nombre de points maximal de l'item est de 40 points.

En 2019, chaque point est valorisé à hauteur de sept euros, ce qui représente une rémunération annuelle de 280 euros si l'objectif cible est atteint.

1.4.1 Place privilégiée du médecin généraliste dans le cadre de la prévention primaire du cancer du col de l'utérus

Concernant la vaccination contre les HPV à haut risque oncogène, elle intervient chez les jeunes filles à un âge auquel il n'y a que très rarement un suivi gynécologique déjà institué et concomitamment à une implication alors moindre des pédiatres. Par ailleurs médecin de premier recours, le médecin généraliste reste relativement plus accessible que les autres spécialistes, particulièrement en milieu rural comme nous l'avons déjà rappelé précédemment (Conseil National de l'Ordre des Médecins, 2019). Il représente également parfois un déterminant majeur de la décision de vaccination contre les HPV, à la fois pour les jeunes filles mais également pour leurs parents (Dela Cruz *et al.*, 2017).

Outre les freins à la vaccination évoqués précédemment, plusieurs études régionales ont également retrouvé des freins à cette vaccination exprimés par les médecins français (Plaisantin, 2008; Bouvret *et al.*, 2016). Dans les deux cas, les réticences exprimées concernaient principalement les effets indésirables mal connus à long terme (déjà discutés précédemment, cf. paragraphe 1.2.2.2 concernant les freins à la vaccination contre l'HPV en France). De nombreuses études de surveillance ont pourtant été rassurantes à ce sujet à ce jour (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) and Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS), 2015; Scheller *et al.*, 2015; Miranda *et al.*, 2017; Arbyn, Xu, *et al.*, 2018; Meggiolaro, Migliara and La Torre, 2018).

Par ailleurs et comme évoqué précédemment, la vaccination contre les HPV n'a pas été comprise dans l'élargissement des obligations vaccinales de 2018 (*LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018*, 2017). Afin de pallier aux couvertures vaccinales insuffisantes et de surmonter les réticences, le Haut Conseil de Santé Publique français a même envisagé de proposer à nouveau

un programme de vaccination scolaire (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014). Si les réticences historiques françaises depuis la controverse sur la vaccination contre l'hépatite B et son lien avec la sclérose en plaque laissaient présager des difficultés à remettre en place de tels programmes en France, une expérimentation de vaccination scolaire dans les régions Grand Est et Guyane doit être débutée en octobre 2019. L'expérimentation devrait consister en une première dose de vaccination des jeunes filles de la classe de 6^{ème} à la classe de 3^{ème} de moins de 15 ans (avec seconde injection à 6 mois de la première). Cette expérimentation resterait dans le cadre de l'absence d'obligation vaccinale et de la nécessité du recueil du consentement des parents (*Décret n° 2019-712 du 5 juillet 2019 relatif à l'expérimentation pour le développement de la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains*, 2019; *Expérimentation vaccination HPV en milieu scolaire : le recteur et la directrice générale de l'ARS se félicitent que la Guyane ait été retenue par le ministère*, 2019).

L'âge recommandé pour la vaccination étant un âge auquel les adolescents consultent moins, l'État français a récemment modifié le calendrier des examens obligatoires de suivi préventif de l'enfant et de l'adolescent afin de le mettre en cohérence avec le calendrier vaccinal (*Décret n° 2019-137 du 26 février 2019 relatif aux examens médicaux obligatoires de l'enfant et au contrôle de la vaccination obligatoire*, 2019; *Arrêté du 26 février 2019 relatif au calendrier des examens médicaux obligatoires de l'enfant*, 2019). Ce nouveau calendrier introduit ainsi notamment trois examens de suivi préventif obligatoires entre 8 et 9 ans, entre 11 et 13 ans, et entre 15 et 16 ans intégralement pris en charge par l'Assurance Maladie à compter du 1^{er} mars 2019. Un des aspects à mesurer sera l'observance à ce suivi obligatoire et l'augmentation potentielle de la couverture vaccinale qui pourrait en résulter, les médecins généralistes étant en première ligne pour la réalisation de ces examens.

1.4.2 Place du médecin généraliste dans le dépistage du cancer du col de l'utérus et spécificités françaises

Au sein de leurs missions de dépistage, les médecins généralistes (MG) jouent un rôle important dans la prévention et la gestion des cancers, et particulièrement pour le cancer du col de l'utérus (Hermens *et al.*, 2000; Osborn *et al.*, 2012; Martín-López *et al.*, 2013). En effet, ce sont les MG fournissent de plus en plus fréquemment des soins gynécologiques à leurs patientes (Cohen, Madelenat and Levy-Toledano, 2000; Haute Autorité de Santé, 2010) même si les gynécologues français restent les réalisateurs de 80 à 90 % des FCU (Haute Autorité de Santé, 2010). De plus, l'accès au MG est relativement plus facile que l'accès à d'autres spécialistes, même en milieu rural (Conseil National de l'Ordre des Médecins, 2019). Cependant en France à l'heure du dépistage opportuniste, pour différentes raisons, les omnipraticiens participaient encore récemment assez peu au dépistage du CCU, comme le montraient les études sur le sujet (Rigal *et al.*, 2011; Vasseur, 2014).

Il faut toutefois remarquer qu'en France, si l'introduction du médecin traitant en 2004 a donné au MG une fonction de pivot du système de soins (*LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, 2004; Code de la sécurité sociale - Article L162-5-3, no date*), il reste vis-à-vis des gynécologues dans une position particulière. En effet, le système du médecin traitant a laissé au gynécologue une place potentielle de médecin de premier recours de la santé de la femme sans introduire le concept de *gatekeeper* (filtre pour l'accès aux praticiens de second recours) du médecin traitant vis-à-vis des gynécologues, alors qu'il l'est pour la majorité des autres spécialistes (à l'exception également des ophtalmologues, des pédiatres et des stomatologues) (Bourgueil, Marek and Mousquès, 2009). Les modalités d'introduction d'un dépistage organisé du CCU pourraient modifier la place du généraliste dans cette pratique de prévention, s'il lui était alors confié un rôle de « pivot » similaire à ce qui avait été préconisé lors de la mise en place du dépistage organisé du cancer colorectal (Viguié *et al.*, 2011) et à ce qui a pu être recommandé par certains auteurs dans divers champs de compétences du médecin généraliste (Starfield, 2012). En France, l'accessibilité financière des MG (92,30 % en secteur à honoraires opposables en 2016 (*Démographie des professionnels de santé libéraux - data.gouv.fr, 2016*)) par rapport

aux gynécologues qui sont majoritairement en secteur conventionnel à honoraires libres ou à dépassement d'honoraires (61,15 % en France en 2016 (*Démographie des professionnels de santé libéraux - data.gouv.fr*, 2016), soit 38,85 % de gynécologues en secteur à honoraires opposables) pourrait représenter une voie pour surmonter ce frein d'accès aux soins gynécologiques pour les femmes (Guyomard, 2018). Cependant maintenir le libre accès et le recours parallèle aux médecins généralistes et aux gynécologues peut également apparaître comme une opportunité de maximiser les modes de recours au dépistage du CCU. Il faudra par ailleurs dans tous les cas surmonter les freins évoqués par les médecins généralistes eux-mêmes (et notamment en termes de temps disponible ou valorisé, de formation, d'articulation avec les autres professionnels, etc.) (Fayolle and Vallée, 2013; Guyomard, 2018).

1.5 Inégalités de santé et prévention du cancer du col de l'utérus

Au-delà du reste à charge chez les différents praticiens et comme évoqué en introduction, les inégalités d'incidence et de mortalité observées pour le CCU comme pour les autres cancers (International Agency for Research on Cancer, 2005) font envisager des inégalités sociales dans les différents niveaux de prévention de ce cancer (Rigal *et al.*, 2011; Kristensson *et al.*, 2014). L'existence d'inégalités socioéconomiques est un facteur majeur d'inobservance du dépistage du CCU comme pour d'autres cancers (Bryere *et al.*, 2014; Rondet *et al.*, 2014; Fedewa *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2018). Pour le CCU, la méconnaissance des facteurs de risque a également été décrite comme étant un facteur de non-participation au dépistage (Ryan, Marlow and Waller, 2019). Des analyses comparatives récentes avaient par ailleurs confirmé la complexité de la prise en compte des inégalités de santé dans la mise en place des dépistages organisés (Gianino *et al.*, 2018), au-delà de la complexité de l'aspect multifactoriel des inégalités concernant le CCU (Powell *et al.*, 2018).

1.5.1 Inégalités de participation et interventions en faveur du dépistage

Plusieurs types d'interventions ont été suggérés pour réduire les inégalités de participation au dépistage du CCU et bien que l'efficacité ou la pertinence médico-économique aient été longuement discutées, les invitations ou lettres de rappel (notamment par courrier renseignant le genre du praticien concerné) et les actions d'éducation de la population cible (notamment par des infirmières ou d'autres professionnels dédiés à la promotion de la santé) semblaient améliorer les taux de participation au dépistage du CCU (Tseng *et al.*, 2001; Everett *et al.*, 2011; Rees *et al.*, 2018). La programmation d'un rendez-vous directement dans la lettre d'invitation semblait une mesure complémentaire efficace (Virtanen *et al.*, 2015).

L'efficacité de ces interventions est à mettre en perspectives avec les inégalités de participation au dépistage en fonction du niveau d'éducation, confirmées dans plusieurs pays européens (Willems and Bracke, 2018, 2019).

1.5.2 Inégalités géographiques et dépistage organisé

Si le FCU ne nécessite pas impérativement de recours spécifique au-delà des praticiens de soins premiers, les inégalités géographiques de densité médicale compliquent les possibilités de recours aux différents praticiens lorsque pour certaines femmes il s'y ajoute des difficultés pour se déplacer loin de leur domicile (Vallée and Chauvin, 2012). Ainsi, de nombreux pays s'attachent à garder les médecins de premier recours que sont les MG au centre de leurs dispositifs de dépistage organisé du CCU (Hermens *et al.*, 2000; Camilloni *et al.*, 2013; Emery *et al.*, 2014; Geelen *et al.*, 2014; Munro *et al.*, 2014).

Les autoprélèvements de dépistage des HPV à haut risque oncogène pourraient par exemple être un moyen d'impliquer les MG ne réalisant pas de frottis cytologiques (Polman *et al.*, 2019).

1.5.3 Inégalités socio-économiques et implémentation du dépistage organisé

Les techniques de dépistage des HPV oncogènes après autoprélèvement pourraient être une intervention permettant d'améliorer la participation spécifiquement dans les groupes de niveau socio-économique défavorisé (Rees *et al.*, 2018). Toutefois les études positives sont à modérer car la possibilité d'espacer le délai entre deux tests de dépistage avec ces méthodes pouvait également être source d'incompréhension et donc de stress chez les femmes dépistées par ces schémas, mais la littérature semble encore controversée sur le sujet du fait d'études récentes rassurantes (Hendry *et al.*, 2012; Andreassen *et al.*, 2019; Polman *et al.*, 2019). Par ailleurs, certaines études suggéraient que la mise en place d'un dépistage par autoprélèvements de recherche d'HPV oncogènes pourrait augmenter les inégalités socio-économiques de participation au dépistage (Giorgi Rossi, Baldacchini and Ronco, 2014), soulignant l'attention à apporter à cet aspect dans le cadre de la mise en place des dépistages organisés futurs. Enfin, les effets indésirables liés aux tests de détection des HPV oncogènes pourraient également faire l'objet d'inégalités socio-économiques (O'Connor *et al.*, 2018).

Les médecins généralistes, actuellement assez peu impliqués dans le dépistage du CCU, ont déjà une démarche orientée en fonction du statut socio-économique de leur patient (Dargent *et al.*, 2014). Ils pourraient donc avoir une place majeure dans la limitation des inégalités sociales du dépistage du CCU (Garrido-Cumbrera *et al.*, 2010) et des inégalités géographiques en matière de prévention du CCU (Grillo, Vallée and Chauvin, 2012) lors de l'implémentation du dépistage organisé. La mise en place d'un dépistage organisé peut être la première mesure visant à réduire les inégalités en matière de dépistage du CCU (Palència *et al.*, 2010; Spadea *et al.*, 2010), tout en promouvant dans le cadre de ce dépistage organisé des mesures ciblant particulièrement les populations défavorisées (Piana *et al.*, 2007; Weller and Campbell, 2009; Palència *et al.*, 2010; Spadea *et al.*, 2010; Everett *et al.*, 2011).

Cependant, si les interventions en faveur de la population ciblée dans son ensemble accroissent les taux de dépistage en général, elles pourraient accroître certaines inégalités entraînant une augmentation des taux de participation au dépistage moins importante chez les femmes de niveau socio-économique défavorisé (Tabuchi *et al.*, 2013) comme cela est retrouvé pour le cancer du sein (Davies *et al.*, 2013; Ouédraogo *et al.*, 2014). Le ciblage de certaines interventions vers des publics spécifiques pourrait également être mal interprété et contre-productif (Wardle *et al.*, 2015). On pourrait également craindre une moindre participation en milieu rural comme pour le cancer du sein (Ouédraogo *et al.*, 2014). L'ensemble de ces expériences incite donc à la prudence dans la mise en œuvre de chaque programme de ciblage. Dans d'autres localisations de cancers, les inégalités sociales en matière de participation au dépistage n'ont effectivement pas disparu, notamment dans les pays où le dépistage organisé du cancer du sein ou du cancer colorectal ont été mis en œuvre (Pornet *et al.*, 2010b, 2010a; Bryere *et al.*, 2014), mais il est difficile de savoir si ces inégalités ont été aggravées ou non.

La mise en œuvre de programmes de dépistages organisés nécessite donc de veiller à ne pas accroître les inégalités. En France, l'ajout de la « navigation » ciblée par les travailleurs sociaux pour augmenter la participation au dépistage organisé du cancer colorectal a diminué les inégalités sociales en améliorant la participation des personnes les plus défavorisées (Guillaume, Dejardin, *et al.*, 2017). Cet effet spécifique inciterait donc à prôner un universalisme proportionné. L'universalisme proportionné consiste à s'intéresser conjointement aux personnes les plus défavorisées et à l'ensemble du gradient de défavorisation de façon à être attentifs à ce que l'effet d'une intervention soit proportionnellement plus important chez les personnes les plus défavorisées (Marmot, Goldblatt and Allen, 2010; Marmot, 2011; Darquy *et al.*, 2018). Cela passe notamment par le renforcement du rôle et de l'impact de la prévention des problèmes de santé. De telles mesures pourraient notamment être explorées dans des zones particulières cumulant inégalités géographiques et socio-économiques (Halbert *et al.*, 2016). Le CCU se prête particulièrement à ce type d'approche du fait de sa progression lente à compter du contact viral (semblant pouvoir maintenant être partiellement prévenu par la vaccination) chez des femmes relativement jeunes, à l'origine de lésions pouvant être dépistées et traitées de façon précoce (cf. paragraphes précédents et notamment 1.1.2 et 1.1.3). La stratification du

risque selon le niveau de défavorisation semble donc être une piste envisageable pour la mise en place d'un programme adapté aux différents niveaux dans une optique d'universalisme proportionné (ciblage d'une partie des femmes, interventions spécifiques dédiées, etc.).

1.5.4 Des inégalités de vaccination contre les HPV surajoutées

De façon analogue aux inégalités de participation au dépistage, il est important de noter que la littérature a retrouvé des inégalités similaires pour la participation à la vaccination contre les HPV (Bowyer *et al.*, 2014), voire surajoutées (Guthmann *et al.*, 2017; Venturelli *et al.*, 2017). Un cumul de ces inégalités est donc un facteur de préoccupation important au regard des exposés précédents, tout particulièrement dans une vision d'universalisme proportionné prenant en compte les différents niveaux de prévention. Toutefois des programmes de vaccination adaptés sembleraient *a contrario* pouvoir réduire les inégalités socio-économiques en termes de survenue de lésions précancéreuses (Cameron *et al.*, 2017). Par ailleurs, la place du médecin généraliste dans la décision vaccinale, parfois centrale voire décisive, semblerait l'être de façon similaire dans des populations particulières (A. Anderson *et al.*, 2018).

1.6 Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse était donc d'étudier la place des médecins généralistes dans les inégalités d'accès à la prévention du cancer du col de l'utérus, c'est-à-dire l'accès à la vaccination contre les HPV oncogènes et au dépistage, plus précisément par analyse cytologique actuellement recommandée en France. Il s'agissait en particulier d'étudier dans quelle mesure les médecins généralistes pourraient être des intervenants ou des recours pour limiter les inégalités sociales de santé dans ces domaines.

Le travail de thèse reposait d'une part sur l'analyse des données de l'étude ISOCOL (Comparaison des Inégalités SOciales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus). A l'aide de trois années de données de remboursements de soins en population du Régime Général, cette étude visait à quantifier et à comparer les inégalités sociales et géographiques dans la participation au dépistage du CCU par FCU, et la couverture vaccinale contre l'HPV. Ces données concernaient deux départements français dont l'un seulement avait mis en place un dispositif expérimental de dépistage organisé du CCU par FCU. Nous avons formulé l'hypothèse que les inégalités sociales se cumulent, en matière de risque de CCU, entre prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage). En l'absence de données individuelles, l'environnement social de chaque femme a été apprécié au moyen d'un indice composite agrégé, la version française d'un indice de défavorisation transculturel européen (*European Deprivation Index*, EDI) dérivé de l'indice de Townsend. La présence simultanée en France de départements proposant un dépistage opportuniste du CCU et de départements proposant un dépistage organisé expérimental permettait en les comparant d'évaluer l'impact potentiel d'un tel dispositif de dépistage organisé sur les inégalités socio-économiques de participation au dépistage. Les analyses prévues comportaient tout particulièrement la prise en compte de la part relative aux prescriptions des médecins généralistes dans les soins remboursés (vaccins HPV et FCU).

Le travail de thèse reposait d'autre part sur l'analyse des données de l'étude REMEDE (REprésentations, pratiques et rôle des MEdecins généralistes dans la réduction des inégalités sociales d'accès et de recours au DEpistage des cancers), financée par l'INCa. Cette étude à plusieurs volets (une première partie qualitative et une seconde partie quantitative) avait pour objectif d'identifier des interventions (ainsi que leur acceptabilité) visant à la réduction des inégalités sociales face au dépistage de plusieurs cancers (cancer colorectal, cancer du col de l'utérus et cancer du sein) en interrogeant l'ensemble des acteurs du dépistage (et en particulier les médecins généralistes et les gynécologues). Les différents acteurs étaient notamment interrogés sur la place du médecin généraliste dans l'organisation du dépistage des cancers et son évolution possible.

D'autres travaux reposant sur les objectifs de cette thèse ont été encadrés par le doctorant durant cette période et deux études dont les résultats ont été soumis à publication ou partiellement publiés ont été ajoutées à la suite des annexes de ce rapport à partir de la page XVIII.

2 Vaccin contre les HPV oncogènes et frottis cervico-utérin, étude ISOCOL (Comparaison des Inégalités Sociales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus)

2.1 Introduction

Comme nous l'avons exposé en introduction, le médecin généraliste a un exercice spécifique qui l'amène à pouvoir intervenir à la fois :

- au moment de la prévention primaire du cancer du col de l'utérus en suivant les jeunes filles et adolescentes entre 9 et 19 ans ;
- mais aussi en suivant les femmes entre 25 et 65 ans, la classe d'âge actuellement recommandée en France pour le dépistage par FCU, qu'il peut réaliser personnellement ou pour lequel il peut inciter la patiente à le faire réaliser par un(e) autre intervenant(e).

Les inégalités sociales dans le domaine du cancer sont un axe d'exploration important. Comme présenté précédemment, les inégalités de participation au dépistage sont de plusieurs ordres, à la fois géographiques et socio-économiques (cf. paragraphe 1.5 relatif aux inégalités de santé et à la prévention du cancer du col de l'utérus). Dans le cadre du cancer du col de l'utérus, les inégalités pourraient être majorées lors de l'implémentation d'un programme de dépistage organisé. Par ailleurs, ces inégalités seraient éventuellement présentes à tous les niveaux de prévention et donc potentiellement également lors de la vaccination contre les papillomavirus à haut risque oncogène.

Dans le cadre de l'étude ISOCOL, nous avons donc voulu comparer les inégalités sociales mesurées pour la vaccination contre les HPV d'une part et pour le dépistage par FCU d'autre part entre deux départements français : un département ayant mis en

place une expérimentation de dépistage organisé par FCU (l'Isère) et un département ayant continué le dépistage opportuniste dans l'attente de la généralisation du dépistage organisé en France (le Calvados).

Nos hypothèses étaient de deux ordres. Tout d'abord nous pensions :

- d'une part que la mise en place d'un dépistage organisé permettrait d'observer des taux de participation au dépistage supérieurs à un contexte d'absence de dépistage organisé,
- et d'autre part que les inégalités socio-économiques et géographiques de participation au dépistage seraient modifiées par la présence d'un dépistage organisé qui pourrait : les diminuer en facilitant particulièrement le dépistage aux femmes isolées géographiquement ou résidant dans des zones défavorisées, ou au contraire les aggraver si l'amélioration de la participation se faisait surtout dans les zones où la participation était déjà bonne.

Par ailleurs, nous présagions :

- que l'observation de la participation à la vaccination contre les HPV oncogènes révélerait des inégalités socio-économiques et géographiques de participation similaires à celles du dépistage du CCU par FCU,
- mais que ces inégalités socio-économiques et géographiques seraient similaires dans les deux départements, aucun n'ayant mis en place d'action spécifique visant à améliorer la couverture vaccinale contre les HPV.

Cette étude est présentée de la façon suivante :

1/ Méthodologie détaillée de l'étude ;

2/ Synthèse des résultats principaux soumis à publication, et présentation de résultats complémentaires non intégrés dans la publication soumise, notamment pour les données de vaccination qui n'ont pu être exploitées et ne figurent pas dans la publication ;

3/ Discussion succincte principalement méthodologique ;

4/ Article soumis à publication permettant de présenter les résultats et la discussion détaillés.

La discussion finale de la thèse discutera les résultats obtenus dans les deux études réalisées et les perspectives.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Données

Afin de réaliser nos analyses, nous avons obtenu les données de remboursement du Régime Général de l'Assurance Maladie, par le biais de la Direction de la Performance de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Basse-Normandie.

La population concernée par l'étude était la population des femmes assurées au Régime Général dans le Calvados ou l'Isère :

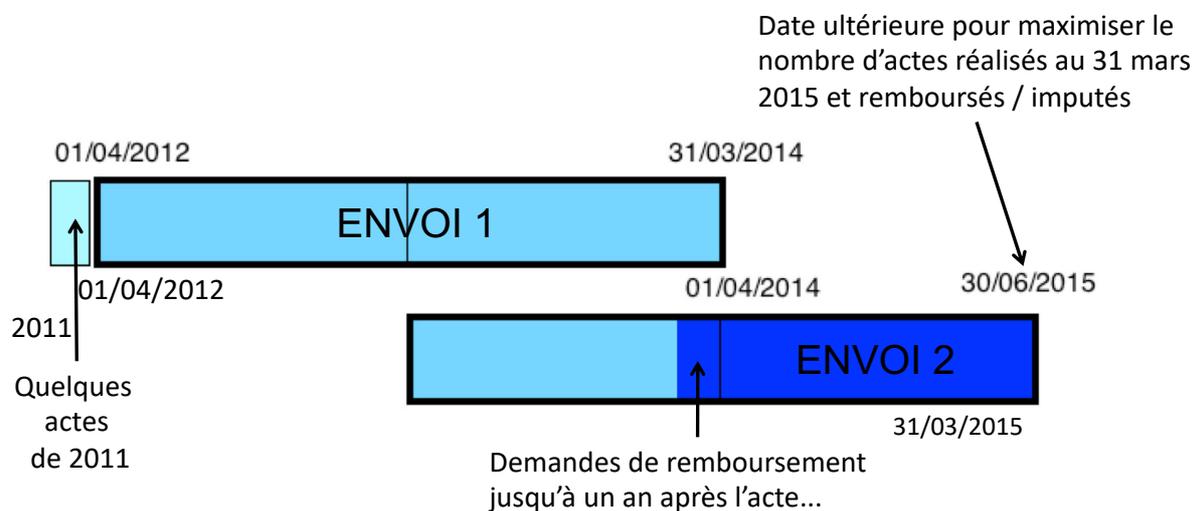
- âgées entre 11 et 23 ans révolus ayant eu au moins un remboursement de vaccin contre les HPV dans les deux dernières années d'une part ;
- âgées entre 25 et 65 ans ayant eu au moins un remboursement de frottis cervico-utérin dans les deux dernières années.

Le Calvados et l'Isère ont été choisis car étant respectivement un département sans expérimentation du dépistage organisé du CCU et un département avec expérimentation en cours d'un dépistage organisé du CCU par FCU. Au moment de l'étude, les données de remboursement n'étaient conservées par les régimes d'assurance maladie que pour les deux dernières années glissantes, et ce avec effacement mensuel des données trop anciennes. Afin d'obtenir des données de remboursement sur trois années glissantes du fait du rythme triennal préconisé pour le dépistage par FCU, il était donc nécessaire de procéder à deux extractions de données à un an d'intervalle pour récupérer deux années de remboursement puis une année supplémentaire. Cette extraction en deux phases est reprise dans la Figure 4.

Figure 4 : Schéma de l'extraction des données en deux phases

Données transmises par les caisses :

- demandes de remboursement entre 04/2012 et 06/2015
- en 2 envois (2 ans, puis 1 an suppl)



2.2.1.1 Géocodage des femmes bénéficiaires

La méthodologie de l'étude prévoyait d'estimer le niveau socio-économique de chaque femme présente dans l'une des bases de données de remboursement à l'aide d'un indice de défavorisation agrégé et mesuré selon son lieu de résidence : l'*EDI*, *European Deprivation Index*, index de défavorisation européen (Pornet *et al.*, 2012), dérivé de l'indice de Townsend. Pour rattacher à chaque femme l'EDI de son lieu de résidence, il nous fallait géocoder son lieu de résidence au niveau statistique géographique le plus précis possible, soit au niveau de l'IRIS (Ilôt Regroupé pour l'Information Statistique).

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie du Régime Général avait commencé une collaboration nationale au moment de l'étude avec une structure de géocodage externe de l'INSEE, et le géocodage de chaque femme bénéficiaire du Régime Général de l'Assurance Maladie de l'IRIS de son lieu de résidence était alors en cours. Ceci aurait permis de récupérer des données géocodées sans avoir besoin de l'adresse complète. Toutefois ce projet collaboratif n'était pas abouti et de nombreuses adresses restaient à géocoder. Nous avons donc dû récupérer les adresses et les géocoder au préalable au niveau de l'IRIS avant d'y associer l'EDI du lieu de résidence.

Afin de garantir l'anonymat, le CIL (Correspondant Informatique et Liberté) de l'Université de Caen (en charge de la garantie de l'anonymat des données personnelles recueillie dans le cadre de l'étude ISOCOL) avait interdit que les adresses exactes restant à géocoder et les données de remboursement nous soient transmises en même temps. Il nous fallait donc récupérer les adresses de chaque bénéficiaire dans un premier temps, géocoder à l'IRIS les adresses ne l'étant pas encore par la structure en charge du projet national, puis détruire les adresses exactes avant que les données de remboursement ne nous soient transmises. Un numéro d'anonymat spécifique pour l'étude avait donc été établi par la Direction de la Performance en charge de l'extraction des données. C'est ce numéro d'anonymat qui devait nous permettre de rapprocher les données de remboursement transmises des IRIS préalablement géocodés pour chaque femme.

Les bases des adresses des femmes nous ont ainsi été transmises par le biais de deux bases distinctes :

- une première base générale déjà géocodée à l'IRIS des adresses du Calvados et de l'Isère des assurés du Régime Général ; ce géocodage avait été réalisé par l'INSEE du pôle de Bordeaux dans le cadre de la BPE (Base Permanente des Equipements) à partir de l'extraction des adresses présentes dans les Bases de Données Opérantes (BDO) des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) et des Caisses Générales de Sécurité Sociale (CGSS) ;
- une seconde base des adresses des assurées concernées par l'étude avec un identifiant anonymisé pour l'étude et pour chaque femme : la date de dernière mise à jour de son adresse, s'il s'agit de son adresse personnelle ou non, si elle était bénéficiaire de la CMU-C, et enfin sa situation en zone franche urbaine (ZFU) ou non.

Le recouplement des deux bases a été effectué sur le code commune, le code postal, le nom de la commune, le type de voie, le libellé de la voie et le numéro dans la voie afin d'associer le géocodage à chaque femme concernée de la seconde base. La base des assurées ainsi partiellement géocodée a alors été complétée par un géocodage par la plateforme de géocodage de l'unité INSERM U1086. En pratique, les adresses des assurées anonymisées et non géocodées ont été soumises à un traitement automatique par la plateforme de géocodage de l'unité à l'aide du logiciel Arcgis® afin

de compléter les géocodages manquants. Le traitement automatique était suivi d'une reprise des adresses incohérentes ou nécessitant un retraitement manuel.

Après le complément de géocodage des adresses des femmes concernées et comme convenu dans le protocole, les libellés des adresses ont été supprimés pour ne conserver que le géocodage à l'IRIS et le code commune avec les caractéristiques de la femme concernée. L'*European Deprivation Index* (EDI), défini à l'IRIS et à la commune, et leurs quintiles associés ont été rajoutés aux IRIS par la plateforme de géocodage de l'unité INSERM U1086.

2.2.1.2 Exploration des bases de remboursements

Les bases de consommations de soins (extraites par les services de l'Assurance Maladie dans le même temps que les bases d'adresses), ne nous donc ont été communiquées que dans un second temps, une fois les adresses géocodées et les bases géocodées rendues « non identifiantes ».

Les bases de données d'actes remboursés concernaient lors de la première extraction les actes remboursés entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2014. Cela représentait tous les actes réalisés et codés dans le cadre des remboursements « à l'acte » liés à un patient par l'Assurance Maladie. Cela ne comprenait donc pas les données des actes réalisés dans les hôpitaux (ces actes ne sont pas rattachés au patient ou individualisés), les actes réalisés dans les Centres de Protection et d'Éducation à la Famille (financement par les conseils départementaux) ou ceux qui auraient été faits dans les Centres d'Examens de Santé. On notait toutefois que certains actes remboursés remontaient au plus tôt au 18 janvier 2011 pour les vaccins et au 2 janvier 2011 pour les frottis. En effet, les assurés ont jusqu'à un an après la réalisation de l'acte pour se faire rembourser leurs soins. De façon analogue, en tiers-payant, les médecins ont jusqu'à un an après la réalisation de l'acte pour se faire payer les soins réalisés. Il était donc cohérent que quelques actes remboursés aient été réalisés bien avant la date du remboursement à la femme ou celle du paiement du médecin.

Afin de bénéficier de données de remboursement sur trois années (périodicité alors préconisée du dépistage du CCU par FCU en France), des bases complémentaires d'actes remboursés concernant les actes remboursés entre le 1^{er} avril 2014 et le 30

juin 2015 nous ont été transmises ultérieurement. Cette seconde extraction n'a été réalisée que fin juin 2015 afin de récupérer le maximum d'actes réalisés en date du 31 mars 2015 compte tenu des délais minimaux de remboursements.

En raison de l'apparition d'un nouveau codage permettant de différencier les FCU de dépistage des FCU de suivi à compter du 1^{er} juin 2014, une extraction d'actes complémentaire a dû être demandée postérieurement. En effet, si avant le 1^{er} juin 2014 les FCU étaient tous codés JKQP001 « Examen cytopathologique de prélèvement [frottis] du col de l'utérus » qu'ils aient été réalisés dans le cadre d'un dépistage trisannuel ou d'un suivi lésionnel ou après traitement, on notait deux codes distincts à partir du 1^{er} juin 2014 :

- JKQX001 pour l'« examen cytopathologique de dépistage de prélèvement [frottis] du col de l'utérus » (frottis sur lame),
- JKQX008 pour l'« examen cytopathologique de dépistage en phase liquide [technique monocouche] de prélèvement [frottis] du col de l'utérus ».

Les codes d'examen cytopathologique des FCU de suivi (qui n'ont pas été récupérés pour notre étude) étaient respectivement JKQX027 et JKQX015 pour les FCU sur lame et les FCU en phase liquide.

Pour l'extraction des données de remboursement de délivrance de vaccins, nous avons recours aux codes CIP des vaccins, à savoir :

- pour le CERVARIX® le code 3816423 ;
- pour le GARDASIL®, les codes 3771301 (seringue sans le dispositif de protection de l'aiguille), 3771330 (seringue avec dispositif de protection de l'aiguille) et 3771436 (flacon de suspension injectable).

Les bases de données des actes remboursés contenaient le code CIP ou CCAM (respectivement Code Identifiant de Présentation pour les vaccins et Classification Commune des Actes Médicaux pour les FCU) de l'acte remboursé (selon le vaccin délivré ou s'il s'agit du codage de la réalisation d'un frottis ou de sa lecture anatomocytopathologique), la date de réalisation de chaque acte, la spécialité du prescripteur de chaque acte (médecin généraliste, gynécologue, voire anatomocytopathologiste pour les lectures de frottis cervico-utérin ou pédiatre pour les vaccins contre les HPV ; pour cette donnée une catégorie autre recensait les données non identifiées ou corrigées par les services de l'Assurance Maladie). On remarquera

toutefois que nous n'avions pas la possibilité, du fait des données de remboursement de délivrance de vaccin, de confirmer l'administration effective du vaccin délivré remboursé.

2.2.1.3 Données complémentaires nécessaires aux analyses

L'ensemble des données recueillies décrites jusqu'ici ne permettaient toutefois pas de calculer les taux de couverture / taux de participation des femmes au niveau de l'IRIS, de la commune ou du département.

Nous avons pu obtenir pour cela de l'Assurance Maladie par le biais de l'ARS Basse-Normandie :

- le nombre de femmes dépendant du Régime Général de l'Assurance Maladie et éligibles (au vaccin ou au FCU) par âge et par code commune dans chacun des deux départements étudiés (données régionales) ;
- la répartition des femmes bénéficiaires du Régime Général de l'Assurance Maladie par commune par tranches d'âge de cinq ans (données nationales agrégées) ;
- la répartition des femmes bénéficiaires du Régime Général de l'Assurance Maladie et de la Couverture Maladie Universelle (CMU) par commune par tranches d'âge de vingt ans.

Souhaitées au niveau de l'IRIS, pour le calcul des taux de couverture de délivrance de vaccins ou de FCU à ce niveau, les données de l'Assurance Maladie n'étaient finalement disponibles qu'au niveau de la commune. Les données INSEE disponibles à l'IRIS n'étaient pas adaptées non plus, puisqu'elles ne permettent pas de se restreindre à la population du Régime Général de l'Assurance maladie pour laquelle nous avons les données remboursement. Le calcul des taux de participation (à la vaccination contre les HPV ou au dépistage du CCU par FCU) des femmes du Régime Générale n'était donc finalement pas possible à l'IRIS. Nous avons donc été contraints de travailler à la commune et non à l'IRIS.

Afin de pouvoir affiner nos analyses et notamment de pouvoir estimer la part de femmes non couvertes par le Régime Général dans les deux départements (par déduction des femmes couvertes des données de la population générale), nous avons ensuite requis les données de recensement de 2012 concernant ces femmes auprès

du Réseau Quetelet, réseau français des centres de données pour les sciences sociales, à l'IRIS et à la commune.

Par ailleurs et comme évoqué précédemment, le niveau de défavorisation a été mesuré à l'aide d'un indice écologique appelé *European Deprivation Index* (EDI) (Pornet *et al.*, 2012). L'EDI a été défini au niveau des IRIS (Îlots Regroupés pour l'Information Statistique), qui est la plus petite entité de découpage géographique pour laquelle des données statistiques sont disponibles. Schématiquement, la méthode de constitution de l'indice EDI est la suivante. Comme il n'existe pas de *gold standard* permettant de mesurer la déprivation, la définition de l'EDI a découlé d'indicateurs de déprivation individuelle qui ont permis l'identification des besoins essentiels des personnes à l'aide de l'enquête européenne spécifiquement consacrée à l'étude de la déprivation (EU-SILC pour *European Union - Statistics on Income and Living Conditions*, Union européenne - Statistiques sur les conditions de revenus et de vie). Il était ensuite nécessaire d'identifier et de dichotomiser les variables disponibles et de les coder de manière similaire à la fois au niveau individuel (EU-SILC) et dans les données du recensement. Les variables associées à l'indicateur de déprivation individuelle ont ensuite été sélectionnées et pondérées par régression logistique multivariée. Les coefficients de régression associés à ces variables dans le modèle final sont ensuite devenus les poids de ces variables mesurées au niveau agrégé de l'indice écologique. Ainsi, l'EDI est défini comme la somme pondérée de 10 variables quantifiant les besoins fondamentaux de base liés à la pauvreté objective et subjective. L'EDI est calculé à partir de ces données individuelles et permet d'établir un score de déprivation à l'échelle écologique dont l'IRIS. L'EDI est ensuite normalisé à la moyenne nationale et divisé en quintiles (nationaux ou régionaux). Les 10 variables finales définissant l'EDI sont :

- le surpeuplement,
- l'absence d'accès au chauffage central ou électrique,
- les non propriétaires de leur logement,
- le chômage,
- la nationalité étrangère,
- l'absence d'accès à une voiture,
- les ouvriers non qualifiés – ouvriers agricoles,

- les ménages avec au moins six personnes,
- le faible niveau d'étude,
- les familles monoparentales,

comme repris dans le Tableau 3. L'EDI étant également disponible à la commune et n'ayant pu travailler à l'IRIS, nous avons donc utilisé l'EDI à la commune.

Tableau 3 : Modèle final de régression logistique multivariée sélectionnant les composants de l'EDI, associés à la version française de l'enquête de la défavorisation individuelle EU-SILC (*European Union – Statistics on Income and Living Conditions, Statistiques sur Revenus et Conditions de Vie (SRCV)*) 2006

Table 5 Final model of multivariate logistic regression selecting components of EDI, which were associated with the individual deprivation indicator, French EU-SILC 2006* (N=19 253)†

	β	95% CI	p Value
Overcrowding	0.11	0.02 to 0.20	0.0171
No access to a system of central or electric heating	0.34	0.25 to 0.43	<0.0001
Non-owner	0.55	0.50 to 0.60	<0.0001
Unemployment	0.47	0.38 to 0.55	<0.0001
Foreign nationality	0.23	0.13 to 0.32	<0.0001
No access to a car	0.52	0.46 to 0.58	<0.0001
Unskilled worker–farm worker	0.37	0.27 to 0.46	<0.0001
Household with more than six persons	0.45	0.34 to 0.56	<0.0001
Low level of education	0.19	0.13 to 0.25	<0.0001
Single-parent household	0.41	0.33 to 0.48	<0.0001

*Data weighted on non-response and adjusted on sample design of the French EU-SILC survey 2006.

†Missing data: n=989.

EDI, European deprivation index; EU-SILC, European Union–Statistics on Income and Living Conditions.

Extrait de (Pornet *et al.*, 2012). Tableau 5, page 987.

2.2.2 Analyses statistiques

Les données de vaccination s'étant avérées inexploitables (cf. partie Résultats infra), seules les données de participation au dépistage ont pu être analysées et font l'objet d'une publication soumise actuellement dans la revue *European Journal of Cancer Prevention*.

La méthodologie d'analyse des données de participation au dépistage du CCU était la suivante :

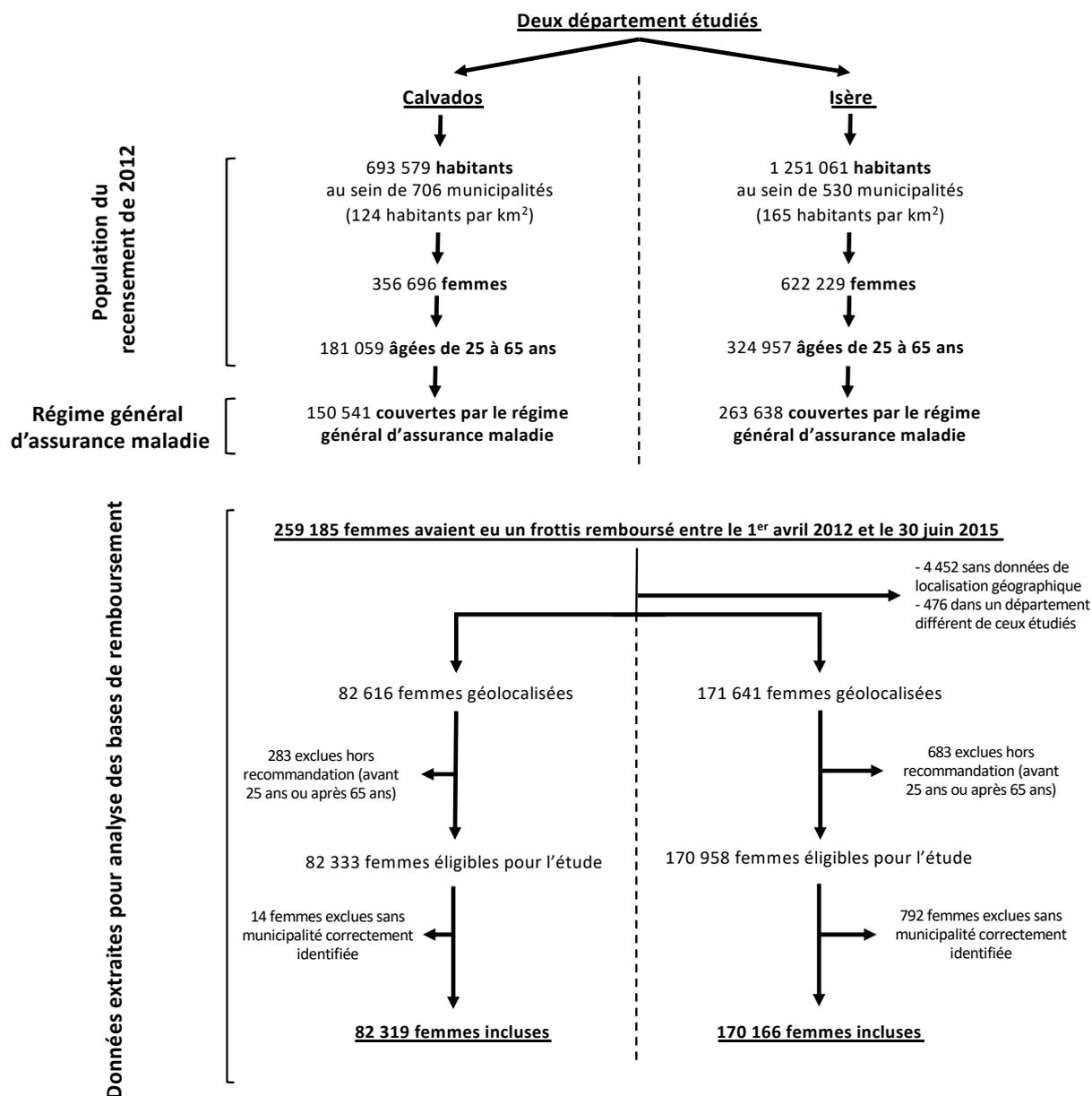
- régression linéaire en modélisant le taux de participation à la commune, pondéré par la taille de la commune avec le logiciel SAS (procédure REG, avec utilisation de l'instruction FREQ au sein de la procédure) ;
- ajustement sur :
 - le département (Isère participant à l'expérimentation de dépistage organisé du CCU *versus* Calvados sans expérimentation de dépistage organisé du CCU),
 - le score de défavorisation EDI analysé en variable continue (sans découpage en quintile),
 - le taux de femmes de plus de 50 ans par commune,
 - le taux d'immigrées par commune,
 - l'âge moyen des femmes de 25 à 65 ans par commune ;
- stratification secondaire sur le type de commune (urbaine de plus de 2000 habitants *versus* rurale de moins de 2000 habitants).

2.3 Résultats

2.3.1 Résultats concernant le dépistage du cancer du col utérin

La Figure 5 ci-dessous reprend les différentes étapes de sélection des données. Les taux de participation globaux au dépistage par FCU étaient alors de 54,7 % des femmes considérées du Régime Général dans le Calvados et 64,5 % en Isère respectivement.

Figure 5 : Organigramme de sélection des données – femmes étudiées des données du recensement aux données de remboursement extraites pour l'étude



Le Tableau 4 page 48 montre que la répartition des tranches d'âge des femmes concernées par nos analyses était comparable dans les deux départements bien que présentant des effectifs significativement différents au test de tendance. Par contre, le taux de couverture par le Régime Général par tranche d'âge révélait des femmes calvadosiennes de 25 à 34 ans proportionnellement beaucoup plus couvertes par le Régime Général d'Assurance Maladie que les autres tranches d'âge et que les femmes de la même tranche d'âge en Isère.

Sur le Tableau 5 page 49, les communes du Calvados étaient plus rurales, de niveau de défavorisation plus élevé (EDI plus élevé), avec des femmes plus âgées en moyenne sur la tranche d'âge 25-65 ans que les communes d'Isère, mais avec un taux d'immigrées moyen plus faible.

Sur le Tableau 6 page 50, le Calvados présentait des communes plus rurales dans tous les quintiles d'EDI, celui-ci ayant été utilisé au niveau de la commune dans nos analyses. On remarquait toutefois de façon également importante une diminution franche de la ruralité dans le Quintile 5 et tout particulièrement en Isère où le taux de ruralité tombait alors à 27,27 %.

Tableau 4 : Répartition des femmes issues du recensement (population INSEE) et couvertes par le Régime Général de l'Assurance Maladie dans le Calvados et en Isère par tranche d'âge décennale

Classe d'âge	Population INSEE * 25-65 ans		Population couverte RG 25-65 ans			
	Calvados	Isère	Calvados		Isère	
			N	(% pop INSEE)	N	(% pop INSEE)
	(181 059)	(324 957)	150 541	83,1	263 768	81,2
25 – 34 ans	39 696 (21,9%)	74 720 (23,0%)	38 209	96,3	60 747	81,3
35 – 44 ans	43 747 (24,2%)	85 614 (26,4%)	35 209	80,5	69 964	81,7
45 – 54 ans	46 006 (25,4%)	83 144 (25,6%)	36 547	79,4	69 294	83,3
55 – 65 ans	51 611 (28,5%)	81 478 (25,1%)	40 576	78,6	63 763	78,3
Test de tendance	$p < 10^{-3}$		$p < 10^{-3}$			

* Effectif arrondi (le recensement par vagues amène l'INSEE à une estimation du nombre de femmes)

Tableau 5 : Description des variables initialement testées dans les analyses multivariées dans chaque département

	Calvados (N=706)		Isère (N=531)		Test de significativité entre départements
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	p
Score de défavorisation (EDI) des communes (la valeur de l'EDI augmente avec la défavorisation sociale)	-0,194	3,462	-1,606	3,327	< 0,001
Taux de femmes de plus de 50 ans par commune	38,959	8,408	37,904	7,469	0,020
Taux d'immigrées par commune	2,153	2,148	4,733	3,509	< 0,001
Age moyen des femmes de 25 à 65 ans par commune	45,942	1,999	45,695	1,676	0,019
	N	(%)	N	(%)	p
Communes rurales	579	(82,01)	331	(62,34)	< 0,001

Tableau 6 : Répartition des communes urbaines et rurales du Calvados et d'Isère par quintile de défavorisation d'EDI

Quintile de défavorisation (EDI)	Calvados			Isère		
	Nombre de communes urbaines	Nombre de communes rurales	Proportion de ruralité (%)	Nombre de communes urbaines	Nombre de communes rurales	Proportion de ruralité (%)
Q1 (favorisé)	28	119	80,95	71	142	66,67
Q2	22	135	85,99	35	83	70,34
Q3	16	114	87,69	29	50	63,29
Q4	22	102	82,26	25	41	62,12
Q5 (le plus défavorisé)	39	109	73,65	40	15	27,27

Sur le Tableau 8 page 53, le taux de participation des femmes décroissait avec l'âge (sauf pour la tranche d'âge 25-34 ans dans le Calvados), et le niveau de défavorisation de la commune de résidence, et était plus bas en milieu urbain qu'en milieu rural. Sur le Tableau 7, permettant de croiser défavorisation et âge, on constatait qu'en Isère les taux de participation décroissaient en fonction de l'âge d'une part et de la défavorisation d'autre part. Par contre dans le Calvados, si les taux de participation décroissaient avec l'augmentation de la défavorisation, les femmes de 25 à 34 ans avaient bien moins participé au dépistage que leurs aînées de 35 à 44 ans et ce quel que soit le quintile d'EDI observé. Les taux de dépistage décroissaient ensuite avec l'augmentation de l'âge au-delà de 35 ans.

Tableau 7 : Taux de participation (en %) au dépistage par FCU pondérés en fonction de la taille des communes, selon la tranche d'âge et le quintile d'EDI de la commune, respectivement en Isère et dans le Calvados

Isère						
Tranche d'âge	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Global
25-34	78,73	78,14	75,99	73,71	69,41	73,51
35-44	77,86	74,88	72,44	67,78	62,42	68,84
45-54	70,68	67,61	64,39	60,07	58,06	62,79
55-65	58,80	55,64	54,78	47,73	48,92	52,37
Global	71,41	68,85	66,78	61,97	60,14	64,51

Calvados						
Tranche d'âge	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Global
25-34	61,75	60,14	59,49	58,86	50,50	55,12
35-44	71,44	66,98	67,88	63,41	56,78	61,92
45-54	65,07	62,96	61,14	56,49	52,50	56,92
55-65	53,13	49,25	46,52	44,45	42,01	45,23
Global	63,20	59,82	58,95	55,66	50,07	54,68

Tableau 8 : Répartition des femmes avec au moins un frottis cervical remboursé sur la période de l'étude (taux de participation individuelle en fonction de l'âge, du département, de la déprivation et du statut urbain / rural dans la population couverte par le régime général d'assurance maladie)

	Calvados N (taux de participation)	Isère N (taux de participation)
Total des femmes incluses [par tranche d'âge]		
25 à 34 ans	20 861 (54,6)	44 440 (73,2)
35 à 44 ans	22 085 (62,7)	48 266 (69,0)
45 à 54 ans	20 957 (57,3)	43 828 (63,3)
55 à -65 ans	18 416 (45,4)	33 632 (52,7)
25 à 65 ans en totalité	82 319 (54,7)	170 166 (64,5)
Participation au dépistage en fonction du quintile national d'EDI du lieu de vie *		
Vivant dans les communes de quintile 1	12 710 (63,20)	39 489 (71,41)
Vivant dans les communes de quintile 2	12 979 (59,82)	21 445 (68,84)
Vivant dans les communes de quintile 3	8 261 (58,95)	21 184 (66,78)
Vivant dans les communes de quintile 4	9 389 (55,66)	16 411 (61,95)
Vivant dans les communes de quintile 5	38 980 (50,07)	71 637 (60,15)
Participation au dépistage en fonction de la ruralité de la commune		
Commune rurale	31 289 (57,89)	34 162 (67,70)
Commune urbaine	51 030 (52,89)	136 004 (63,76)

* les plus favorisées sont dans le quintile 1 et les plus défavorisées sont dans le quintile 5

La Figure 6 présente les taux de participation à la commune en fonction du département et du quintile de défavorisation, sous forme de boîtes à moustaches. On constatait que le taux de participation à la commune était plus élevé en milieu urbain qu'en milieu rural, en particulier dans le quintile 5 de défavorisation pour le département de l'Isère. Quel que soit le département, et en milieu urbain comme en milieu rural, le taux de participation diminuait avec la défavorisation sociale.

Les Tableau 9 et Tableau 10 pages 56 et 57 donnent les résultats des régressions réalisées sur les taux de participation à la commune.

Sur le Tableau 9 page 56, on constatait que le département ayant participé à l'expérimentation de dépistage organisé (l'Isère) avait des taux de dépistage plus élevés que le département ayant conservé un dépistage opportuniste (le Calvados). Les taux de participation au dépistage décroissaient avec la défavorisation des communes dans les deux départements. Enfin, les taux de participation étaient supérieurs dans les communes urbaines mais avec une décroissance confirmée avec la défavorisation quelle que soit la ruralité des communes.

L'effet des différentes variables significatives dans les modèles (département, score de défavorisation EDI, ruralité, et taux de femmes de plus de 50 ans et d'immigrées dans les communes), était de sens similaire en analyses bivariée et multivariée sauf pour l'effet de la ruralité. Les taux de participation étaient supérieurs en Isère (département expérimentant le dépistage organisé) et décroissants avec l'augmentation des taux de femmes de plus de 50 ans et d'immigrées dans les communes. En effet, le statut de commune urbaine entraînait une diminution de la participation en analyse bivariée mais semblait entraîner une augmentation de la participation en analyses multivariées sans et avec interaction entre département et score de défavorisation EDI.

Sur le Tableau 10 page 57, après stratification sur le caractère urbain/rural de la commune, on observait que si les taux de dépistage étaient plus élevés dans les zones urbaines, l'effet négatif de la défavorisation sur la participation au dépistage était plus important dans les zones rurales. Enfin, on observait que l'augmentation de la défavorisation dans les municipalités avait un effet plus marqué sur la diminution de la participation au dépistage dans le département ayant participé à l'expérimentation de dépistage organisé (Isère).

Figure 6 : Diagramme en boîtes à moustaches des taux de participation au dépistage du cancer du col utérin par département et selon le quintile de défavorisation de la commune et le statut urbain / rural de la commune

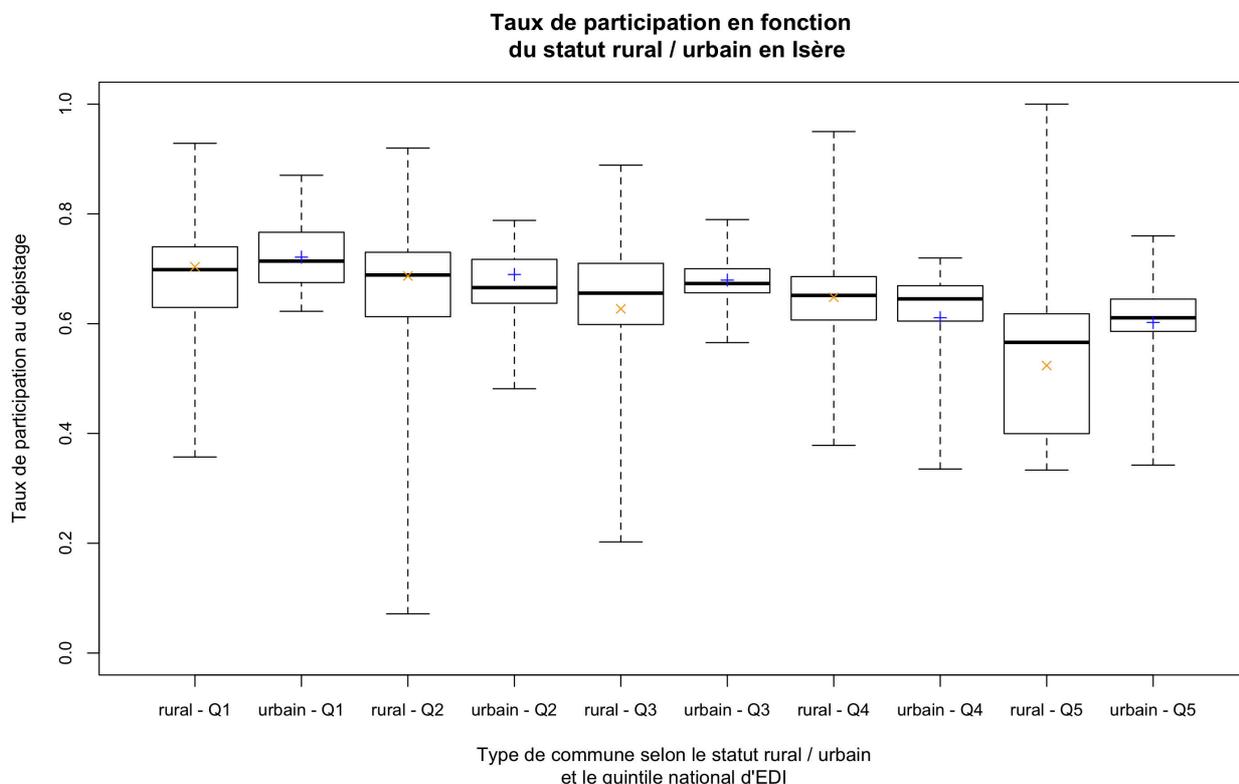
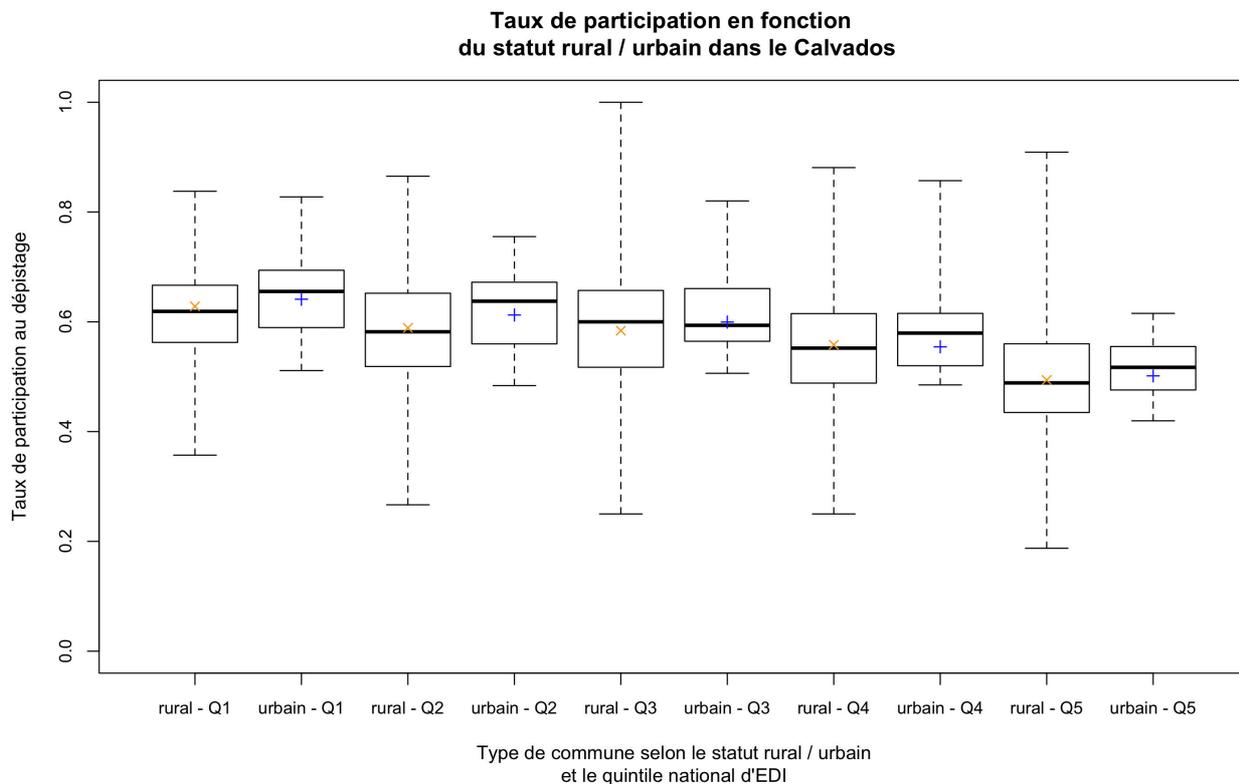


Tableau 9 : Analyses bivariée et multivariées (sans et avec l'interaction entre département et score EDI, sans stratification sur la ruralité des communes) des taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus selon les différentes variables considérées

	Dispersion des variables		Analyse bivariée			Analyse multivariée sans interaction			Analyse multivariée avec interaction entre le département et le score EDI)				
	Médiane	Étendue	Estimateur	Erreur standard	<i>p</i>	Estimateur	Erreur standard	<i>p</i>	R ²	Estimateur	Erreur standard	<i>p</i>	R ²
Intercept						59,740	0,063	< 0,0001	0,559	59,774	0,063	< 0,0001	0,559
Département (Isère <i>versus</i> Calvados)			9,832	0,026	< 0,0001	8,042	0,022	< 0,0001		8,091	0,024	< 0,0001	
Score de défavorisation EDI (augmente avec la défavorisation)	-1,249	[-9,130 ; 10,851]	-1,166	0,002	< 0,0001	-1,154	0,002	< 0,0001		-1,140	0,004	< 0,0001	
Taux de femmes de plus de 50 ans dans la commune	37,543	[13,979 ; 78,947]	-0,243	0,002	< 0,0001	-0,076	0,002	< 0,0001		-0,078	0,002	< 0,0001	
Statut urbain <i>versus</i> rural			-2,266	0,033	< 0,0001	1,885	0,022	< 0,0001		1,877	0,026	< 0,0001	
Taux d'immigrées dans la commune*	2,500	[0 ; 25]	-0,062	0,003	< 0,0001								
Interaction entre le département (Isère <i>versus</i> Calvados) le score de défavorisation (EDI)										-0,023	0,004	< 0,0001	

* Le score EDI a été conservé sans le taux d'immigrées dans le modèle multivarié du fait de l'intégration du taux d'immigrants dans le calcul du score EDI

Tableau 10 : Analyse multivariée (avec interaction entre le département et le score EDI) des taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus selon les différentes variables considérées, après stratification sur la ruralité des communes

	Analyse stratifiée dans les communes rurales				Analyse stratifiée dans les communes urbaines			
	Estimateur	Erreur standard	p	R ²	Estimateur	Erreur standard	p	R ²
Intercept	61,232	0,152	< 0,0001	0,381	60,235	0,072	< 0,0001	0,639
Département (Isère <i>versus</i> Calvados)	7,099	0,062	< 0,0001		8,498	0,029	< 0,0001	
Score de défavorisation (EDI)	-1,241	0,011	< 0,0001		-1,085	0,004	< 0,0001	
Taux de femmes de plus de 50 ans dans la commune	-0,111	0,004	< 0,0001		-0,052	0,002	< 0,0001	
Interaction entre le département (Isère <i>versus</i> Calvados) le score de défavorisation(EDI)	-0,239	0,018	< 0,0001		-0,048	0,005	< 0,0001	

2.3.2 Résultats complémentaires concernant le dépistage du cancer du col utérin non présentés dans l'article soumis

Lorsqu'on analysait les deux derniers actes réalisés et remboursés par l'Assurance Maladie pour chacune des 252'485 femmes prises en compte dans les analyses précédentes, on relevait que 94'326 femmes avaient eu au moins deux actes remboursés. Au sein de ces femmes, si 27'589 des femmes avaient deux actes qui étaient déclarés comme réalisés le même jour, 41,64 % femmes avaient eu deux actes réalisés entre un et 30 jours d'intervalle. Pour 99,88 % des femmes ayant eu deux actes identifiés le même jour, il s'agissait alors de l'association prélèvement et analyse anatomocytopathologique. Concernant les 39'275 femmes ayant eu deux actes codés entre un et 30 jours d'intervalle, il s'agissait du codage du prélèvement puis de celui de l'analyse anatomocytopathologique pour 98,05 % d'entre elles et pour seulement 48 femmes de deux codages de réalisations de frottis successives. Pour rappel, notre protocole d'analyses prévoyait d'explorer le codage des actes de prélèvement précédent une analyse anatomocytopathologique afin d'avoir des éléments sur les pratiques de codage de l'acte par les différents spécialistes à l'origine des prélèvements.

Lorsqu'on s'intéressait aux 38'478 femmes ayant eu deux actes codés à moins de 31 jours d'intervalle et pour lesquelles l'avant-dernier acte codé était une réalisation de frottis et le dernier acte sa lecture probable, on observait que le premier prélèvement codé l'avait été pour 10'266 femmes (26,68 %) par un médecin généraliste et pour 25'400 femmes par un gynécologue soit un rapport de 2,47 FCU codés par les gynécologues pour chaque FCU codé par un MG.

Plus globalement, sur les 112'416 actes de prélèvement de FCU codé en avant-dernier acte ou en dernier acte remboursé pour chaque femme incluse dans la base de données, 26'438 (23,52 %) avaient été codé par un MG et 79'664 (70,87 %) l'avaient été par un gynécologue, soit un rapport de près de 1 pour 3.

2.3.3 Résultats concernant la vaccination contre les virus HPV

L'analyse des données de remboursement des 48'421 jeunes femmes de 11 à 23 ans ayant eu au moins un remboursement de vaccin contre le papillomavirus a présenté des résultats très éloignés des hypothèses concernant le contenu des données.

En effet, on retrouvait dans les données extraites et transmises seulement 5'593 (11,55 %) jeunes femmes localisées dans le Calvados et 6'353 (13,12 %) jeunes femmes localisées en Isère. Toutefois quand on élargissait l'étude au niveau régional, on relevait alors 13'330 (27,53 %) jeunes femmes identifiées comme résidant en région Basse-Normandie (Calvados, Manche ou Orne) et 34'348 (70,14 %) jeunes femmes identifiées comme résidant en région Rhône-Alpes (Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Rhône, Savoie ou Haute-Savoie) (Figure 7).

Cette répartition géographique ne permettait pas de réaliser les analyses complémentaires prévues dans le protocole. En effet les différents contrôles de la qualité des extractions et du traitement des données avant leur analyse n'ont pas permis d'identifier une cause modifiable à ces répartitions et qui aurait permis de mettre en place les analyses prévues avec les critères de qualité requis. Cette description des géolocalisations des jeunes filles était en faveur d'une grande mobilité des jeunes filles de 11 à 23 ans au cours des trois années de données de remboursement par le régime général dans le Calvados et en Isère. Cette mobilité semblait toutefois à prédominance intra-régionale puisque seulement 743 jeunes filles (1,53 %) étaient géolocalisées hors Normandie et hors Rhône-Alpes.

Nous avons donc décidé de ne pas faire d'analyse sur le taux de couverture vaccinale.

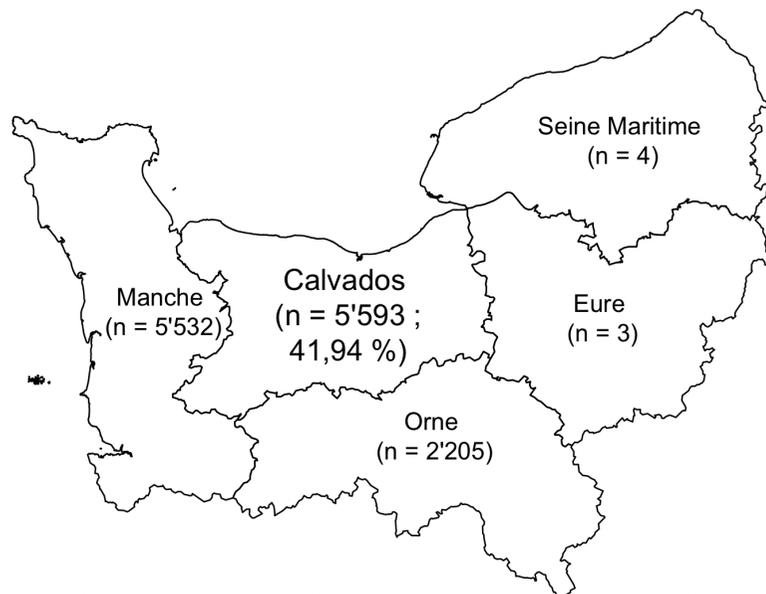
On peut faire les constatations suivantes à partir des données :

- Lorsqu'on regardait le type de vaccin délivré, on relevait pour les vaccins identifiés une proportion de 7'701 délivrances remboursées (15,97 %) de CERVARIX® lors de la première injection soit une part de 84,03 % de GARDASIL®, 3'864 délivrances remboursées (16,24 %) de CERVARIX® lors de la seconde injection (soit 83,76 % de part de GARDASIL®, mais après exclusion des 24'631 vaccins non identifiés) et 1'606 délivrances remboursées (15,07 %) lors de la troisième injection (avec alors 84,93 % de part de GARDASIL®, mais après exclusion de 37'766 vaccins non identifiés),

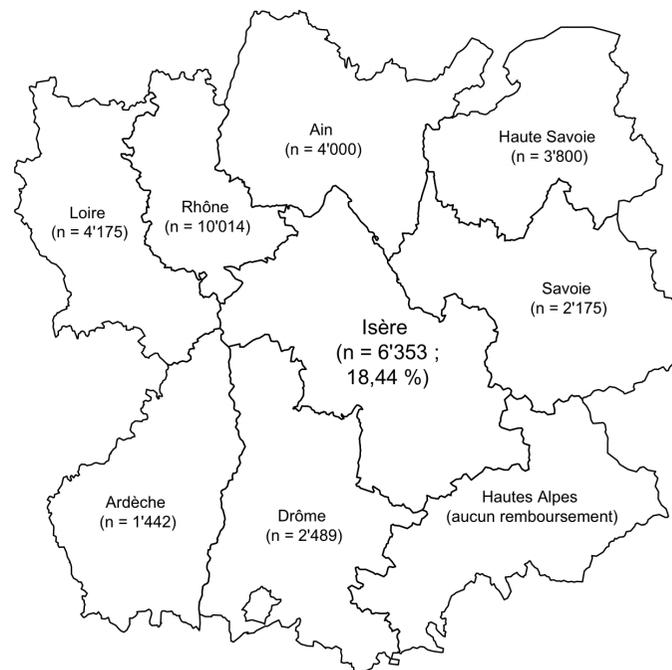
- Un aperçu des médecins prescripteurs permettait d'identifier une place prépondérante des médecins généralistes qui étaient identifiés comme les prescripteurs de 84,94 % de la première dose délivrée de vaccin contre les HPV versus 5,39 % pour les gynécologues et 4,70 % pour les pédiatres.

Figure 7 : Répartitions des assurées remboursées de vaccin(s) dans les départements périphériques du Calvados et de l'Isère respectivement

**Répartition des assurées remboursées de vaccin(s),
départements périphériques du Calvados**



**Répartition des assurées remboursées de vaccin(s),
départements périphériques de l'Isère**



2.4 Discussion méthodologique

Cette partie ne présente que les grandes lignes de la discussion méthodologique concernant l'étude ISOCOL. La discussion générale de la thèse permettra de mettre en perspective les résultats des deux études soumises à publications.

L'étude était conçue comme une étude « ici-ailleurs » avec la vaccination comme intervention témoin, or les données de vaccinations n'ont pas pu être analysées. Il est donc difficile de tirer des conclusions en rapport avec les objectifs initiaux de l'étude.

Concernant spécifiquement les inégalités de participation au dépistage par FCU, les deux départements ayant été comparés au même moment dans des conditions différentes, les différences entre eux d'effet des inégalités socio-économiques sur les taux de participation au dépistage du CCU étaient peut-être plus importantes avant le début des expérimentations. Cependant, l'expérimentation d'organisation du dépistage peut également avoir entraîné une augmentation de l'inégalité socioéconomique entre les femmes dépistées.

Une attention particulière devra donc être accordée aux évolutions des inégalités socio-économiques et géographiques dans la participation au dépistage du CCU l'implémentation nationale du dépistage organisé.

L'utilisation de données de remboursement permettait de s'affranchir du biais déclaratif inhérent aux enquêtes de mesure de participation au dépistage ou d'adhésion à la vaccination (Bernard *et al.*, 2013; Gagnière *et al.*, 2019), mais les résultats sont alors fonction de la qualité des bases de données de remboursement (comme cela nous a impacté pour les données de vaccination). Plusieurs types de données étaient par ailleurs manquant dans notre étude. En effet, il ne nous a également pas été possible ni de récupérer les données des autres régimes que le régime général d'une part ni de récupérer les données des FCU réalisés en milieu hospitalier ou dans les CPEF d'autre part. Les taux mesurés dans notre étude étaient toutefois relativement comparables aux taux retrouvés dans la littérature récente (DREES, 2015; Beltzer, Hamers and Duport, 2017) bien qu'inférieurs de 4 à 10 % selon le département considéré et sans notion complémentaire de l'extrapolation possible à l'ensemble des

régimes d'Assurance Maladie. Les forts taux de couverture par le Régime Général dans les deux départements (*a minima* de l'ordre de 80 % pour les tranches d'âge les moins couvertes par ce régime) semblent toutefois limiter l'impact potentiel de ce biais sous réserve que les profils des agricultrices et des indépendantes ne soient pas trop éloignés de ceux des femmes étudiées dans notre étude.

Les données du SNDS maintenant mis en place permettront plusieurs évolutions notables pour reproduire nos analyses sur des données plus récentes. En effet, le SNDS permettra à présent de croiser les données du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) avec les données des hôpitaux et autres établissements de santé (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - PMSI). De plus, le SNDS permettra des analyses sur une période de 20 années consécutives de données, permettant de suivre l'évolution sur plusieurs cycles de dépistage triennal voire quinquennal (Landy *et al.*, 2018; Haute Autorité de Santé, 2019; Palmer *et al.*, 2019; Rebolj *et al.*, 2019).

Le principal point de discussion concerne le contenu des données de remboursement et tout particulièrement les données de remboursement des vaccins. En effet, nos données ont révélé une proportion importante et inattendue de jeunes filles dont le lieu de résidence identifié n'était pas dans un des départements étudiés. Ainsi, parmi les jeunes filles dont l'adresse était localisée dans la région dont dépendait l'un des départements étudiés, seulement 41,94 % étaient localisées dans le Calvados et 18,44 % en Isère respectivement. Cette situation ne s'est pas rencontrée pour le dépistage, et il était important d'essayer de comprendre quels facteurs peuvent avoir expliquer ces divergences.

2.4.1 Contrôle des scripts de traitement des données

Les multiples contrôles des scripts de traitement des données n'ont pas permis de trouver une erreur expliquant cette répartition. Par ailleurs, les scripts permettant de lier les données de localisation géographique des jeunes filles aux données de remboursement étaient similaires pour les données de remboursement relatives au

vaccin contre les HPV et au frottis cervico-utérin. Il n'était par contre pas possible de contrôler et de lier directement les adresses initialement utilisées pour la géolocalisation à l'IRIS ou à la commune du fait de la suppression de la base initiale conformément au protocole. Toutefois, il est peu probable que l'exploration de cette base ait permis de retrouver une erreur d'imputation des IRIS ou des communes du fait de la localisation cohérente des adresses à l'échelle régionale.

2.4.2 Contrôle de l'extraction des données et mise à jour des bases de remboursement

Plusieurs autres hypothèses lors de l'extraction même des données resteraient envisageables pour expliquer cette répartition inattendue.

Tout d'abord, il est toujours possible que des filtres aient été malencontreusement appliqués lors de l'extraction des données et que le script de contrôle ne concorde pas intégralement avec l'extraction prévue. Cela pourrait expliquer que les simulations d'extractions ultérieures n'aient pas retrouvé une telle discordance géographique, la mobilité des jeunes filles de 11 à 23 ans n'ayant pas dû être très différente entre 2014 (année de la première extraction des données de notre étude) et 2018 (année des dernières simulations recherchant l'origine des données inattendues) (Direction Régional de l'INSEE de Basse-Normandie, 2011). Toutefois, il est peu probable que le script effectivement utilisé pour l'extraction diffère de celui qui a été conservé en archive par les services chargés de l'extraction des données. Concernant les filtres, il est également possible que le filtre sur l'âge du bénéficiaire remboursé ait introduit un biais dans l'extraction. Cette possibilité sera développée ci-dessous dans la description du concept d'« ayant droit ».

Ensuite, chaque mise à jour d'adresse d'un assuré social efface l'adresse antérieure sans suivi possible de la modification faite. On pourrait donc supposer que la seconde extraction de données en 2015 (qui venait compléter les données de deux années de remboursement d'une année complémentaire pour les vaccins) ait entraîné une « relocalisation » des jeunes filles déjà identifiées par rapport aux adresses initiales lors du remboursement concerné. Il est toutefois peu probable :

- d'une part que les scripts aient amené à relocaliser les adresses des jeunes filles n'ayant pas eu de remboursement complémentaire puisque cela n'était pas conçu ainsi (les données alors géocodées étant uniquement les nouvelles données qui ne concernaient donc qu'une proportion limitée des données complètes finales) ;
- d'autre part que la mobilité des jeunes filles ait été aussi importante en un an alors que la tranche d'âge des données de remboursements concernées était de 11 à 23 ans (Direction Régional de l'INSEE de Basse-Normandie, 2011).

Enfin, il est possible qu'au moment des requêtes la BDO (d'où sont issues les adresses) n'ait pas été à jour. Il semblerait que les CPAM aient mené de gros contrôles de qualité après les extractions de notre étude. Ces contrôles auraient ainsi permis de nettoyer la BDO et les adresses.

2.4.3 Considération du statut d'ayant droit

Il est important de discuter l'impact probable du statut d'« ayant droit » sur ces données inattendues. Avant 16 ans, les frais de santé d'un enfant sont remboursés à l'assuré auquel il est rattaché, le plus souvent son père ou sa mère ou les deux parents s'ils en ont fait la demande (*Code de la sécurité sociale - Article L161-15-3, no date; Code de la sécurité sociale - Article R161-8, no date*). L'enfant ou le jeune est alors dit « ayant droit » de cet(te) ou de ces assuré(e)(s).

Au moment de l'extraction des données de notre étude, le statut d'« ayant droit » était complexe et l'enregistrement dans les bases de données de remboursement du statut d'« ayant droit » ou d'assuré était alors réputé comme peu fiable. En effet en 2014, un « ayant droit » était alors une personne qui, du fait de son lien de parenté avec un assuré social, pouvait bénéficier du remboursement des frais médicaux de l'Assurance Maladie si il (ou elle) ne relevait pas lui-même (ou elle-même) de l'un des régimes de la Sécurité sociale. Les ayants droit pouvaient être :

«

- le conjoint de l'assuré ;

- le concubin ou de la personne liée à l'assuré social par un PACS, à condition qu'il soit à sa charge effective et permanente ;
- une personne, de la même famille ou non que l'assuré, qui vit avec lui depuis un an et qui est à sa charge effective et permanente ;
- les enfants jusqu'à 16 ans qu'ils soient légitimes ou naturels, reconnus ou non, adoptifs, recueillis, pupilles de la nation ;
- les enfants jusqu'à 20 ans s'ils poursuivent des études ou sont dans l'impossibilité de travailler en raison d'un handicap ou d'une maladie chronique ;
- les ascendants, descendants, collatéraux ;
- des personnes vivant au foyer de l'assuré assurant des heures de ménage et l'éducation d'au moins deux de ses enfants âgés de moins de 14 ans.

»

Si l'une de ces personnes perdait son lien de parenté avec l'assuré social (divorce, décès de l'assuré...), elle continuait alors à avoir accès aux prestations pendant quatre ans, dès lors qu'elle ne relevait pas d'un régime obligatoire.

Il y avait également une classification selon deux sortes d'ayants droits : les ayants droit dépendants et les ayants droit autonomes. L'ayant droit dépendant était une personne qui dépendait totalement de l'assuré. Dans ce cas, tous les remboursements se faisaient sur le compte de ce dernier. Ce statut concernait les enfants jusqu'à l'âge de 16 ans et pour ces derniers l'adresse relevée était l'adresse des parents (sauf dans le cas des pupilles de la nation considérés comme assurés). L'ayant droit autonome (c'est à dire toutes les autres personnes dès lors qu'elles ne s'y opposaient pas) bénéficiait d'une carte à son nom qui lui permettait de se voir directement rembourser les frais.

L'ensemble de ces éléments entraînait donc une confusion dans le statut de toute une partie de la population, particulièrement dans la tranche d'âge concernée par notre étude (11 à 23 ans donc répartie de part et d'autre de l'âge pivot de 16 ans) et pour laquelle l'extraction de notre étude a été faite sur l'identifiant du bénéficiaire et non celui de l'assuré (perte d'information). Par ailleurs, la requête d'extraction a porté sur tous les bénéficiaires de la CPAM du Calvados et la CPAM de l'Isère. En théorie pour le Régime Général, l'affiliation se fait à partir du lieu de résidence de l'assuré et non des éventuelles ayant-droits, ce qui a pu participer fortement à la discordance de localisation relevée.

En 2016, a été mise en place la protection universelle maladie (Puma) (*LOI n° 2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016*, 2015), permettant à toute personne d'être assurée à titre individuel dès sa majorité sans changement de statut. S'il existe la possibilité pour les jeunes de 16 à 18 ans de demander à être assurés à titre individuel de façon anticipée, le statut d'ayant droit n'existe plus que pour les enfants ou jeunes mineurs. Cela a permis une clarification des bases de données des assurés sociaux devenues alors plus fiables sur cet aspect avec un meilleur suivi de chaque assuré d'une part à titre individuel et de leurs ayant droit par ailleurs. Il est possible que ce changement explique que la composition des données recueillies lors de nos extractions ait été ainsi inattendue et que cette composition n'ait pas été retrouvée dans les simulations d'extractions de 2018 réalisées par la Direction de la Performance de l'ARS Normandie, initialement en charge des premières extractions. En effet, il est possible que le filtre appliqué sur l'âge du bénéficiaire remboursé ait aussi perturbé les données extraites lors de l'extraction mais que les bases à présent disponibles et utilisées lors des simulations de 2018 n'aient plus présenté ce biais (notamment dans les données du Système National des Données de Santé (SNDS) maintenant disponible). Une nouvelle étude portant sur ces nouvelles données du SNDS pourrait donc être envisagée à l'avenir pour vérifier les hypothèses à l'origine de nos travaux de recherche.

2.5 Article soumis à la revue *European Journal of Cancer Prevention*

European Journal of Cancer Prevention

National organisation of uterine cervical cancer screening and social inequality in France --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJCP063782
Full Title:	National organisation of uterine cervical cancer screening and social inequality in France
Article Type:	Research Paper
Section/Category:	Secondary prevention & screening
Keywords:	Early Detection of Cancer; Healthcare Disparities; Uterine Cervical Neoplasms; Cervix Uteri; Diagnostic Screening Programs
Corresponding Author:	Thibaut Raginel, M.D. INSERM U1086 ANTICIPE Caen, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	INSERM U1086 ANTICIPE
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Thibaut Raginel, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Thibaut Raginel, M.D. Rémy DE MIL, M.D. Anne GARNIER, M.D. Guy LAUNOY, M.D., PhD Lydia GUITTET, M.D., PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Abstract:	<p>Objective(s): Some of the inequality in uterine cervical cancer (UCC) screening uptake are due to the socioeconomic deprivation of women. A national organised screening program has proven to be effective in increasing the uptake but may increase socio-economic inequality. Therefore, we compared inequality in uptake of UCC screening between two French departments, one of which is experimenting an organised screening program.</p> <p>Methods: We used reimbursement data from the main French health insurance scheme to compare screening rates in the municipalities of the two departments over a three-year period.</p> <p>Results: The experimental department had higher screening rates but the increase in deprivation in municipalities had a greater effect on the decrease in participation in this department. Moreover, while screening rates were higher in urban areas, the negative effect of deprivation on participation was greater in rural areas.</p> <p>Conclusions: Although these departments were compared at the same time under different conditions, socio-economic inequality between them may have been greater before the experimentation started. However, screening may have led to an increase in socioeconomic inequality between women screened. Special attention must be paid to changes in socio-economic and geographic inequality in the uptake of UCC screening when the program is rolled out nationally.</p>

Caen, the 9th August 2019**Thibaut RAGINEL, General practitioner**

Tél : +33 (0)2 31 45 86 00

E-mail : thibaut.raginel@unicaen.fr

Dear Editor,

Please find enclosed the manuscript entitled “**National organisation of uterine cervical cancer screening and social inequality in France**” that we would like to submit to the European Journal of Cancer Prevention.

After a period of experimentation and like many countries worldwide, France is currently implementing an organised screening program for cervical cancer. Despite the efficacy of uterine cervical cancer (UCC) screening to reduce mortality related to this cancer, the participation to opportunistic screening varies in France as in other countries according to social determinants and age. Although developing an organised screening programme could enhance overall participation, it can also increase the social gradient in participation.

We performed an observational study to compare the difference in participation and social inequality to UCC screening between two French areas, one of which only had an experimental organised programme with systematic reminders (the other one using opportunistic screening). Our results highlighted higher screening rates but also a greater decrease in participation in the most deprived municipalities in the experimenting department. We also noticed higher screening rates in urban areas with a greater negative effect of deprivation on participation rates in rural areas.

We think that our results may be of interest for your readers to pay a particular attention to the evolution of the socio-economic and geographic inequalities of UCC screening uptake when implementing and managing national organised screening.

Our paper conformed the guidelines described in the STROBE statement. The authors declare no conflicts of interest. All authors have approved the manuscript for submission. This manuscript has not been published elsewhere and is not submitted for publication elsewhere.

We hope you will find our article of interest. Sincerely,


 Dr Thibaut RAGINEL, M.D.

 Secrétariat :
 Isabelle SALOMEZ
 Centre F Baclesse
 3 avenue Général Harris – BP 5026, 14076 CAEN Cedex 05
 Tél. 02 31 45 86 00
 From foreign countries :
 Tel. 33 231 45 86 00 –
 e-mail : isabelle.salomez@unicaen.fr

Full title: National organisation of uterine cervical cancer screening and social inequality in France

Running head: Inequality within cervical cancer screening

Authors:

Thibaut RAGINEL^{a,b}, Rémy DE MIL^a, Anne GARNIER^c, Guy LAUNOY^a, Lydia GUITTET^a

a: NORMANDIE UNIV, UNICAEN, INSERM, ANTICIPE, 14000 CAEN, FRANCE

b: NORMANDIE UNIV, UNICAEN, UFR Sante, Department of General Practice, 14000 CAEN, FRANCE

c: REGIONAL COORDINATION CENTER FOR CANCER SCREENING, AUVERGNE RHONE ALPES – ISERE, 19 CH DE LA DHUY 38240 MEYLAN, FRANCE

Corresponding author:

Thibaut RAGINEL

Anticipe, U1086 INSERM-UCN,

Centre François Baclesse,

Avenue du Général Harris,

BP 5026,

14076 Caen Cedex 05 FRANCE

Phone number: +33 (0) 231 455 121

Conflict of interest and funding: None declared.

Abstract:

Objective(s): Some of the inequality in uterine cervical cancer (UCC) screening uptake are due to the socioeconomic deprivation of women. A national organised screening program has proven to be effective in increasing the uptake but may increase socio-economic inequality. Therefore, we compared inequality in uptake of UCC screening between two French departments, one of which is experimenting an organised screening program.

Methods: We used reimbursement data from the main French health insurance scheme to compare screening rates in the municipalities of the two departments over a three-year period.

Results: The experimental department had higher screening rates but the increase in deprivation in municipalities had a greater effect on the decrease in participation in this department. Moreover, while screening rates were higher in urban areas, the negative effect of deprivation on participation was greater in rural areas.

Conclusions: Although these departments were compared at the same time under different conditions, socio-economic inequality between them may have been greater before the experimentation started. However, screening may have led to an increase in socioeconomic inequality between women screened. Special attention must be paid to changes in socio-economic and geographic inequality in the uptake of UCC screening when the program is rolled out nationally.

Keywords: Early Detection of Cancer; Healthcare Disparities; Uterine Cervical Neoplasms; Cervix Uteri; Diagnostic Screening Programs

Introduction

Uterine cervical cancer (UCC) is the third most common cancer worldwide in women (Arbyn *et al*, 2011) and affects around 530,000 women each year. UCC is related with persistent infection by sexually transmitted oncogenic human papillomavirus (HPV) (Walboomers *et al*, 1999), and affects relatively young women (peak of incidence of UCC in France at age 40 years (Duport *et al*, 2014)). The third most frequent cancer in Scotland over women under 40 raises specific fertility issues (Anderson *et al*, 2018), especially as the cancer is detected at an advanced stage when conservative treatment is no longer feasible (Fokom Domgue and Schmeler, 2019).

UCC screening usually involves two steps: cytological screening by Papanicolaou smear (Pap smear) or liquid-based cytology that identifies the presence of abnormal cells, followed if positive by colposcopy (Peto *et al*, 2004). Screening is considered the best method to reduce the incidence and mortality related to UCC (Andrae *et al*, 2012). It is widely recommended worldwide but the methodology varies from one country to another. Uptake remains low since about 40.0% of women are screened worldwide and 58.7% in France (Duport, 2008; Gakidou *et al*, 2008). Several studies have found associations between screening uptake and age, ethnicity, educational level and socioeconomic status (lower educational level and poorer socioeconomic status being associated with lower uptake) (Rodvall *et al*, 2005; Gakidou *et al*, 2008; Moser *et al*, 2009; Rigal *et al*, 2011; Kristensson *et al*, 2014; Rondet *et al*, 2014). As for other cancers, little is known about the effect of living in rural areas compared to urban areas on access to UCC screening (Bennett *et al*, 2012; Feller *et al*, 2017; Zahnd *et al*, 2018). However,

social inequality in screening contributes to the social gradient of incidence (Bryere *et al*, 2014) and mortality (Mackenbach *et al*, 2008).

Several types of interventions have been suggested to improve the uptake of UCC screening (Everett *et al*, 2011) and it is acknowledged that implementation of organised screening in some countries has been a determining factor in the favourable epidemiological evolution of the disease, most European countries having adopted recommendations in this regard (Linos and Riza, 2000). However, the effect of organised screening on the social gradient of participation is an important issue. There is still social inequality in participation in screening in countries where organised screening for breast or colorectal cancer is implemented (Pornet *et al*, 2010a, 2010b; Bryere *et al*, 2014), but it is unclear whether they are worsened or not. Several studies have demonstrated that screening programs tended to increase inequality (Davies *et al*, 2013; Ouédraogo *et al*, 2014).

The aim of this study was to compare the difference in participation in UCC screening and the social inequality engendered between two French departments that have implemented it, one of which only systematically sending out reminders to participate according to an experimental organised screening program.

Methods

This was a comparative retrospective study based on reimbursement data from the main French health insurance scheme (HIS). The HIS covers 85% of the population at the national level and also covers unemployed people and illegal immigrants.

Inclusion criteria

Two French areas were included: Calvados, where UCC screening is not organised, and Isère, where an organised screening experiment was begun in 1990. In Calvados, UCC screening is recommended in women 25-65 years old every three years after two annual negative screenings, with the HIS reimbursing 70% of the cost. Neither invitation nor reminder is sent out. In Isère, invitations to receive UCC screening are sent to women 25-65 years old who have not been screened during the last three years. The cost of Pap smear cytological analysis is paid 100% by a third party (paid directly by the HIS). Two reminders are sent to women who have not yet responded nine and 12 months after the initial invitation. The invitation campaigns alternate annually between three age groups (25 to 38 years old, 39 to 50 years old and 51 to 65 years old), so that each age group is invited every three years.

Calvados is a rural department of 693,579 inhabitants with an overall density of population of 124 inhabitants per km². Of its 706 municipalities, six have more than 10,000 inhabitants. Isère is a mountainous rural department of 1,251,060 inhabitants with an overall density of population of 165 inhabitants per km². Of the 531 municipalities, 15 have more than 10,000 inhabitants. All women 25 to 65 years old who had declared to the HIS that they lived in Calvados or Isère and were affiliated to it during the study period were included.

Collected data

The regional HIS of Calvados and Isère sent our team the Pap smear reimbursement data of all women included between April 1, 2012 and June 30, 2015. As the reimbursement data were stored by the HIS only for two years but Pap smear screening is recommended

every three years, two extractions of reimbursement data were performed (in 2014 and 2015) and merged for analysis. The reimbursement databases contained details on the reimbursed smears (date, medical specialty) and on the patient (birth date).

The addresses of all included women were also sent to the research team, whether they underwent a pap smear during the study period or not. Women were then geolocated at the municipal level, and the following aggregated indicators at the municipal level were collected from 2012 census data: number of women older than 50, average age of women 25 to 65 years old, place of abode either rural (fewer than 2,000 inhabitants) or urban (more than 2,000 inhabitants) and number of immigrants. Finally, the European Deprivation Index (EDI) (Ponnet *et al*, 2012) was used to assess the socio-economic level of residents. The EDI is a validated aggregated index defined as the weighted sum of 10 variables quantifying the basic needs associated with both objective and subjective poverty: overcrowding, no access to a system of central or electric heating, non-owner, unemployment, foreign nationality, no access to a car, unskilled worker / farm worker, household with more than six persons, low level of education, single-parent household. The EDI is normalised to the national average and then divided into quintiles (national or regional). In our study, the EDI was defined at the municipal level by its value and its national quintile.

Statistical analysis

The rates of UCC screening participation were calculated at the municipal level by dividing the number of women with at least one Pap smear during the study period by the total number of women included. The municipal UCC screening participation rates were then analysed using linear models, weighted by the number of women in the

municipality (FREQ statement of the REG Procedure of SAS Software 9.4). All rates included in the linear models were expressed as percentages. Since the rate of immigrants was one of the components of the EDI score, only the latter was included in the multivariate models. Interactions between department and EDI score were integrated in the final models. Subgroup analyses were carried out with stratification on the rural or urban environment.

Results were considered as statistically significant when $p < 0.05$. The analyses were performed using the R software version 3.4.4 (R Core Team, 2018) and SAS Software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Regulatory declarations

This study received approval from the North-West committee for data privacy (CPP, *Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest*, ethics committee) on September 7, 2013, and from the advisory committee on the processing of data in health research (CCTIRS) on September 26, 2013. It was registered with the national commission on data privacy (CNIL, *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) on December 5, 2013.

Results

Figure 1 shows the flowchart of the study. Of the 506,016 women 25-65 years old residing in Calvados and Isère, 414,309 (81.9%) were affiliated to the HIS and were included in the study. Of those, 259,185 women were screened for UCC during the study period (participation rate: 62.6%), and 252,485 were included in the analysis (97.4%).

Table 1 shows the distribution of the women included for the analysis. Screening participation rates were 54.7% in Calvados and 64.5% in Isère respectively. Rates decreased as deprivation increased, and crude rates were greater in rural settings than in urban ones. The same trend was observed in both areas and in all age groups except for women 55-65 years old, in whom rates were similar in urban and rural settings.

Table 2 shows the characteristics of the 1,237 municipalities included. The mean deprivation score of municipalities was higher in Isère, whereas there are more rural municipalities in Calvados. Although the age descriptors of women in the municipalities were significantly different in the two departments, the differences were minimal. Finally, the mean rate of immigrants of the municipalities was two-fold higher in Isère than in Calvados. Figure 2 shows the distributions of municipal screening participation rates according to department, quintile of deprivation and rural/urban settings. Participation rates were lower in Calvados than in Isère. A trend to a decrease in participation rates with increasing deprivation was observed in both departments, and in both rural and urban settings. Stratified on urban/rural status and according to deprivation, participation rates at community level (considering weighted means) tended to be higher in urban municipalities than in rural ones in both departments.

Table 3 shows the results of bivariate and multivariate analyses of municipal participation rates. The directions of the effects of the variables on participation rates were similar in univariate and multivariate analyses, except for urban municipalities where participation rates tended to decrease in the univariate analysis but increase in the multivariate analysis. This was in agreement with the observations in Table 1 and Figure 1.

In the multivariate analysis ($R^2 = 0.559$), after adjustment for deprivation score, rate of women over 50 and urban or rural setting, the participation rate was eight points higher in Isère than in Calvados. The participation rate decreased significantly with increasing deprivation, rates of women over 50, and rate of urban dwelling.

Adding the interaction between the department and the deprivation score into the models revealed a moderate greater effect of deprivation on participation rates in Isère than in Calvados. The decrease in the mean participation rate with a one-point increase in EDI score (deprivation – almost 20 points range) was 1.14% in Calvados and 1.16% in Isère, after adjustment for rate of rural dwelling and rate of women over 50.

Stratification on urban or rural status of the municipalities (see Table 4) showed that the increase in participation per department was higher in urban areas (estimate = 8.498; standard error (s.e.) = 0.029) in Isère than in rural ones (estimate = 7.099; s.e. = 0.062). It also showed that the decrease in participation with increasing deprivation was 1.14-fold greater in rural areas (in Calvados, estimate = -1.241; s.e. = 0.011) than in urban ones (in Calvados, estimate = -1.085; s.e. = 0.004). The interaction heightened in rural areas the greater effect of deprivation on the participation in Isère, where it resulted in a 30% greater effect (estimate with interaction in rural Isère = -1.480 *versus* -1.133 in urban Isère).

Sensitivity analysis using polynomial regressions did not reveal any significant effect on the informativeness of the model (no noticeable change in R^2).

Discussion

The participation rate in UCC screening was higher in Isère, where there is an organised screening program, than in Calvados, where it is only opportunistic. Geographical and socioeconomic inequalities were observed with a complex effect of urban/rural status and a decrease in participation as deprivation increased. Overall, social inequality was greater in rural settings and in Isère. There was a significant interaction between deprivation and department in rural areas, but it was only slight in urban ones. This suggests that organised screening in which pap smear is paid fully by a third party could increase uptake of screening but at the cost of increasing social inequality, especially in rural areas. There is no consensus on this issue, some authors considering organised screening programs as an opportunity to decrease inequality in participation (Palència *et al*, 2010; Spadea *et al*, 2010). However, the implementation of organised screening programs should not come at the cost of increasing inequality (Tabuchi *et al*, 2013; Giorgi Rossi *et al*, 2014). In France, adding navigation by social workers to increase participation in organised colorectal cancer screening increased social inequality (Guillaume *et al*, 2017), and some authors have proposed the principle of proportionate universalism (Marmot *et al*, 2010).

Inequality in uptake in UCC screening seems to be different in urban and rural settings. Therefore, organised screening might have a different effect on these two settings, as previously described for other cancers (Deborde *et al*, 2018). However, while breast cancer screening was influenced by the degree of access to mammography centers, UCC screening is more likely related to the difficulty in accessing practitioners in rural areas. This difficulty in accessing practitioners in rural areas due to medical demography issues,

combined with transport difficulties, particularly affect the most disadvantaged populations, yet they are not offset by invitations to receive free pap-screening. Self-collected HPV tests or personal counselling by screening navigators could be of interest in this context (Spadea *et al*, 2010; Guillaume *et al*, 2017; Sano *et al*, 2017).

In urban areas, the effect of deprivation on screening uptake was only slightly increased in Isère. This confirms the importance of adapting the screening strategy to the demographic context (Spadea *et al*, 2010; Visanuyothin *et al*, 2015) of populations who participate less in order to be effective in reducing inequality. On the other hand, it points to a difference in the perception of UCC screening in areas where access to the medical profession is less impaired by medical density rather than cost issues. In this settings where geographical difficulties to access physicians would be expected to be less important, lowering screening costs could have reduce the social gradient. In addition, immigrants and other ethnic groups may have a different perception of colorectal or breast cancer screening (von Wagner *et al*, 2011; Ouédraogo *et al*, 2014).

The main limitation of our study was its comparative descriptive design in two departments. Thus, no conclusion could be made about the impact of the modalities of screening or the patterns of participation. Although multivariate analyses were conducted, socio-demographic, geographic and cultural differences between the two departments could explain part of our results. However, rates of participation in organised breast cancer screening are similar in both departments (Institut National du Cancer, 2017).

Another limitation is that it was not possible to limit the ecological bias of the aggregate deprivation index more precisely than at municipality level because of the limited data

available from the HIS that we used. Thus, our ecological bias was comparable to that in similar studies (Visanuyothin *et al*, 2015; Deborde *et al*, 2018).

In addition, 2.2% of women were excluded because they could not be geolocalised. Their address known by the HIS may either not have been their usual place of abode (students, itinerant workers...) or they may have moved during the study period, which may have biased the assessment of the socio-economic level of their municipality. However, these biases were likely to be conservative and to have only slightly impacted our conclusions (Martikainen and Valkonen, 1999).

There are several HIS in France, and the HIS concerned by this study covered respectively 83.1% and 81.2% of women eligible for uterine cervical cancer screening in Isère and Calvados. Extrapolating our results to subjects affiliated to another HIS in France is debatable (Haute Autorité de Santé, 2013). Nevertheless, the reimbursement data were exhaustive, which limited both the selection bias and the reporting bias.

The participation rates observed in our study are slightly lower (about 1-2% lower per age range in each department) than those estimated in both departments according respectively to national or known departmental rates (Duport *et al*, 2007; Duport, 2008; Haute Autorité de Santé, 2010), and up to 4% in Calvados and 4-10% in Isère, based on the most recent reported national and departmental levels, respectively (DREES, 2015; Beltzer *et al*, 2017). However, this difference could be explained by missing data in our analysis, since some HIS and individual reimbursement data did not include cervical smear tests performed in hospitals. It may also be due to a difference in definitions, since we used the participation rate in our study while other publications used the

participation rate with no definitive exclusions from screening (Haute Autorité de Santé, 2013; DREES, 2015; Beltzer *et al*, 2017).

Like France, other countries in Europe still have not implemented cervical cancer screening nationwide, despite evidence of its effectiveness (Arbyn *et al*, 2009). However, rates in the department with organised screening were lower than those observed in comparable countries (NHS, 2015). Several strategies could be used to increase the uptake rate (Spadea *et al*, 2010). Reducing out-of-pocket costs as in Isère is such a strategy, but it could lead to an increase in the socio-economic inequality of UCC screening uptake (Tabuchi *et al*, 2013). Furthermore, the new self-administered methods for oncogenic HPV screening are also showing promise (Racey *et al*, 2013; Barré *et al*, 2017; Rees *et al*, 2018), are probably cost-effective (Haguenoer *et al*, 2014) but may also lead to an increase of socio-economic inequality (Giorgi Rossi *et al*, 2014). The organisation of screening is not an objective in itself. Rather, the barriers to cervical cancer screening uptake should be considered globally by the approach of proportionate universalism based on differing inequality (Spadea *et al*, 2010; Chorley *et al*, 2017; Wood *et al*, 2018).

UCC screening uptake was higher in Isère, the department that is currently experimenting organised screening, in urban areas, and the negative effect of deprivation on participation was greater in rural areas in both departments. The increase in deprivation in municipalities was also associated with a greater effect on the decrease in participation rates in Isère, but no formal causality could be established. These results highlight the importance of the principle of proportionate universalism

when implementing national organised screening in order to avoid an increase in inequality.

Acknowledgements:

Access to the health insurance databases was provided by the regional health agency

(*Agence Régionale de Santé, ARS*) in Basse-Normandie.

References

Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, Wallace WHB (2018) The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human Reproduction* 33: 1281–1290, doi:10.1093/humrep/dey216.

Andrae B, Andersson TM-L, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S, Sparén P (2012) Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 344: e900, doi:10.1136/bmj.e900.

Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J (2011) Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 22: 2675–2686, doi:10.1093/annonc/mdr015.

Arbyn M, Simoens C, Buntinx F, Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Prendiville WJ (2009) Triage with human papillomavirus (HPV) testing versus repeat cytology for underlying high-grade cervical intra-epithelial neoplasia in women with minor cytological lesions. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, and M. Arbyn, eds. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd), p.

Barré S, Massetti M, Leleu H, Bels FD (2017) Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open* 7: e014626, doi:10.1136/bmjopen-2016-014626.

Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):26-31.

http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_1.html

Bennett KJ, Probst JC, Bellinger JD (2012) Receipt of Cancer Screening Services: Surprising Results for Some Rural Minorities: Receipt of Cancer Screening Services. The Journal of Rural Health 28: 63-72.
doi:10.1111/j.1748-0361.2011.00365.x.

Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard A-V, Troussard X, Pornet C, Galateau-Salle F, Bara S, Launay L, Guittet L, Launoy G (2014) Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. BMC Cancer 14: 87, doi:10.1186/1471-2407-14-87.

Chorley AJ, Marlow LAV, Forster AS, Haddrell JB, Waller I (2017) Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. Psychooncology 26: 161-172, doi:10.1002/pon.4126.

Davies EA, Renshaw C, Dixon S, Møller H, Coupland VH (2013) Socioeconomic and ethnic inequalities in screen-detected breast cancer in London. J Public Health (Oxf) 35: 607-615, doi:10.1093/pubmed/fdt002.

Deborde T, Chatignoux E, Quintin C, Beltzer N, Hamers FF, Rogel A (2018) Breast cancer screening programme participation and socioeconomic

deprivation in France. *Prev Med* 115: 53–60,

doi:10.1016/j.ypmed.2018.08.006.

DREES (2015) L'état de santé de la population en France - Edition 2015

(Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques).

Duport N (2008) Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus

(Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire).

Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J (2007) Dépistage organisé du

cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre

départements 'pilotes' (Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire).

Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus :

état des connaissances en 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(13-14-15):220-

1. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html

Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG

(2011) Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical

screening. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane

Collaboration, and T. Everett, eds. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd), p.

Feller A, Schmidlin K, Bordoni A, Bouchardy C, Bulliard J-L, Camey B,

Konzelmann I, Maspoli M, Wanner M, Clough-Gorr KM, for the SNC and the

NICER workinggroup (2017) Socioeconomic and demographic disparities in

breast cancer stage at presentation and survival: A Swiss population-based

study. *Int J Cancer* 141: 1529–1539, doi:10.1002/ijc.30856.

Fokom Domgue J, Schmeler KM (2019) Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 55: 79–92, doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.009.

Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z (2008) Coverage of Cervical Cancer Screening in 57 Countries: Low Average Levels and Large Inequalities. *PLOS Med* 5: e132, doi:10.1371/journal.pmed.0050132.

Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G (2014) The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. *Front Oncol* 4: 20, doi:10.3389/fonc.2014.00020.

Guillaume E, Launay L, Dejardin O, Bouvier V, Guittet L, Déan P, Notari A, De Mil R, Launoy G (2017) Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation? *Preventive Medicine* 100: 84–88, doi:10.1016/j.ypmed.2017.04.006.

Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, Goudeau A, Pigneaux de Laroche N, Rusch E, Giraudeau B (2014) Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer* 111: 2187–2196, doi:10.1038/bjc.2014.510.

Haute Autorité de Santé (2010) État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.

Haute Autorité de Santé (2013) Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).

Institut National du Cancer (2017) Taux de participation départemental au dépistage du cancer du sein en 2017 <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Depistage/Le-depistage-organise-du-cancer-du-sein/Participation-au-depistage-du-cancer-du-sein> (accessed: 10/07/2019).

Kristensson JH, Sander BB, von Euler-Chelpin M, Lynge E (2014) Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. *Cancer Epidemiology* 38: 174–180, doi:10.1016/j.canep.2013.12.007.

Linos A, Riza E (2000) Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *European Journal of Cancer* 36: 2260–2265, doi:10.1016/S0959-8049(00)00321-X.

Mackenbach JP, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G (2008) Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *n engl j med* 14.

Marmot M, Goldblatt P, Allen J (2010) 'Fair Society Healthy Lives' (The Marmot Review) - IHE (Institute of Health Equity).

Martikainen P, Valkonen T (1999) Bias related to the exclusion of the economically inactive in studies on social class differences in mortality. *International Journal of Epidemiology* 28: 899–904, doi:10.1093/ije/28.5.899.

Moser K, Patnick J, Beral V (2009) Inequalities in reported use of breast and cervical screening in Great Britain: analysis of cross sectional survey data. *BMJ* 338: b2025–b2025, doi:10.1136/bmj.b2025.

NHS (2015) Cervical Screening Programme, England - 2014-2015 (National Health Service).

Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, Pornet C, Sarlin N, Lunaud P, Desmidt P, Quantin C, Chauvin F, Dancourt V, Arveux P (2014) European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. *Prev Med* 63: 103–108, doi:10.1016/j.ypmed.2013.12.007.

Palència L, Espelt A, Rodríguez-Sanz M, Puigpinós R, Pons-Vigués M, Pasarín MI, Spadea T, Kunst AE, Borrell C (2010) Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *Int J Epidemiol* 39: 757–765, doi:10.1093/ije/dyq003.

Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE (2004) The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet* 364: 249–256, doi:10.1016/S0140-6736(04)16674-9.

Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G (2010a) Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: A multilevel analysis in Calvados, France. *Cancer Epidemiology* 34: 309–315, doi:10.1016/j.canep.2010.03.010.

Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G (2010b) Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health* 64: 318-324, doi:10.1136/jech.2008.081117.

Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, Lang T, Launoy G (2012) Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 66: 982-989, doi:10.1136/jech-2011-200311.

Racey CS, Withrow DR, Gesink D (2013) Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Public Health* 104: e159-e166, doi:10.17269/cjph.104.3776.

Rees I, Jones D, Chen H, Macleod U (2018) Interventions to improve the uptake of cervical cancer screening among lower socioeconomic groups: A systematic review. *Preventive Medicine* 111: 323-335, doi:10.1016/j.ypmed.2017.11.019.

Rigal L, Saurel-Cubizolles M-J, Falcoff H, Bouyer J, Ringa V (2011) Do social inequalities in cervical cancer screening persist among patients who use primary care? The Paris Prevention in General Practice survey. *Preventive Medicine* 53: 199-202, doi:10.1016/j.ypmed.2011.06.016.

Rodvall Y, Kemetli L, Tishelman C, Törnberg S (2005) Factors related to participation in a cervical cancer screening programme in urban Sweden. *Eur J Cancer Prev* 14: 459-466.

Rondet C, Lapostolle A, Soler M, Grillo F, Parizot I, Chauvin P (2014) Are Immigrants and Nationals Born to Immigrants at Higher Risk for Delayed or No Lifetime Breast and Cervical Cancer Screening? The Results from a Population-Based Survey in Paris Metropolitan Area in 2010. *PLoS One* 9: doi:10.1371/journal.pone.0087046.

Sano H, Goto R, Hamashima C (2017) Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? *PLoS ONE* 12: e0180819, doi:10.1371/journal.pone.0180819.

Spadea T, Bellini S, Kunst A, Stirbu I, Costa G (2010) The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: A review. *Preventive Medicine* 50: 159–164, doi:10.1016/j.ypmed.2010.01.007.

Tabuchi T, Hoshino T, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H (2013) Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention. *Int J Cancer* 133: 972–983, doi:10.1002/ijc.28095.

Visanuyothin S, Chompikul J, Mongkolchati A (2015) Determinants of cervical cancer screening adherence in urban areas of Nakhon Ratchasima Province, Thailand. *J Infect Public Health* 8: 543–552, doi:10.1016/j.jiph.2015.04.018.

von Wagner C, Baio G, Raine R, Snowball J, Morris S, Atkin W, Obichere A, Handley G, Logan RF, Rainbow S, Smith S, Halloran S, Wardle J (2011) Inequalities in participation in an organized national colorectal cancer screening programme: results from the first 2.6 million invitations in England. *Int J Epidemiol* 40: 712–718, doi:10.1093/ije/dyr008.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12–19, doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.

Wood B, Russell VL, El-Khatib Z, McFaul S, Taljaard M, Little J, Graham ID (2018) “They Should Be Asking Us”: A Qualitative Decisional Needs Assessment for Women Considering Cervical Cancer Screening. *Glob Qual Nurs Res* 5: doi:10.1177/2333393618783632.

Zahnd WE, James AS, Jenkins WD, Izadi SR, Fogleman AJ, Steward DE, Colditz GA, Brard L (2018) Rural–Urban Differences in Cancer Incidence and Trends in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 27: 1265–1274, doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0430.

Figure legends

Figure 1: Flowchart of women studied from census data to reimbursement data extracted for study

Figure 2: Boxplot of participation rates in uterine cervical cancer screening by department and according to deprivation quintile of municipality and urban/rural status.

NB: boxplots represent medians and quartiles; additional colored crosses represent weighted means

Figure 1

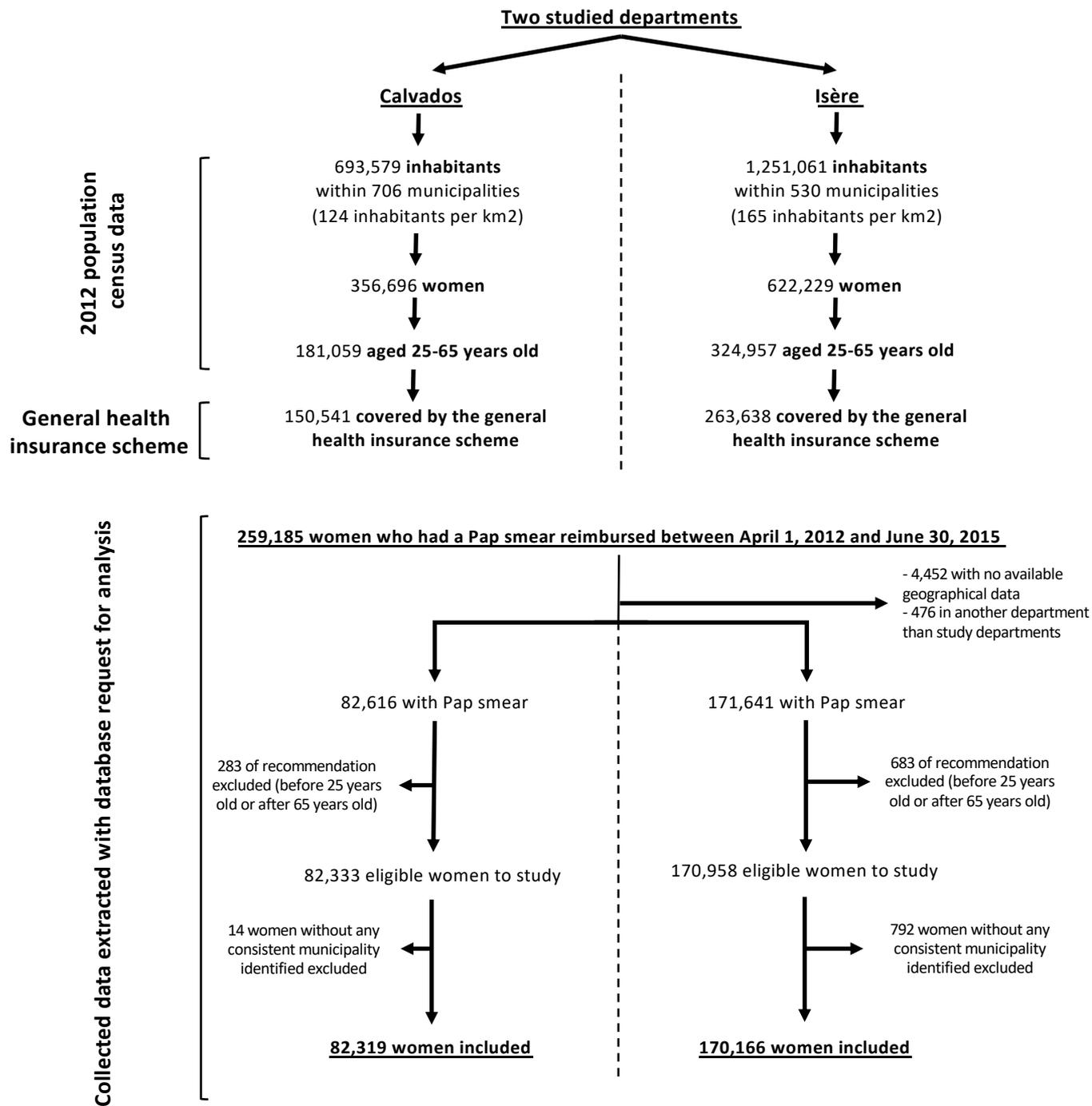
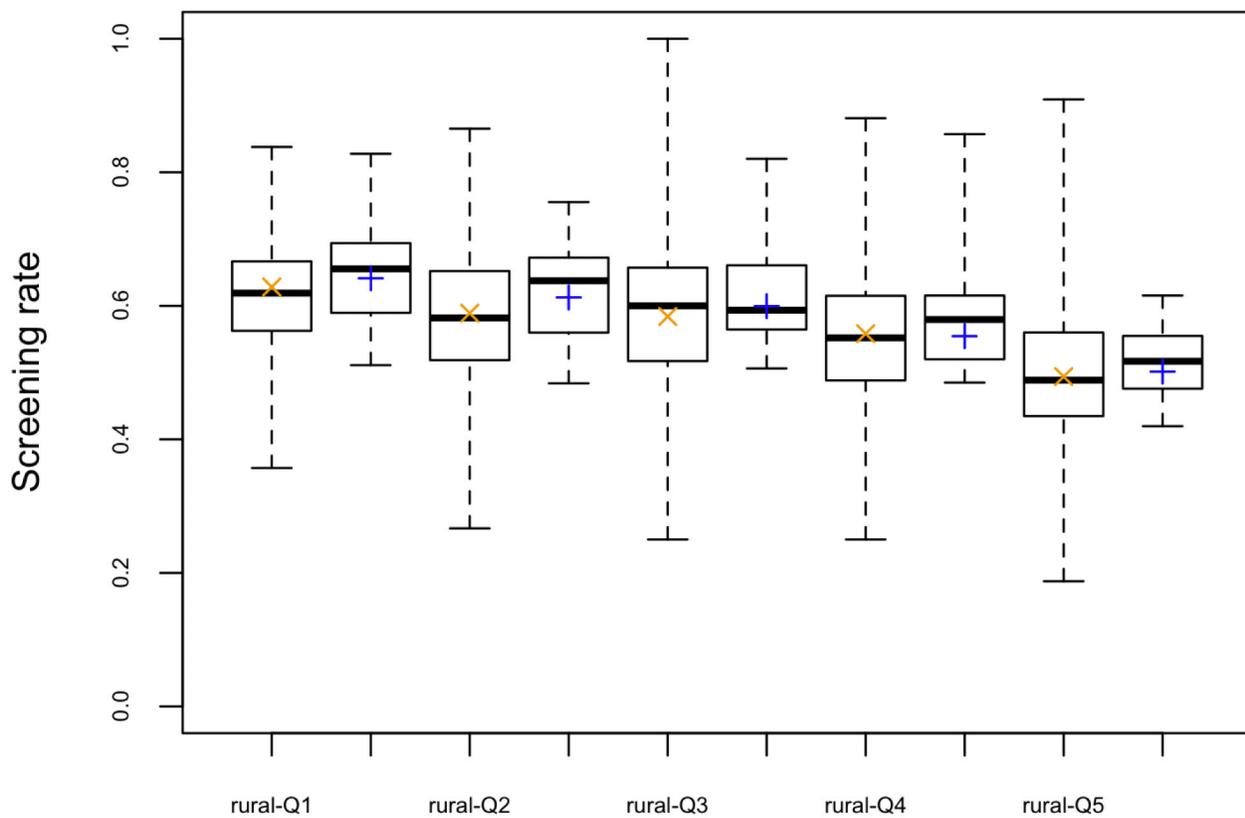


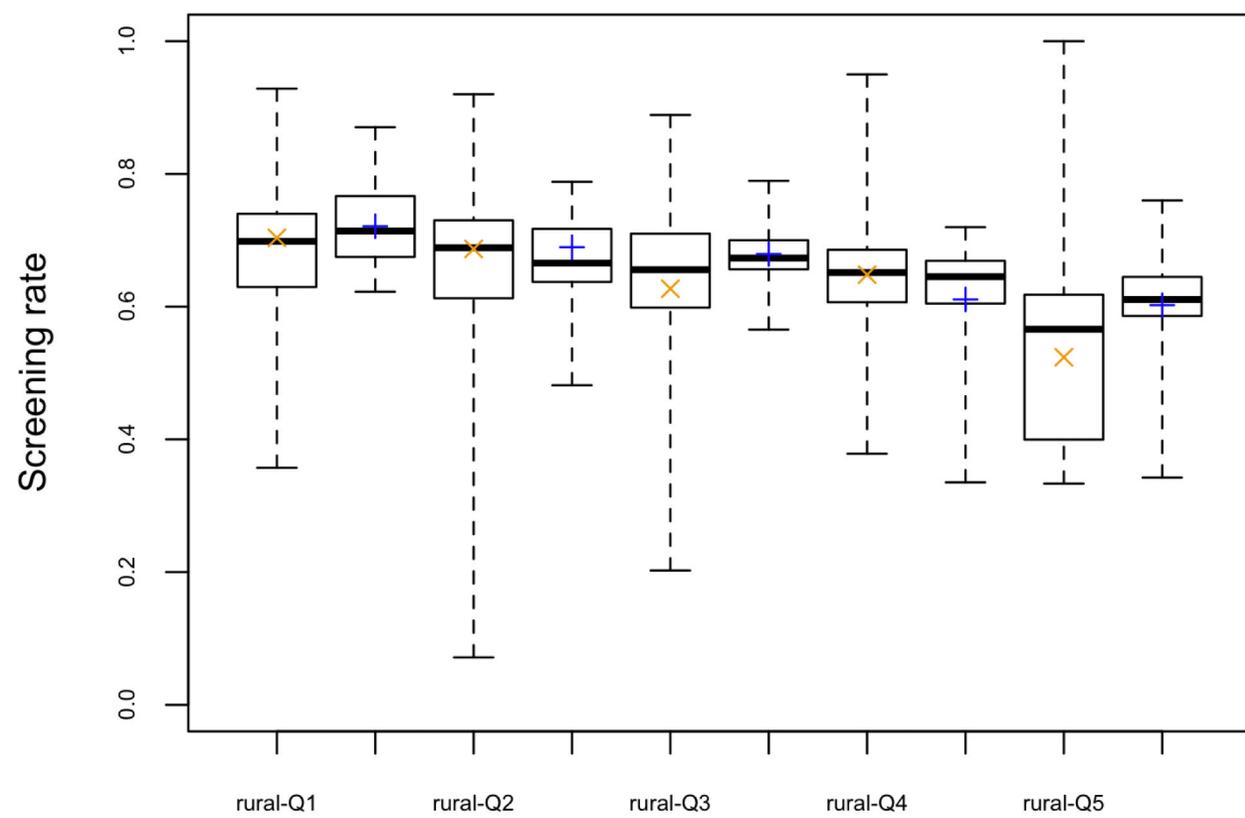
Figure 2

Screening rate according to urban/rural status in Calvados



Type of municipality according to urban/rural status and EDI national quintile

Screening rate according to urban/rural status in Isère



Type of municipality according to urban/rural status and EDI national quintile

Table 1: Women with at least one reimbursed cervical smear over study period (rates of participation at individual level according to age, department, deprivation and urban/rural status in the general health insurance scheme population)

	Calvados	Isère
	N (participation rates)	N (participation rates)
Total participants [by age range]		
25-34 years old	20,861 (54.6)	44,440 (73.2)
35-44 years old	22,085 (62.7)	48,266 (69.0)
45-54 years old	20,957 (57.3)	43,828 (63.3)
55-65 years old	18,416 (45.4)	33,632 (52.7)
25-65 years old in totality	82,319 (54.7)	170,166 (64.5)
Screening uptake according to national EDI quintiles		
Living in municipalities of quintile 1	12,710 (63.20)	39,489 (71.41)
Living in municipalities of quintile 2	12,979 (59.82)	21,445 (68.84)
Living in municipalities of quintile 3	8,261 (58.95)	21,184 (66.78)
Living in municipalities of quintile 4	9,389 (55.66)	16,411 (61.95)
Living in municipalities of quintile 5	38,980 (50.07)	71,637 (60.15)
Screening uptake according to status of municipality*		
Rural	31,289 (57.89)	34,162 (67.70)
Urban	51,030 (52.89)	136,004 (63.76)

*least deprived is quintile 1 and most deprived is quintile 5

Table 2: Description by department of variables initially tested in multivariate analyses

	Calvados (N=706)		Isère (N=531)		Test of significant difference between departments
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	<i>p</i>
Deprivation score (EDI) of municipality	-0.194	3.462	-1.606	3.327	<.0001
Rates of women over 50 in municipality	38.959	8.408	37.904	7.469	0.020
Immigrant rates in municipality	2.153	2.148	4.733	3.509	<.0001
Average age of women aged 25 to 65 in municipality	45.942	1.999	45.695	1.676	0.019
	N	(%)	N	(%)	<i>p</i>
Rural status of municipality	579	(82.01)	331	(62.34)	<.0001

Table 3: Bivariate and multivariate analyses (without and with interaction between department and European Deprivation Index, EDI) of uterine cervical cancer screening participation rates according to different variables considered and without stratification

	Dispersion of variables		Bivariate analysis			Multivariate analysis without any interaction			Multivariate analysis with interaction between EDI and department				
	Median	Range	Estimate	Standard error	p	Estimate	Standard error	p	R^2	Estimate	Standard error	p	R^2
Intercept						59.740	0.063	<.0001	0.559	59.774	0.063	<.0001	0.559
Department (Isère <i>versus</i> Calvados)			9.832	0.026	<.0001	8.042	0.022	<.0001		8.091	0.024	<.0001	
Deprivation score (EDI score increases with deprivation)	-1.249	[-9.130; 10.851]	-1.166	0.002	<.0001	-1.154	0.002	<.0001		-1.140	0.004	<.0001	
Rates of women over 50 in municipality	37.543	[13.979; 78.947]	-0.243	0.002	<.0001	-0.076	0.002	<.0001		-0.078	0.002	<.0001	
Urban/rural status			-2.266	0.033	<.0001	1.885	0.022	<.0001		1.877	0.026	<.0001	
Immigrant rates of municipality*	2.500	[0; 25]	-0.062	0.003	<.0001								
Interaction between department (Isère <i>versus</i> Calvados) and deprivation score (EDI)										-0.023	0.004	<.0001	

* The EDI score was kept in the multivariate model without the rate of immigrants, because the latter is taken into account when computing the EDI.

Table 4: Multivariate analysis (with interaction between department and the European Deprivation Index, EDI) of uterine cervical cancer screening participation rates according to different variables after stratification on the urban or rural status of communes

	Stratified analysis in rural areas				Stratified analysis in urban areas			
	Estimate	Standard error	<i>p</i>	R ²	Estimate	Standard error	<i>p</i>	R ²
Intercept	61.232	0.152	<.0001	0.381	60.235	0.072	<.0001	0.639
Department (Isère <i>versus</i> Calvados)	7.099	0.062	<.0001		8.498	0.029	<.0001	
Deprivation score (EDI)	-1.241	0.011	<.0001		-1.085	0.004	<.0001	
Rates of women over 50 in municipality	-0.111	0.004	<.0001		-0.052	0.002	<.0001	
Interaction between department and deprivation score (EDI)	-0.239	0.018	<.0001		-0.048	0.005	<.0001	

3 Dépistage par frottis cervico-utérin et modalités de dépistage organisé, étude REMEDE (REprésentations, pratiques et rôle des MEdecins généralistes dans la réduction des inégalités sociales d'accès et de recours au DEpistage des cancers)

3.1 Introduction

Comme nous l'avons déjà écrit à plusieurs reprises, les recommandations internationales concernant le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sont appliquées dans plusieurs pays d'Europe en raison de ses bénéfices en termes de morbidité (Linós and Riza, 2000; International Agency for Research on Cancer, 2005; Landy *et al.*, 2016). En France, à l'issue de la mise en place d'un dépistage individuel opportuniste, plusieurs départements pilotes ont expérimenté la mise en place d'un dépistage organisé en vue de sa généralisation au niveau national (Duport *et al.*, 2007; Haute Autorité de Santé, 2010; 'Plan Cancer 2014-2019', 2014; *Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018; INCa, 2015, 2016b; Duport and Beltzer, 2016; Beltzer, Hamers and Duport, 2017).

Les inégalités sociales dans le domaine du cancer sont un axe d'exploration important. Comme présenté précédemment, les inégalités de participation au dépistage sont de plusieurs ordres, à la fois géographiques et socio-économiques (cf. paragraphe 1.5 relatif aux inégalités de santé et à la prévention du cancer du col de l'utérus).

Dès le plan cancer 2009-2013, un des objectifs de travail était dans le cadre de la mesure 16.6 « [d']expérimenter des stratégies d'actions intégrées de dépistage du cancer du col de l'utérus en permettant l'accès au dépistage des femmes peu ou non dépistées » en appliquant une organisation définie par un cahier des charges sur des sites pilotes. Cela devait se faire en parallèle de la mise en place d'actions visant à

réduire les inégalités d'accès et de recours au dépistage (socio-économiques, culturelles et territoriales ; mesure 14.2).

C'est donc pour explorer d'une part la place du médecin généraliste dans l'organisation du dépistage et d'autre part les représentations et les interventions visant à réduire les inégalités d'accès et de recours au dépistage que le projet REMEDE avait été financé par l'INCa à partir de 2011.

Le plan cancer 2014-2019 ayant insisté sur la nécessité d'étendre le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus et de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage du cancer du col utérin, le projet REMEDE a été affiné au cours de sa mise en place pour rester en adéquation avec les lignes directrices des plans cancer.

Cette étude est présentée de la façon suivante :

1/ Méthodologie détaillée de l'étude ;

2/ Synthèse des résultats principaux soumis à publication, et présentation de résultats complémentaires non intégrés dans la publication soumise, notamment pour la mesure de la perception des inégalités de santé par les praticiens ;

3/ Discussion succincte principalement méthodologique

4/ Article soumis à publication permettant de présenter les résultats et la discussion détaillés.

La discussion finale de la thèse discutera les résultats obtenus dans les deux études réalisées et les perspectives.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Première phase de l'étude : phase qualitative

Le projet REMEDE comportait deux phases de recherche. Une première phase de recherche qualitative visait à décrire les pratiques en matière de dépistage et les représentations concernant les inégalités dans le domaine du dépistage des cancers. Entre 2012 et 2013, 59 médecins (médecins généralistes, gynécologues, gastro-entérologues, radiologues), et 20 acteurs institutionnels du dépistage de trois départements du Nord-Ouest de la France (Seine-Maritime, Manche et Nord) ont été interrogés concernant les cancers du côlon, du sein et du col de l'utérus dans le cadre d'entretiens semi-dirigés. Ces entretiens avaient été menés et analysés par un sociologue et une psychologue préalablement à la seconde phase présentée dans cette thèse.

Parmi les résultats principaux issus de l'analyse des entretiens, on notait que certains médecins généralistes hommes ne se sentaient pas forcément à l'aise pour proposer le dépistage par FCU à leurs patientes, et notamment certains médecins plus âgés. Si certains médecins exprimaient être dans leur rôle (mission de santé publique, acte facile à réaliser, proximité avec les patientes, temps d'échange privilégié, difficulté d'accès aux gynécologues) dans le cadre du dépistage du CCU par FCU, d'autres ne souhaitaient pas s'impliquer personnellement dans ce dépistage pour diverses raisons comme l'insuffisance de pratique de l'acte, la cotation insuffisante de l'acte, la réticence des femmes ou un sentiment de ne pas être un acteur pertinent de ce dépistage.

De façon analogue à d'autres dépistages et notamment de cancer, une partie des médecins interrogés ne se représentaient pas les différences de participation au dépistage comme pouvant résulter d'inégalités sociales de santé. Cette association était par contre évoquée par tous les acteurs institutionnels interrogés. Par ailleurs, le rôle privilégié des médecins généralistes en matière de prévention était unanimement reconnu mais cela semblait en inadéquation avec un manque de moyens constant et un défaut de valorisation des actions de prévention. Si les médecins avaient conscience des inégalités sociales et de leur rôle dans le dépistage, ces manques de moyens semblaient les restreindre à un exercice médical majoritairement curatif.

Parmi les actions envisagées afin de réduire les inégalités de dépistage, on retrouvait :

- la mise en place d'une consultation annuelle dédiée au dépistage, ou plus largement à la prévention, et particulièrement pour les populations de milieux défavorisés ;
- la mobilisation de différents acteurs et de nouveaux acteurs (médecine scolaire, médecine du travail, centre de planification et d'éducation familiale...) ;
- l'identification des personnes non dépistées avec l'aide notamment des caisses d'assurance maladie.

Afin de recenser de la façon la plus exhaustive possible l'ensemble des mesures, notamment innovantes, pouvant être proposées aux médecins lors de la seconde phase quantitative de l'étude REMEDE, nous avons réalisé une recherche approfondie dans la littérature (Tseng *et al.*, 2001; Everett *et al.*, 2011; Tabuchi *et al.*, 2013; Emery *et al.*, 2014; Geelen *et al.*, 2014; Munro *et al.*, 2014).

3.2.2 Seconde phase de l'étude : phase quantitative par méthodologie des choix discrets

La seconde phase quantitative du projet REMEDE devait évaluer l'acceptabilité des médecins pour les stratégies de dépistage recensées au cours des analyses précédentes et dans la littérature. Un choix méthodologique a été fait de ne pas aborder la notion d'organisation du dépistage dans le questionnaire ne comportant que des questions fermées. En effet, au moment de l'étude, la mise en place prochaine du dépistage organisé du cancer du col utérin était déjà programmée dans le plan cancer et donc pouvait être considérée comme actée. Pour ne pas entraîner de confusion auprès des médecins avec cette notion de dépistage organisé, cette notion n'était abordée ni dans la présentation de l'étude ni dans celle du questionnaire.

Afin d'évaluer les préférences des médecins pour les différentes modalités recensées, la méthodologie retenue était la méthode des choix discrets. Basée sur la *random utility theory* (McFadden, 1974; Manski, 1977), la méthode des choix discrets est une

méthode de révélation des préférences permettant notamment aux acteurs de santé (patients, professionnels de santé...) de se prononcer entre plusieurs actions de santé alternatives. Par rapport aux autres méthodes de révélation des préférences, la méthode des choix discrets permet d'estimer mathématiquement l'utilité d'une procédure que ce soit par différentes composantes ou dans sa globalité. Cette méthode permet également d'estimer éventuellement les dispositions à payer mais cet aspect n'a pas été utilisé ici. Cette méthode présente tout de même des limites en termes de représentativité de la population acceptant de répondre d'une part et de reproductibilité des résultats issus d'un modèle d'autre part.

3.2.2.1 Modalités, attributs et scénarios

Les mesures ou « modalités » précédemment recensées (susceptibles d'améliorer la participation au dépistage du CCU ou le dépistage du CCU en lui-même) et que nous souhaitons étudier ont été regroupées au sein de cinq « attributs » indépendants au sein desquels les modalités variaient selon différents scénarios. Les cinq attributs retenus étaient :

- la population des femmes ciblées par le scénario,
- les acteurs de l'acte de frottis en lui-même,
- les techniques de dépistage du cancer du col de l'utérus,
- les modalités d'incitation des femmes à réaliser le dépistage,
- les modalités d'incitation des médecins généralistes concernant le dépistage du cancer du col utérin ;

comme repris dans le Tableau 11 page 109.

Pour chaque attribut, la première modalité du tableau reprenait la situation actuelle au moment de l'étude. Les autres lignes du Tableau 11 présentent les modalités alternatives qui pouvaient être proposées dans chaque scénario. Concernant l'attribut relatif aux femmes ciblées par le scénario, il s'agissait de proposer différentes possibilités de ciblage préférentiel dans le cadre de nouvelles modalités de dépistage dans une optique d'universalisme proportionné. Le second attribut visait à envisager de permettre à des acteurs complémentaires de réaliser le dépistage afin de maximiser les possibilités de réalisation effective du dépistage. Le troisième attribut permettait de proposer d'introduire les nouveaux tests de dépistage dans le cadre des nouvelles

recommandations de dépistage. Le quatrième attribut proposait diverses méthodes pour inciter directement les femmes à réaliser le dépistage. Enfin, le cinquième attribut introduisait diverses modalités d'incitation des médecins à s'impliquer plus dans le dépistage. On proposait ici notamment des plages de consultations dédiées à la prévention et rémunérées forfaitairement, ou des consultations dédiées au dépistage mais dans le cadre d'un paiement « à l'acte » par exemple.

Afin d'aider les médecins à lire et comprendre les scénarios proposés, une mise en situation était exposée avant le questionnaire et est reprise ici :

« En imaginant la mise en place de mesures pour diminuer les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin et sans remettre en cause les recommandations sur le rythme de dépistage par frottis : pour chacune des paires de scénarios des pages suivantes, indiquez le scénario que vous préférez pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus. Il est important que vous répondiez pour chaque paire de scénarios proposée.

Dans les scénarios proposés, la population de femmes ciblées par chaque scénario implique un ciblage de l'ensemble du scénario (tous les autres items donc). Le terme de frottis désigne le frottis du col utérin exclusivement ; l'expression « autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène » désigne un prélèvement vaginal à la recherche de papillomavirus oncogène réalisable par la femme elle-même ; le terme de dépistage peut désigner l'une ou l'autre de ces deux mesures de dépistage.

Par exemple pour le scénario fictif suivant, la lecture du scénario est la suivante :

	SCENARIO X
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail
Incitation auprès des médecins généralistes	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin

Sans changer les autres aspects du dépistage actuel, le scénario concerne les femmes de plus de 50 ans. Dans le cadre du scénario, elles pourraient faire réaliser leur frottis par les acteurs actuels et les infirmiers diplômés d'état qui leur proposeraient un autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène. Afin d'inciter les femmes de plus de 50 ans à réaliser le dépistage, la médecine du travail leur remettrait une ordonnance de dépistage (dans le scénario une ordonnance pour un autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène). Afin d'inciter les médecins généralistes à réaliser le dépistage auprès des femmes de plus de 50 ans, le tarif de l'acte de frottis cervico-utérin serait augmenté quand réalisé par les médecins généralistes chez ces femmes. »

3.2.2.2 Sélection des scénarios et réalisation du questionnaire

Du fait de l'importance du nombre de scénarios possible à mettre en concurrence deux à deux pour réaliser l'analyse des préférences, nous avons décidé de recourir à un plan d'expérience orthogonal (procédure OPTEX du logiciel SAS) afin de réduire le nombre de scénarios à proposer au choix et de déterminer les paires de scénarios à

soumettre dans le questionnaire. La procédure a permis de réduire le panel constitué à 11 paires de choix de scénarios.

Toutes les paires de scénarios ont été proposées à l'ensemble des médecins sondés. Il était demandé aux médecins de faire un choix entre chaque paire de scénarios proposés. Le questionnaire était ainsi constitué de trois parties :

- la première partie visait à révéler les préférences des médecins concernant l'acceptabilité de différents scénarios visant à réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus
- la seconde partie cherchait à décrire la perception des inégalités de participation au dépistage du CCU, et à mesurer l'adhésion des praticiens quant à des plages de consultations de préventions indemnisées forfaitairement,
- enfin une troisième partie était spécifique de chaque spécialité interrogée (médecin généraliste ou gynécologue) et visait à recueillir leurs caractéristiques sociodémographiques et professionnelles.

Le questionnaire complet est présenté en Annexe 4.

Tableau 11 reprenant l'ensemble des attributs et modalités

<u>Population de femmes ciblées par le scénario</u>	<u>Acteurs du frottis (de l'acte en lui-même)</u>	<u>Technique(s) de dépistage du cancer du col</u>	<u>Incitation des femmes à réaliser le dépistage</u>	<u>Incitation auprès des médecins généralistes</u>
Toutes les femmes	Acteurs actuels ¹	Frottis cervico-utérin	Incitations actuelles au dépistage	Pas de changement des rémunérations ou des aides logistiques
Femmes non dépistées	Acteurs actuels ¹ + infirmières diplômées d'état	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin
Femmes des zones présentant un faible taux de dépistage	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène	Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant	Augmentation de la rémunération sur objectifs de santé publique du dépistage du cancer du col de l'utérus
Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire	Acteurs actuels ¹ + infirmières diplômées d'état + radiologues lors des mammographies		Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage	Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin
Femmes de plus de 50 ans			Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail	Rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage
Femmes des zones défavorisées			Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire ²	Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus

¹ : les acteurs actuels sont les gynécologues, les gynécologues-obstétriciens, les laboratoires de cytopathologie ou de biologie médicale, les maïeuticiens et les médecins généralistes

3.2.2.3 Sondage des médecins

Deux modes de sondage ont ensuite été mis en place pour sonder à la fois les préférences des gynécologues et celles des médecins généralistes.

Un sondage par questionnaire papier a été envoyé par courrier postal à 250 médecins généralistes et 250 gynécologues tirés au sort en France au niveau national. Le tirage au sort a été effectué à l'aide du Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS) dont la consultation a été réalisée sur le site du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM). Le tirage au sort s'est fait en deux étapes. Une première étape a consisté, par spécialité, à tirer au sort les départements (dans lesquels seraient tirés au sort les médecins) par un tirage au sort avec remise. Ce tirage au sort excluait l'ensemble des départements participant à l'expérimentation sur le dépistage organisé du CCU et l'ensemble des collectivités d'outre-mer présentant des spécificités à part sur le sujet. La seconde étape a consisté à tirer au sort les médecins sondés dans le RPPS à l'aide de l'accès disponible sur le site du CNOM. La consultation du répertoire propose les médecins de façon aléatoire. Le choix des médecins sondés a donc consisté en la sélection des premières propositions de médecins par spécialité et par département, dans la limite du nombre de médecins de la spécialité considérée devant être sondés dans ce département suite à la première étape et en excluant les médecins exerçant une « discipline complémentaire d'exercice » et d'« autres titres et orientations autorisés ».

Un sondage en ligne a également été réalisé dans les régions Midi-Pyrénées (région ne participant pas aux expérimentations sur le dépistage organisé du CCU) et Alsace (région participant à ces expérimentations). Le questionnaire était identique, mais pour le sondage informatique en ligne, les choix de scénarios étaient présentés au rythme d'un choix par page et la validation de chaque choix était préalablement requise pour le passage au choix suivant. Les questions complémentaires étaient présentées sur une seule page. Il en était de même pour les questions démographiques et de pratiques dont le choix de page, dépendant de la spécialité, était déterminé par une page intermédiaire demandant au médecin répondant sa spécialité d'exercice. La diffusion des invitations avec le lien permettant d'accéder au sondage était prévue par courriel par le biais de l'union régionale des professionnels de santé médecins libéraux (URPS Médecins) de chacune des régions.

Dans le cadre du sondage par questionnaire papier, un numéro d'anonymat aléatoire avait été attribué à chaque praticien tiré au sort pour l'étude. Ce numéro d'anonymat avait été noté sur l'enveloppe de retour pré-timbrée. Ce système permettait de supprimer le praticien de la base d'envoi et de relance à la réception de son retour sans lever l'anonymat de ses réponses (les enveloppes n'étaient ouvertes qu'après une période prolongée de réception).

Dans le cadre du sondage en ligne, seule l'URPS Médecins d'Alsace a envoyé une relance un mois après le premier envoi à l'ensemble de la liste de diffusion.

3.2.2.4 Analyses du questionnaire

Afin d'analyser les préférences, la méthode des choix discret fait l'hypothèse que chaque individu est rationnel et préfère l'alternative ou le scénario assurant le niveau de satisfaction le plus élevé. Ainsi, un individu i préférera le scénario A au scénario B si l'utilité dérivée du choix de A est supérieure à l'utilité dérivée du choix de B :

$$A >_i B \Leftrightarrow U_{iA} > U_{iB}$$

La méthode est donc basée sur la comparaison de deux fonctions d'utilité indirectes. La forme de la fonction d'utilité indirecte est fondée sur la *random utility theory* (RUT) (McFadden, 1974; Manski, 1977). La RUT postule que l'utilité peut être décomposée en 2 éléments :

- un élément déterministe et observable,
- un élément aléatoire inobservable.

La fonction d'utilité indirecte de l'individu i dérivée du choix du scénario A est donnée par :

$$U_{iA} = v_{iA} + \varepsilon_{iA}$$

Sachant que la fonction d'utilité contient une composante stochastique, son estimation nécessite de recourir aux modèles de choix probabilistes discrets (techniques *logit* ou *probit*). Il est recommandé d'estimer les équations par un modèle *probit* à effets aléatoires afin de prendre en compte le fait que les répondants doivent répondre à

plusieurs paires de choix avec alors la possibilité de corrélations entre les observations issues d'un même répondant.

Dans le cadre de l'étude REMEDE et compte tenu du plan de sondage consistant à proposer le même questionnaire (avec les adaptations des modalités des réponses dans la dernière partie sur les données démographiques et de pratiques) aux médecins généralistes et aux gynécologues, le plan d'analyse consistait en la construction de deux modèles distincts pour les réponses des médecins généralistes et celles des gynécologues.

3.3 Résultats

Les taux de réponses étaient de 15,6 % pour le questionnaire papier (78 réponses), et 2,8 % pour le questionnaire en ligne (74 réponses).

Le sondage informatique diffusé par le biais de l'URPS-ML de Midi-Pyrénées avait été adressé à 2'722 médecins (dont 96,0 % de MG selon les éléments transmis par les responsables de la gestion de leur base de données de diffusion de courriels) lors d'un envoi unique sans relance. Parmi les 892 courriels envoyés ouverts (32,8 %), le logiciel de suivi de la diffusion avait enregistré 140 clics (15,7 %) sur le lien vers le questionnaire en ligne. Ces 140 clics concernaient 133 MG, un(e) gynécologue-obstétricien(ne), un(e) gynécologue médical(e) et obstétricien(ne), quatre gynécologues médicaux, et un(e) anatomo-cytopathologiste (sur les 18 anatomo-cytopathologistes de la base d'envoi). La réponse de l'unique anatomo-cytopathologiste n'a ensuite pas été conservée pour la présentation des résultats du fait de l'absence d'impact relevé lors des analyses de sensibilité.

Le sondage informatique avait également été diffusé informatiquement au niveau de la région Alsace auprès de 1'208 médecins répertoriés avec une adresse de courriel valide et active (boîte ne renvoyant pas de message de congés ou de saturation de l'espace de stockage). Si respectivement 31,2 % et 31,6 % des courriels envoyés ont été ouverts au premier envoi et à la relance, seuls 19 et 17 clics sur les liens vers le questionnaire en ligne ont été comptabilisés. Compte tenu du très faible nombre de

réponses dans cette région (10 questionnaires) après relance (aux 1'198 adresses de courriel alors valides et actives) et de la participation à une expérimentation de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus susceptible de biaiser l'opinion des médecins répondant, les réponses provenant d'Alsace n'ont pas été conservées dans les analyses finales. Des analyses de sensibilités intermédiaires ne retrouvaient pas de modification des résultats lors de la réintégration de ces questionnaires.

Les questionnaires analysés dans les modèles par la méthode des choix discrets étaient les questionnaires pour lesquels les praticiens avaient répondu aux 11 paires de choix (soit les 11 alternatives de scénarios) c'est à dire 35 gynécologues et 88 médecins généralistes.

Parmi les 123 médecins inclus dans les modèles, à la fois les gynécologues et les médecins généralistes étaient en faveur des scénarios qui viendraient cibler l'ensemble des femmes non dépistées ($p < 0,05$), y compris les invitations centralisées impliquant le médecin traitant en l'associant dans le libellé du courrier ou la transmission aux médecins des listes de femmes non dépistées dans leurs patientèles. Cependant, les gynécologues et les médecins généralistes analysés ont au contraire rejeté le ciblage spécifique des femmes de plus de 50 ans ($p < 10^{-3}$) ou vivant dans des zones défavorisées ($p < 0,05$). A la différence des gynécologues, seuls les MG étaient favorables à l'extension de la réalisation des FCU aux infirmières (voire aux infirmières et aux radiologues lors des mammographies). Seuls les MG étaient également en faveur d'une rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage ou au ciblage spécifique des femmes non dépistées. Ils ont par ailleurs rejeté les invitations postées n'impliquant pas les médecins traitants et la remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire. Enfin, les MG et les gynécologues ont de façon similaire rejeté les tests de dépistage des HPV oncogènes recueillis par autoprélèvements. Les MG rejetaient même la possibilité de laisser le choix aux femmes concernant la méthode de dépistage (entre le FCU et l'autoprélèvement à la recherche d'HPV oncogène ; cette modalité n'était pas significative dans le modèle concernant les gynécologues). L'ensemble de ces résultats est synthétisé dans le Tableau 12 page 115 (les coefficients négatifs révèlent une réticence vis-à-vis de l'élément proposé, tandis que les coefficients positifs révèlent l'adhésion).

Lorsqu'on prenait en considération les interactions avec les caractéristiques socioprofessionnelles des praticiens dans les modèles concernant les MG, les hommes étaient plus favorables au ciblage des femmes non dépistées que les femmes. Par ailleurs, le sous-groupe de MG estimant qu'il n'y avait pas de différence de participation au dépistage du CCU en fonction de l'âge des femmes rejetait significativement plus les autoprélèvements de dépistage des HPV oncogènes par rapport aux médecins ayant reconnu une différence de participation en fonction de l'âge des femmes. Les autres interactions testées n'étaient pas significatives.

Tableau 12 : Résultats des effets principaux des modèles de type Probit à effet aléatoire concernant les médecins généraliste et les gynécologues séparément (seuls les coefficients significatifs sont renseignés)

Attribut - Modalités	Médecins généralistes (n=1936)***			Gynécologues (n=770)***		
	Coefficients	E.S. **	p	Coefficients	E.S. **	p
<u>(Intercept)</u>	-0,10		NS*	0,03		NS*
<u>Population de femmes ciblées par le scénario</u>			< 0,01			< 0,01
- Femmes non dépistées	0,52	0,13	< 0,01			NS*
- Femmes de plus de 50 ans	-0,47	0,13	< 0,01	-0,51	0,21	0,01
- Femmes des zones défavorisées	-0,33	0,12	< 0,01	-0,61	0,10	< 0,01
- Femmes des zones présentant un faible taux de dépistage	0,33	0,14	0,02	0,70	0,23	< 0,01
- Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire			NS*			NS*
<u>Acteurs du frottis (de l'acte en lui-même)</u>			< 0,01			< 0,01
- Acteurs actuels et infirmières diplômées d'état	0,44	0,10	< 0,01			NS*
- Acteurs actuels et infirmières diplômées d'état et radiologues lors des mammographies	0,30	0,09	< 0,01	-0,38	0,14	< 0,01
- Acteurs actuels et radiologues lors des mammographies			NS*			NS*
<u>Technique(s) de dépistage du cancer du col</u>			< 0,01			< 0,01
- Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène	-0,61	0,09	< 0,01	-0,45	0,14	0,01
- Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	-0,16	0,08	< 0,05			NS*
<u>Incitation des femmes à réaliser le dépistage</u>			< 0,01			NS*
- Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant	0,44	0,11	< 0,01			
- Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant	-0,42	0,12	< 0,01			
- Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire	-0,32	0,13	0,02			
- Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage			NS*			
- Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail						
<u>Incitation auprès des médecins généralistes</u>			< 0,01			0,01
- Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin	0,71	0,12	< 0,01	0,37	0,18	0,04
- Rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage	0,42	0,12	< 0,01			NS*
- Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin			NS*			NS*
- Augmentation de la rémunération sur objectifs de santé publique du dépistage du cancer du col de l'utérus			NS*			NS*
- Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus			NS*			NS*

* NS : Non Significatif

** E.S. : Erreur Standard

*** n est le nombre d'observations dans chaque modèle et pas le nombre de praticiens dont les réponses ont été analysées (c'est à dire sans les questionnaires présentant des données manquantes) qui peut être retrouvé par le calcul $n / 22$

A l'issue des 11 choix binaires de préférence de scénario de dépistage, le questionnaire diffusé aux médecins leur demandait de s'exprimer sur la possibilité qu'il y ait selon eux des différences de participation des femmes selon :

- l'âge de la femme ;
- la situation géographique / du lieu de vie de la femme ;
- la situation socio-économique du foyer de la femme ;
- la perception individuelle de la femme de l'utilité de ce dépistage ;
- la perception individuelle du médecin de l'utilité de ce dépistage.

Nous leur demandions ensuite si, selon eux, il faudrait pour chacun des critères énoncés envisager des interventions pour réduire ces différences de participation. Une synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 13. Les différences de participations étaient évoquées par plus de 88,6 % des médecins et ce jusqu'à un maximum de 93,9 %, hormis pour les items impliquant le médecin (démographie médicale ou utilité perçue du dépistage par le médecin) n'obtenant une adhésion que de respectivement 79,5 % et 69,7 % des médecins ayant répondu. Par contre, pour les médecins ayant relevé ces différences de participation des femmes, une intervention sur celles-ci leur semblait systématiquement justifiée à envisager à plus de 91,0 % pour chacun des items.

Le questionnaire proposait par la suite aux médecins de réfléchir à la possibilité de bloquer des plages de consultations de prévention indemnisées forfaitairement. Nous mesurons que 77,14 % des 35 gynécologues ayant répondu et 72,16 % des 97 MG ayant répondu au questionnaire pensaient avoir le temps pour ce type de consultation. Toutefois seuls 74,29 % des gynécologues déclaraient qu'ils le feraient mais 76,29 % des MG déclaraient qu'ils seraient prêts à le faire (quatre MG ayant déclaré qu'ils ne pensaient pas avoir le temps pour le faire mais qu'ils seraient prêts à le faire).

Suite à la proposition de quatre forfaits horaires pour ces créneaux de consultations de prévention indemnisées forfaitairement (de 50 à 200 € / heure), on observait une moyenne de 133,3 € / heure avec une médiane de 150 € / heure, intervalle interquartile [100 ; 150]. La moyenne était significativement différente entre celle de 127,3 € / heure pour les médecins généralistes et celle de 146,3 € / heure pour les gynécologues ($p = 0,02$ au test t de Student).

Tableau 13 : Estimation par les médecins des différences de participation des femmes au dépistage du cancer du col de l'utérus selon différents critères, et de la nécessité d'intervention sur ces critères le cas échéant

	Parmi les 132 questionnaires analysés, médecins estimant qu'il y a une différence de participation des femmes selon :		Parmi ces médecins, médecins estimant qu'il faudrait envisager des interventions pour réduire ces différences de participation selon :	
	N	(%)	N	(%)
l'âge de la femme	124	(93,9)	113	(91,1)
la situation géographique / du lieu de vie de la femme	105	(79,5)	97	(92,4)
la situation socio-économique du foyer de la femme	117	(88,6)	113	(96,6)
la perception individuelle de la femme de l'utilité de ce dépistage	123	(93,2)	118	(95,9)
la perception individuelle du médecin de l'utilité de ce dépistage	92	(69,7)	86	(93,5)

NB : pour chaque item et dans chacune des colonnes, les médecins n'ayant pas répondu ont été considérés comme ayant répondu négativement

3.4 Discussion méthodologique

A nouveau, cette partie ne présente que les grandes lignes de la discussion méthodologique concernant l'étude REMEDE. La discussion générale de la thèse permettra de mettre en perspective les résultats des deux études soumises à publications.

La principale limite de l'étude REMEDE est celle du très faible taux de participation qui rend très difficile l'extrapolation des résultats. Les médecins sont très souvent sollicités pour des questionnaires, et la participation aux études en est affectée (McAvoy and Kaner, 1996).

Si le taux de réponse au questionnaire papier était comparable à certaines données relevées dans la littérature (Kellerman and Herold, 2001), la participation au questionnaire en ligne était particulièrement basse. Ces taux de participation bas dans le cadre d'études adressées à des praticiens ne semblaient toutefois pas péjoratifs selon certains auteurs sous réserve de ne pas présenter de biais de sélection (Asch, Jedrziwski and Christakis, 1997; Kellerman and Herold, 2001).

Parmi les explications possibles dans le contexte de l'étude REMEDE, on peut évoquer :

- Le sujet de l'étude, qui n'a peut-être pas mobilisé les médecins. En particulier, la mise en place annoncée d'un dépistage organisé du cancer du col au moment où l'étude a démarré a pu donner le sentiment aux médecins que les décisions étaient déjà prises, et que leur avis ne serait pas pris en compte.
- La complexité de l'étude de révélation des préférences par la méthode des choix discrets, et en particulier la nécessité de faire 11 paires de choix qui a pu rebuter certains médecins. L'impossibilité de revenir sur les pages précédentes dans le cadre du questionnaire en ligne a pu être par ailleurs un facteur aggravant du moindre taux de réponse aux 11 paires de choix par ce biais en décourageant les praticiens qui auraient souhaité revenir sur leurs préférences antérieures lors du remplissage.

Néanmoins selon certains auteurs, dans le cadre de la méthode des choix discrets, le nombre de réponses obtenues semblait suffisant pour permettre de valider les résultats relevés (Scott and Vick, 1999).

**3.5 Article révisé pour seconde soumission à la revue
*BMC Health Services Research***

Research article

Title:

Screening for uterine cervical cancer: preference of practitioners regarding action towards social inequalities

Authors

Thibaut RAGINEL ^{1,2}, thibaut.raginel@unicaen.fr

Guillaume GRANDAZZI ¹, guillaume.grandazzi@unicaen.fr

Guy LAUNOY ¹, guy.launoy@unicaen.fr

Mélanie TROCME ³, melanie.trocme@gmail.com

Véronique CHRISTOPHE ³, veronique.christophe@univ-lille3.fr

Célia BERCHI ¹, celia.berchi@unicaen.fr

Lydia GUITTET ^{1,4}, lydia.guittet@unicaen.fr

Authors' affiliations and institutional addresses:

1: NORMANDIE UNIV, UNICAEN, INSERM, ANTICIPE, 14000 CAEN, FRANCE

2: NORMANDIE UNIV, UNICAEN, UFR Sante, Department of General Practice, 14000 CAEN, FRANCE

3: Univ. Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, FRANCE

4: Caen University Hospital, Département d'Information Médicale, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, FRANCE

Corresponding author: Thibaut RAGINEL

"Anticipe", U1086 INSERM-UCN,

Centre François Baclesse,

Avenue du Général Harris,

BP 5026,

14076 Caen Cedex 05 FRANCE

Phone number:

+33 (0) 231 455 121

Abstract:

Background: Pap smear screening is effective for reducing mortality due to uterine cervical cancer (UCC). However, there are inequalities in participation to UCC screening, especially according to age or social status. Considering the actual French context implementing an organized UCC screening, we aimed to assess general practitioners' (GPs) and gynaecologists' preferences for actions designed to reduce screening inequalities.

Methods: French physicians' adherence to UCC screening modalities was assessed using a discrete choice experiment. A national questionnaire was sent between September and October 2014 to 500 randomly selected physicians, and numerically to all targeted physicians working in the French region Midi-Pyrénées. Practitioners were offered 11 binary choices of organized screening scenarii in order to reduce inequalities in UCC screening participation. Each scenario was based on five attributes corresponding to five ways to enhance participation in UCC screening while reducing screening inequalities.

Results: Among the 123 respondents, both practitioners voted in additional interventions targeted to non-screened woman overall ($p < 0.05$), including centralized invitations involving the mentioned attending physician, or providing the attending physicians with the lists of unscreened women among their patients. However, they rejected specific targeting of women over 50 years old ($p < 10^{-3}$), or living in deprived areas ($p < 0.05$). Only GPs were in favour of extending Pap smears operators to nurses, but both GPs and gynaecologists rejected self-collected oncogenic papillomavirus testing.

Conclusions: French practitioners tend to value the traditional universalism principle. As well as their rejection of self-collected oncogenic papillomavirus testing, their reluctance of the proportionate universalism relying on additional interventions dedicated to the socioeconomic status needs further evaluations. Especially as these two concepts have already been recommended as secondary development leads for the French national organized screening currently being implemented, the adherence of practitioners or the adaptation of these concept implementation are necessary conditions for the reduction of inequalities.

Views on reducing UCC screening inequalities

Keywords

Early detection of Cancer; Choice behavior; General practitioners; Healthcare disparities; Uterine cervical neoplasms; Primary health care

Background

In Europe in 2012, with roughly 58 thousands of new cases, and 24 thousands of deaths, uterine cervical cancer (UCC) was the fifth most frequent cancer for incidence and the seventh for mortality in women [1]. The incidence varied according to European region, with a higher age-standardised incidence rate in countries of Central and Eastern Europe than in Western Europe such as France. It is now demonstrated that regular screening with Pap smear is effective in reducing mortality [2]. The implementation of organized screening campaigns in some countries has been a determining factor in the favourable epidemiological evolution of the disease, and most European countries have adopted recommendations in this regard [3]. Nevertheless, the modality of UCC screening differs according to countries, and in Europe for example, not all countries have yet developed a national organized screening programme [4]. In addition, specific vaccines have been developed against oncogenic human papillomavirus (HPV), a major cause of UCC. The arsenal of prevention tools against UCC is completed by HPV screening techniques identifying women at risk of intraepithelial lesions (trriage test for UCC screening) [5]. Some HPV screening techniques rely on self-sampling that may help women reluctant to gynaecological examination benefit from a pre-screening strategy. Several studies have demonstrated that HPV self-sampling screening may be highly acceptable (good participation) [6,7] and cost-effective [8]. Therefore, morbimortality associated with UCC is yet highly preventable in countries with a modern and effective health care system.

Social inequalities are observed in the field of UCC prevention, and underlying mechanisms may be various [9–11]. These mechanisms include individual factors such as perceived risk of UCC and its consequences, reluctance to gynaecological examination, lack of regular medical follow-up, cost of Pap smears and subsequent diagnostic explorations in case of a positive test [9,12]. In addition, several contextual factors are also involved including heterogeneity of geographical density of gynaecologists, general practitioners (GPs) or midwives, affecting access to Pap smear operators or prescribers [9,12]. These social inequalities in screening are not specific to UCC, and are observed even in organized screening programmes with free screening [13–16]. However organized screening programmes can reduce UCC screening inequalities [17], especially when specific measures [18] are used to target deprived populations. The support of primary care practitioners is essential for the success of an organized screening programme, especially those involved in gynaecologist follow-up [12].

The aim of this article is to present the evolution of cervical cancer screening in France, with a focus on a discrete choice experiment conducted among general practitioners and gynaecologists in order to prevent inequalities within implementing national organized UCC screening.

History of cervical cancer screening in France

In France, the first official recommendation for UCC screening was published in 1990 [19], as an individual opportunistic screening (women aged from 25 to 65 years old are recommended to perform an individual opportunistic cytological UCC screening every three years after two normal cytological UCC screenings one year apart [9]). In 2002 the French agency in charge of health care guidelines (ANAES) specified the investigation to be conducted in case of an abnormal Pap smear screening [20]. At this period, Pap smear was proposed by a practitioner, without any systematic invitation.

Between 1990 and 2010, four French departments began local organized UCC screening programmes based on invitations sent either to all women aged 25 to 65 years old, or only to those not having performed any Pap smear in the last three years, and based on lists produced by health insurance schemes (HIS). The cost of Pap smear analysis only was fully paid by a third party (paid directly by the HIS) in half of the programs. In 2010 these pilot UCC screening programs converged to invitation of only 25-65 years old women not having performed any Pap smear in the last three years, with a reminder one year later if necessary, and nine extra departments joined the experimentation. This standardized program offered a 10% increase of participation to UCC screening [21].

However, this experimentation deployed for UCC screening have not been implemented to the whole country for many years, unlike for breast cancer (first experimenting programs in 1989 were extended to the whole country in 2004) [22] and for colorectal cancer since 2002 (the wide experimenting program begun in 2002 was extended to the whole country in 2008) [23]. All programs involved local screening structures. The decision of generalizing a national organized UCC screening programme in France was taken in 2018, and its effective realization is expected at the end of 2019: invitation of women with no Pap smear in the last 3 years, with free of charge Pap smear analysis.

Organization of the French health care system

In the French health care system, the population is covered by national Health Insurance Schemes and medical care is reimbursed. A gatekeeper system is implemented, but: 1/ the gatekeeper should be a physician but not necessarily a general practitioner; 2/ a patient may consult outside the gatekeeper system with reduced but not zero reimbursement; 3/ the access to gynecologists is not subjected to the gatekeeper process. The gynaecological follow-up of women is performed by GPs and gynaecologists; involvement of midwives was previously restricted to pregnancy but is now allowed apart from pregnancy. Therefore, Pap smears screening may be done by GPs, gynaecologists, midwives, or laboratory analysis centres under prescription of one of the previously mentioned professional.

Apart from salaried doctors (in public or private hospitals or clinics, in health centers, *etc.*), French practitioners were historically paid on a fee-for-service basis with a fixed amount for each act performed themselves or under their supervision. For example, for each Pap smear, the collecting practitioner may charge the code JKHD001 of € 12.46 in addition to the price of the consultation. The whole is reimbursed to the woman on the same basis.

This remuneration has recently been progressively diversified with the introduction of complementary partial remunerations: 1/ a remuneration for capitation (a lump sum per individuals whose doctor is the declared attending physician, without considering the number of acts performed with these individuals each year); and 2/ a payment for performance also called "on public health objectives" for the French denomination [24]. The latter grants each doctor an annual number of points obtained by the achievement of several objectives defined conventionally. The point has a defined monetary value and the total remuneration is weighted on various criteria including the size of the patient whose doctor is declared attending physician, the part of deprived patients receiving free supplementary universal health coverage, *etc.* In 2011, an objective concerning Pap smear coverage rate set a target rate of 80% of women aged 25 to 65 years old whose doctor is declared attending physician in the last three years. The current convention signed in 2016 has lowered this target to an intermediate objective set at 52% and a final target at 65%. Reaching this final target is

Views on reducing UCC screening inequalities

rewarded with the maximum number of points of the item: 40 points. In 2019, each point is valued seven euros.

Two national organized cancer screening programs are implemented: breast and colorectal cancer (CRC) screening programs. In these programs, the list of individuals aged 50-74 are transmitted by HIS to local structures, in charge of the systematic biennial invitations, of the follow-up of tests including second reading for mammography, and of the collection of results of confirmatory tests (respectively biopsies or colonoscopies) in case of a positive mammography or fecal occult blood test (FOBT). Mammography should be performed in specialized centers engaged in quality process. FOBTs are distributed by GPs at the time of a regular consultation (there are no specific reimbursed consultations dedicated to screening). The mammography and the FOBTs are free of charge, but confirmatory exams in case of a positive test are reimbursed by HIS as in other situations (70% to 80% of cost reimbursed). The mammography screening can also be performed outside the national organized screening program, and colonoscopy screening although not recommended in the absence of risk factors can be prescribed at discretion, and in this case reimbursed (70% to 80%). Both of these screening programs rely on the equality principle: every individual benefit from the same actions. However, in both of these organized screening programs social inequalities of participation have been demonstrated [11,25–28].

The generalization to the national level of UCC screening will be slightly different on some aspects. Considering opportunistic screening, neither Pap smear screening nor diagnostic explorations following a positive test were fully reimbursed (70% to 80% reimbursement). As in breast cancer and CRC screening programs, national UCC screening program will provide a free of charge analysis of Pap smears. However, Pap smear sampling, associate consultation, and confirmatory exams in case of a positive test, will remain reimbursed as in other situations (70% to 80% cost reimbursed). According to its specificities, national UCC screening programme will also differ in some other aspects. First invitation will be restricted to not spontaneously participating women, whereas generalized to the whole age-group population for breast and colorectal cancer screening. Secondly Pap smears will still require a sampling by medical staff (gynecologist, GP, medical staff in a laboratory or midwife).

The next section presents the results of a survey conducted before the publication of official guidelines for an organized cervical cancer screening program by the French health care institutions.

Discrete choice experiment

Methods

A Discrete Choice Experiment (DCE) [29] was conducted in 2014 among a sample of French GPs and gynaecologists. Briefly, the study consisted of a self-administered questionnaire presenting to the practitioners a set of 11 pairs of hypothetical scenarios of CCU screening program (see an example of pairwise proposition in additional file). For each pair, the practitioners were asked to choose the one they preferred in order to reduce inequalities of participation in UCC screening.

The attributes and modalities for developing the scenarios were selected using a preliminary qualitative study (not detailed in this paper) based on semi-structured interviews of several stakeholders in the health care systems involved in cancer screening, completed by a literature review about representations of physicians on health inequalities in cancer screening, and interventions for reducing social inequalities in cancer screening [3,6,9,12,17,18,30–36].

Table 1 shows the modalities used for the selected *scenarii* and assigned within five attributes. Each attribute included a 'neutral' modality reflecting usual non-organized opportunistic programme of UCC screening in France (first line of each attribute in Table 1). In each scenario, the first attribute specified the population targeted by the scenario, whilst the modalities of all the other attributes were intended to be applied to this population. For women not targeted by the scenario, UCC screening was supposed to follow the usual non-organized opportunistic programme in France. The OPTEX procedure in the SAS 9.2 software was used to reduce the number of scenarios to be proposed, conducting to 22 scenarios allocated in 11 pairwise choices.

Views on reducing UCC screening inequalities

The scenarios were each composed of five attributes corresponding to five ways to enhance participation in UCC screening on the first hand, and in a view to proportionate universalism and involvement of GPs (see the example of pairwise proposition in additional file).

Two samples were constituted using the same forms in the last trimester of 2014 : a postal survey on 250 GPs and 250 selected gynaecologists working in French regions with no pilot UCC screening programme, randomly selected from the national database of the French National Medical Council, and an online survey mailed to all 2'594 GPs and 90 gynaecologists listed in the database of the regional union of private practitioners in the French region Midi-Pyrénées (no experimental organized UCC screening programme either).

Only complete questionnaires received before April 1, 2015 were included in the analysis. A random effet probit model was performed, in order to account the correlation between the 11 pairwise choices made by the same physician. The model was as follows:

$$\Delta U_i^{A \text{ vs } B} = \beta_0 + \beta_1 * TAR^{A \text{ vs } B} + \beta_2 * ACT^{A \text{ vs } B} + \beta_3 * TEC^{A \text{ vs } B} + \beta_4 * IFE^{A \text{ vs } B} + \beta_5 * IMG^{A \text{ vs } B} + v_i$$

where TAR referred to women targeted respectively by scenario A and scenario B, ACT were the potential new stakeholders proposed in the UCC screening, TEC were the new techniques of UCC screening, IFE was the inducement to women, and IMG was the inducement to GPs. The term β_0 is an unobservable error term representing the random variation across individuals. The term v_i is the marginal utility rate.

The analysis was stratified according to medical speciality of respondents (GPs or gynaecologists). Results were considered as statistically significant when $p < 0.05$. All the models were performed using the R software version 3.2.2 (R Core Team, 2015).

Mandatory declarations were made to ethics committee (*CPP Nord-Ouest III*) and the National Commission on Informatics and Freedoms (*CNIL*).

Views on reducing UCC screening inequalities

Table 1: Attributes and modalities included in scenarios according to qualitative interviews and literature

Population of women targeted	Stakeholders (in the act of screening itself)	Technique(s) of uterine cervical cancer screening	Inducement to women to perform screening	Inducement to general practitioners
All women *	Current stakeholders *	Pap smear *	Current incentives to screening *	No change in remuneration or logistic support *
Unscreened women	Current stakeholders and state registered nurses	Choice between Pap smear or self-collected oncogenic papillomavirus testing	Mailed invitation without involving attending physician	Increasing fee for performing Pap smear
Women from areas with low rates of screening	Current stakeholders and radiologists during mammograms	Self-collected oncogenic papillomavirus testing	Mailed invitation involving attending physician	Increasing fee for performance concerning uterine cervical cancer screening
Women receiving free supplementary universal health coverage	Current stakeholders and state registered nurses and radiologists during mammograms		Mailing of screening prescription	Communication of lists of unscreened women to practitioner
Women over 50 years old			Delivery of screening prescription by occupational physicians	Fixed fee for time spent on screening
Women from deprived areas			Delivery of screening prescription by student health services	Remuneration of consultations dedicated to uterine cervical cancer screening

* This first 'neutral' modality reflected cervical cancer screening opportunistic program status for French women between 25-65 years old

Results

Table 2 present the characteristics of the 123 respondents included in the analysis. The response rate was low (15.6% for postal survey, and 2.8% for online survey where all questions were mandatory to respond), and of the 162 respondents only 123 were included after excluding incomplete responses regarding scenario choices or medical speciality.

Table 2: Characteristics of respondents

	General practitioners (N = 88) N (%)	Gynaecologists* (N = 35) N (%)
<u>Gender</u>		
Man	31 (35.2)	17 (50.0)
Woman	57 (64.8)	17 (50.0)
<u>Age:</u> mean (SD**)	55.8 (9.0)	59.3 (1.2)
<u>Geographical area of practice</u>		
Urban	23 (26.1)	20 (58.8)
Semi-rural	43 (48.9)	13 (38.2)
Rural		1 (2.9)
<u>Fixed practice</u>		
Yes	85 (96.6)	32 (94.1)
No	3 (3.4)	2 (5.98)
<u>Duration (yrs) of fixed practice:</u> mean (SD**)	21.4 (10.5)	25.5 (0.7)
<u>Number of patients seen per day</u>		
Up to 15 patients a day	9 (10.2)	5 (14.7)
Between 16 and 25 patients per day	53 (60.2)	22 (64.7)
Over 25 patients per day	26 (29.5)	7 (20.6)
<u>Practice of UCC*** screening by cervical smear</u>		
Oneself	67 (76.1)	34 (100.0)
Medical laboratory	9 (10.2)	
Gynaecologists	12 (13.6)	
<u>Type of smear practised</u>		
Pap smear	22 (31.9)	6 (17.6)
Liquid-based cytology	34 (49.3)	23 (67.6)
According to each sample	13 (18.8)	5 (14.7)

* One of the gynaecologists responded only to the pairwise choices leading to one missing value for each variable of this table for these practitioners

** Standard Derivation

*** Uterine Cervical Cancer

Views on reducing UCC screening inequalities

In Table 3, negative coefficients reveal reluctance to the proposed item, whilst positive coefficients reveal adhesion. Adding additional actions targeting women from areas with low rates of screening or unscreened women were prone by gynaecologists and GPs for the first, and only GPs for the second, whereas targeting of 50 years old women or those living in disadvantaged areas were rejected by both categories of physicians. Using self-collected oncogenic HPV as a routine screening test was rejected by both gynaecologists and GPs. Extending the panel of Pap smear stakeholders was prone by GPs, but not gynaecologists. However, GPs did not favour extending the panel of Pap smear prescribers to student health services or occupational physicians, and prone inducement to GPs by communicating the lists of unscreened women to their referent practitioner, mailed invitations involving the attending physicians only. The later proposal was also prone by gynaecologists. Finally, GPs prone being encouraged by a fixed remuneration for time spent on screening consultations.

Views on reducing UCC screening inequalities

Table 3: Random effect probit models concerning general practitioners and gynaecologists separately (only significant coefficients shown)

Attribute - Modalities	General practitioners (n=88 subjects leading to 1936 responses)***			Gynaecologists (n=35 subjects leading to 770 responses)***		
	Coefficients	S.E. **	p-value	Coefficients	S.E. **	p-value
(Intercept)	-0.10		NS*	0.03		NS*
<u>Population of women targeted</u>			< 0.01			< 0.01
- Unscreened	0.52	0.13	< 0.01			NS*
- Women over 50 years old	-0.47	0.13	< 0.01	-0.51	0.21	0.01
- From deprived areas	-0.33	0.12	< 0.01	-0.61	0.10	< 0.01
- From areas with low rates of screening	0.33	0.14	0.02	0.70	0.23	< 0.01
- Receiving free supplementary universal health			NS*			NS*
<u>Stakeholders (in act of screening itself)</u>			< 0.01			< 0.01
- Current stakeholders and state registered nurses	0.44	0.10	< 0.01			NS*
- Current stakeholders and state registered nurses and radiologists during mammograms	0.30	0.09	< 0.01	-0.38	0.14	< 0.01
- Current stakeholders and radiologists during mammograms			NS*			NS*
<u>Technique(s) of uterine cervical cancer screening</u>			< 0.01			< 0.01
- Self-collected oncogenic papillomavirus testing	-0.61	0.09	< 0.01	-0.45	0.14	0.01
- Choice between pap smear or self-collected oncogenic papillomavirus testing	-0.16	0.08	< 0.05			NS*
<u>Inducement to women to perform screening</u>			< 0.01			NS*
- Mailed invitation involving attending physician	0.44	0.11	< 0.01			
- Mailed invitation without involving attending physician	-0.42	0.12	< 0.01			
- Delivery of screening prescription by student health services	-0.32	0.13	0.02			
- Mailing of screening prescription			NS*			
- Delivery of screening prescription by occupational physicians			NS*			
<u>Inducement to general practitioners</u>			< 0.01			0.01
- Communication of lists of unscreened women to their practitioner	0.71	0.12	< 0.01	0.37	0.18	0.04
- Fixed fee for time spent on screening	0.42	0.12	< 0.01			NS*
- Increasing fee for Pap smear			NS*			NS*
- Increasing fee for performance concerning uterine cervical cancer screening			NS*			NS*
- Remuneration of consultations dedicated to uterine cervical cancer screening			NS*			NS*

* NS: Not Significant

** S.E.: Standard Error

*** n is the number of observations in the model and not the number of practitioners whose responses could be included (i.e. without any missing data) which is n/22

Discussion

The results of our DCE study should be viewed with caution, considering the very low participation rate. This could be due to the topic (UCC screening for GPs since it is still mostly undertaken by gynaecologists, health inequalities for both types of physicians), the complexity and length of the survey or the DCE method used (around 17.0% of respondents returned a form in which not all of the 11 choices requested were given), or to the over-solicitation of GPs by research surveys.

However, the physician's preferences suggested by our results deserve several comments with regard to the final modalities of implementation of organised UCC screening programme adopted in the country since then. Among the options proposed for reducing uptake inequalities in UCC screening, GPs favoured those resulting in their greater involvement in UCC screening, particularly the idea of a list of followed unscreened women being sent to them. However, both GPs and gynaecologists rejected oncogenic HPV self-sampling as a primary screening method. Both agreed about the need to target women from areas with low rates of screening and more generally unscreened women (for GPs only), but tended to reject the targeting of women over 50 years old or those from deprived areas.

The rejection of some innovative screening modalities raised the question of resistance to change in GPs [37]. The GPs' agreement about the need to target non-screened women particularly confirmed their perceived necessity to increase participation in UCC screening [2,18]. The present national implementation of UCC organized screening is based on applying this principle and will probably receive the support of practitioners.

The rejection of targeting screening in women over 50 years old or those from disadvantaged areas (populations with lower participation to UCC screening) could be interpreted in several ways. In one hand this could be due to the difficulty of physicians whose practice is dedicated to individuals to assess the sub-groups with low participation at a population level, combined with a natural trend to unconsciously focus only on their own patients. And in the other hand, this could reflect the difficulty they experience in adopting the proportionate universalism that is increasingly being propounded in Europe in the fight against health inequalities [32]. Based on the proportionate universalism principle, services are delivered on a universal way (everybody may benefit), but the intensity of action is proportionate to the needs. Further

Views on reducing UCC screening inequalities

studies are needed to confirm the potential reluctance of physicians to proportionate universalism. If so confirmed, it would be necessary to understand the scope of this reluctance (restriction to preventive actions?), and its rationale (fear of stigmatization of people; fear of infringement of the patient's liberty of choice; attachment to equality and autonomy; fear of ineffectiveness, inefficiency or even paradoxical counterproductive effects [34,36,38]...). After initial implementation in its current published structured, a second time of setting up a more developed proportionate universalism in UCC organized screening has already been recommended [39,40]. The adherence of practitioners to this second phase will have to be sought before implementation since their intervention in the sampling remains required.

UCC screening by oncogenic HPV research self-sampling did not meet the favour of either the gynaecologists or the GPs. This finding is not in agreement with the literature about the acceptance level of GPs [41]. Several hypotheses could explain this discrepancy. First, screening by HPV self-sampling might have been considered as a complete self-screening strategy, rather than a two-step screening procedure involving classical Pap smear in case of a positive test. Second, the contribution of HPV self-sampling in terms of risk stratification and its place in decision-making in gradual UCC screening [42] for unscreened refractory women was not detailed in the questionnaire so their proposal in the scenarios could also have been misunderstood. Nevertheless, this method is often preferred by women refractory to screening [6–8,43], especially when it is presented as a community issue [6,38]. French GPs are currently involved little in UCC screening in France, although they could play an important role in the prevention and management of cancers including UCC [33]. Given the other preferences expressed in our study, the practitioners were probably expressing the desire to be centrally involved in organized screening campaigns, as is the case in other countries [33,35,44,45]. However, French health authorities have recently published recommendations on the integration of these tests into the cancer screening strategy [46]. Yet, these recommendations mentioned both sampling methods: by a professional or by self-collection. The implementation of these recommendations will therefore need to anticipate the potential collateral effects on screening by all parties.

In view of the current findings, two complementary studies should now be conducted in parallel with the establishment of the national organized screening. A qualitative study should

Views on reducing UCC screening inequalities

now explore the difficulties that GPs expressed with respect to the proportionate universalism and self-collected oncogenic HPV testing that the authorities and different studies are propounding to overcome the limitations of interventions to reduce inequalities. In addition, the implementation of organized UCC screening in France should be accompanied by a political awareness of the socio-economic inequalities that such changes may engender.

Conclusions

Both gynaecologists and especially GPs were in favour of the greater involvement of the latter in organized UCC screening in order to reduce screening inequalities. However, they refused any proportionate universalism, especially to deprived women, and self-collected oncogenic HPV testing. Their refusal should be confirmed and explored before implementing these screening modalities within the national organized screening in order to achieve the reduction of health inequalities.

List of abbreviations

CRC: colorectal cancer

GPs: general practitioners

HIS: health insurance schemes

HPV: oncogenic human papillomavirus

UCC: uterine cervical cancer

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study has received a favourable notification from the North West People's protection committee (CPP, *Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest*, ethics committee). The data processing of this study was registered by the Caen Normandy University's register for the National Commission on Informatics and Freedoms (CNIL, *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) on December 5, 2013.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

The study was funded by a grant of the French National Cancer Institute (INCa, grant number 2011-118).

Authors' contributions

TR designed the study, collected data, drafted the article and prepared it for publication.

Views on reducing UCC screening inequalities

GG designed the study, collected data from the preliminary qualitative study and reviewed the article.

GL designed the study and reviewed the article.

MT collected data from the preliminary qualitative study and reviewed the article.

VC designed the study and reviewed the article.

CB designed the study and reviewed the article.

LG designed the study and reviewed the article.

Acknowledgements

The authors would like to thank the regional union of private practitioners in the French region Midi-Pyrénées for emailing and recruiting general practitioners and gynaecologists for the digital version of the questionnaire.

References

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- [2] Andrae B, Andersson TM-L, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e900. doi:10.1136/bmj.e900.
- [3] Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:2260–5. doi:10.1016/S0959-8049(00)00321-X.
- [4] Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer* 2015;51:950–68. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.008.
- [5] Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ* 2015;350:h2372. doi:10.1136/bmj.h2372.
- [6] Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Public Health* 2013;104:e159–66. doi:10.17269/cjph.104.3776.
- [7] Bosgraaf RP, Ketelaars PJW, Verhoef VMJ, Massuger LFAG, Meijer CJLM, Melchers WJG, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014;64:108–13. doi:10.1016/j.ypmed.2014.04.011.
- [8] Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer* 2014;111:2187–96. doi:10.1038/bjc.2014.510.
- [9] Haute Autorité de Santé - État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. n.d.
- [10] Kristensson JH, Sander BB, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. *Cancer Epidemiol* 2014;38:174–80. doi:10.1016/j.canep.2013.12.007.
- [11] Rondet C, Lapostolle A, Soler M, Grillo F, Parizot I, Chauvin P. Are Immigrants and Nationals Born to Immigrants at Higher Risk for Delayed or No Lifetime Breast and Cervical

Cancer Screening? The Results from a Population-Based Survey in Paris Metropolitan Area in 2010. *PLoS ONE* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0087046.

[12] 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* 2012;54:259–65. doi:10.1016/j.ypped.2012.01.013.

[13] Molina-Barceló A, Salas Trejo D, Peiró-Pérez R, Málaga López A. To participate or not? Giving voice to gender and socio-economic differences in colorectal cancer screening programmes. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011;20:669–78. doi:10.1111/j.1365-2354.2011.01263.x.

[14] Fournel I, Bourredjem A, Sauleau E, Cottet V, Dejardin O, Bouvier A, et al. Small-area geographic and socioeconomic inequalities in colorectal tumour detection in France. *Eur J Cancer Prev* 2016;25:269–74. doi:10.1097/CEJ.000000000000175.

[15] Vallet F, Guillaume E, Dejardin O, Guittet L, Bouvier V, Mignon A, et al. Influence of a screening navigation program on social inequalities in health beliefs about colorectal cancer screening. *J Health Psychol* 2016;21:1700–10. doi:10.1177/1359105314564018.

[16] Guillaume E, Launay L, Dejardin O, Bouvier V, Guittet L, Déan P, et al. Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation? *Prev Med* 2017;100:84–8. doi:10.1016/j.ypped.2017.04.006.

[17] Palència L, Espelt A, Rodríguez-Sanz M, Puigpinós R, Pons-Vigués M, Pasarín MI, et al. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *Int J Epidemiol* 2010;39:757–65. doi:10.1093/ije/dyq003.

[18] Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. In: The Cochrane Collaboration, Everett T, editors. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.

[19] Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. *Recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1990;19:1–16.

[20] Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique. *Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002*. Saint-Denis La Plaine: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

(Anaes); 2002.

[21] Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(2-3):26-31.

[22] Rogel A, Lastier D, Salines E. Évaluation du Programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France : période 2004-2009. Numéro thématique. Dépistage organisé du cancer du sein. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012-09-26;(35-36-37):399-404.

[23] Faivre J, Lepage C, Dancourt V. Le dépistage organisé du cancer colorectal en France et en Europe : historique et état des lieux. Numéro thématique. Dépistage organisé du cancer colorectal en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009-01-13;(2-3):17-9.

[24] Saint-Lary O, Franc C, Raginel T, Cartier T, Vanmeerbeek M, Widmer D, et al. General practitioners remuneration methods: what consequences? *exercer* 2015;26:52–63.

[25] Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard A-V, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer* 2014;14:87 pages. doi:10.1186/1471-2407-14-87.

[26] Fedewa SA, Sauer AG, DeSantis C, Siegel RL, Jemal A. Disparities in cancer screening by occupational characteristics. *Prev Med* 2017;105:311–8. doi:10.1016/j.ypmed.2017.10.012.

[27] Choi E, Lee YY, Suh M, Lee EY, Mai TTX, Ki M, et al. Socioeconomic Inequalities in Cervical and Breast Cancer Screening among Women in Korea, 2005–2015. *Yonsei Med J* 2018;59:1026. doi:10.3349/ymj.2018.59.9.1026.

[28] 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* 2010;64:318–24. doi:10.1136/jech.2008.081117.

[29] Zarembka P. *Frontiers in econometrics*. Academic Press; 1974.

[30] Wordsworth S, Ryan M, Skåtun D, Waugh N. Women's preferences for cervical cancer screening: a study using a discrete choice experiment. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:344–50.

[31] Oteng B, Marra F, Lynd LD, Ogilvie G, Patrick D, Marra CA. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect* 2011;87:52–7. doi:10.1136/sti.2009.041392.

[32] Marmot. *Strategic Review of Health Inequalities in England Post 2010 (Marmot Review)* 2011. <http://www.ucl.ac.uk/gheg/marmotreview> (accessed February 11, 2016).

- [33] Hermens RPMG, Tacken MAJB, Hulscher MEJL, Braspenning JCC, Grol RPTM. Attendance to Cervical Cancer Screening in Family Practices in The Netherlands. *Prev Med* 2000;30:35–42. doi:10.1006/pmed.1999.0603.
- [34] Han H-R, Kim J, Lee J-E, Hedlin HK, Song H, Song Y, et al. Interventions that increase use of Pap tests among ethnic minority women: A meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20:341–51. doi:10.1002/pon.1754.
- [35] Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, et al. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:464. doi:10.1186/1471-2458-13-464.
- [36] Tabuchi T, Hoshino T, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, et al. Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention. *Int J Cancer* 2013;133:972–83. doi:10.1002/ijc.28095.
- [37] Wardle J, Robb K, Vernon S, Waller J. Screening for Prevention and Early Diagnosis of Cancer. *Am Psychol* 2015;70:119–33.
- [38] Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G. The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. *Front Oncol* 2014;4:20. doi:10.3389/fonc.2014.00020.
- [39] Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 1, appui à la décision, INCa, décembre 2015.
- [40] Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 2, appui à la décision, INCa, octobre 2016.
- [41] Cooper CP, Saraiya M. Perceived effectiveness of HPV test as a primary screening modality among US providers. *Prev Med* 2015;78:33–7. doi:10.1016/j.ypmed.2015.06.007.
- [42] Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172–83. doi:10.1016/S1470-2045(13)70570-9.
- [43] Smith LW, Khurshed F, van Niekerk DJ, Krajden M, Greene SB, Hobbs S, et al. Women's intentions to self-collect samples for human papillomavirus testing in an organized cervical cancer screening program. *BMC Public Health* 2014;14:1060. doi:10.1186/1471-2458-14-1060.
- [44] Emery JD, Shaw K, Williams B, Mazza D, Fallon-Ferguson J, Varlow M, et al. The role of

Views on reducing UCC screening inequalities

primary care in early detection and follow-up of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:38–48. doi:10.1038/nrclinonc.2013.212.

[45] Geelen E, Krumeich A, Schellevis FG, Akker M van den. General practitioners' perceptions of their role in cancer follow-up care: A qualitative study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract* 2014;20:17–24. doi:10.3109/13814788.2013.805408.

[46] Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2019.

Additional file

Additional figure: Example of one of eleven pairwise choices of scenarios proposed in the final questionnaire with the same systematic question at the bottom

CHOICE 4	SCENARIO A	SCENARIO B
Population of targeted women	Unscreened women	Women from deprived areas
Stakeholders (in the act of screening itself)	Current stakeholders ¹ and radiologists during mammograms	Current stakeholders ¹
Technique(s) of uterine cervical cancer screening	Pap smear	Choice between Pap smear or self-collected oncogenic papillomavirus testing
Inducement to women to perform screening	Mailed invitation without involving attending physician	Mailed invitation without involving attending physician
Inducement to general practitioners	Increasing fee for performance concerning uterine cervical cancer screening	Fixed fee for consultation time dedicated to screening

1 Current stakeholders: gynaecologists, obstetricians-gynaecologists, cytopathology or medical biology laboratory, general practitioners, midwives

Which scenario would you prefer for reducing the differences in participation in screening for cervical cancer?

(Tick the box corresponding to your choice)

A

B

4 Discussion générale

L'objectif de cette thèse était d'étudier la place des médecins généralistes dans les inégalités d'accès aux deux premiers niveaux de prévention du cancer du col de l'utérus : l'accès à la vaccination contre les virus HPV et le dépistage, notamment par analyse cytologique actuellement recommandée en France. Il s'agissait en particulier d'étudier dans quelle mesure les généralistes pourraient prendre part à la limitation des inégalités sociales de santé dans ces domaines. Nous avons donc souhaité articuler et discuter dans ce chapitre des éléments-clés de mise en perspective et d'ouverture de nos travaux.

4.1 Synthèse des principaux résultats

Les résultats de l'étude ISOCOL se sont avérés fortement limités par le contenu imprévu des données concernant la couverture vaccinale. En effet, nos données ont révélé une proportion importante et inattendue de jeunes filles dont le lieu de résidence identifié n'a pas permis de réaliser les analyses prévues au protocole : plus de 86 % adresses des jeunes filles étaient localisées en dehors d'un des deux départements étudiés, bien que 98,47 % des jeunes filles soient localisées dans les régions des départements étudiés. Notre étude s'intéressant aux données remboursées par deux caisses départementales du régime général d'assurance maladie, il ne nous était alors pas possible de finaliser les analyses prévues au niveau départemental.

En dehors des difficultés de localisation géographique, les données de remboursement nous ont tout de même permis de relever que la part de marché du vaccin quadrivalent GARDASIL® dans ces deux départements dépassait les 84 %. On relevait également ce taux pour la part de prescriptions par les MG, les gynécologues et pédiatres n'étant ici identifiés comme prescripteur que dans environ 5 % des cas pour chacune de ces spécialités médicales.

Par ailleurs si les données du dépistage par FCU ont permis de confirmer l'hypothèse des taux de participation supérieurs dans le département ayant participé à

l'expérimentation du dépistage organisé, elles ont également révélé que la participation au dépistage y décroissait plus fortement avec l'augmentation de la défavorisation que dans le département ayant conservé un dépistage opportuniste habituel. Cette conjonction pouvait être soit le fait d'inégalités socio-économiques initiales déjà plus importantes avant la mise en place de l'expérimentation, soit un effet collatéral de la mise en place du dépistage organisé expérimental dans ce département.

Enfin, alors que les taux de dépistage étaient plus élevés dans les zones urbaines, l'effet négatif de la défavorisation sur la participation au dépistage était plus important dans les zones rurales, et en particulier dans le département expérimentant l'organisation du dépistage comme précédemment.

Les résultats de l'étude REMEDE révélaient une adhésion des médecins à la mise en place d'interventions ciblées à destination des femmes non dépistées, impliquant particulièrement le médecin traitant, mais rejetant les scénarios ciblant les femmes de plus de 50 ans ou vivant dans des zones défavorisées. Si les médecins ayant répondu déclaraient majoritairement être convaincus de la présence d'inégalités de participation au dépistage du fait de l'âge de la femme, de la situation socio-économique de son foyer et de sa perception individuelle de l'utilité de ce dépistage, ils doutaient plus de l'impact de la perception de l'utilité du dépistage par le médecin et de façon moindre de l'impact de la situation géographique de la femme.

Par ailleurs, les médecins généralistes semblaient favorables à la délégation de FCU aux infirmières mais rejetaient (tout comme les gynécologues) les scénarios proposant la mise en place des autoprélèvements de dépistage des HPV oncogènes.

Enfin, les trois quarts des médecins étaient prêt à bloquer des plages de consultations dédiées à la prévention et indemnisées forfaitairement entre 127,3 € et 146,3 € par heure en moyenne respectivement pour les médecins généralistes et les gynécologues, délimitant les conditions de l'engagement des médecins pour la médecine préventive.

4.2 Cumul des inégalités géographiques et socioéconomiques face à l'universalisme proportionné

Les données de remboursement des frottis cervico-utérins dans l'étude ISOCOL ont révélé un cumul des inégalités socio-économiques (à la fois concernant le niveau de défavorisation et l'âge supérieur à 50 ans) et géographiques (du milieu rural *versus* le milieu urbain) dans la participation au dépistage du CCU. Par ailleurs, cet effet était majoré dans le département isérois ayant participé à l'expérimentation de dépistage organisé sans qu'un lien de causalité ne puisse toutefois être établi. En effet, nous avons noté par ailleurs que plusieurs éléments limitaient la comparabilité des deux départements :

- la démographie des communes et particulièrement en termes de communes de forte densité,
- la répartition croisée de la ruralité et de la défavorisation des communes dans les deux départements,
- les différences de taux de couverture par le régime général, seul régime pour lequel nous avons des données dans le cadre de l'étude ISOCOL.

Ces résultats sont également à modérer du fait du biais écologique majoré de notre étude. En effet, il n'a pas été possible de mesurer les taux de participation à l'échelle de l'IRIS comme prévu initialement, mais uniquement à l'échelle de la commune, en raison des données disponibles finalement limitées dans les bases de l'Assurance Maladie. L'EDI mesurant la défavorisation dans notre étude a donc dû être utilisé à cette même échelle. Cela a pu limiter nos résultats et la reproduction de nos analyses à l'échelle infra-communale de l'IRIS serait utile pour confirmer l'effet de la défavorisation en milieu urbain (pour rappel, les communes rurales ne sont pas découpées en IRIS infra-communales).

L'ensemble des analyses de l'étude ISOCOL sera par ailleurs à reproduire par les structures de gestion en charge du dépistage organisé comme précisé dans le Cahier des charges (*Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018) afin d'identifier dans un premier temps dans chaque région les territoires et populations spécifiquement touchés par les inégalités d'accès

au dépistage. Les structures de gestion devront d'autre part également évaluer par ce biais les actions spécifiques qui seront menées afin de réduire ces inégalités.

La plus faible participation des jeunes femmes de 25 à 34 ans dans la Calvados (plus rural) pourrait également être liée à ce cumul d'inégalités, spécifiquement en l'absence de toute intervention auprès de cette tranche d'âge dans le département n'ayant pas participé à l'expérimentation de dépistage organisé.

En complément de l'élargissement de l'obligation vaccinale (qui pour rappel ne concernait toutefois pas le vaccin contre les HPV), la Loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (*LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018*, 2017) a introduit dans son article 50 une dispense d'avance de frais pour « une consultation unique de prévention du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus, pour les assurées âgées de vingt-cinq ans ». Ce type de mesure qui concorde partiellement avec les propositions faites dans l'étude REMEDE pourrait répondre de façon tout à fait adaptée aux difficultés évoquée et dans un esprit conforme à une vision d'universalisme proportionné (Marmot, Goldblatt and Allen, 2010; Marmot, 2011). Il est par contre encore trop tôt pour juger de l'efficacité de cette mesure spécifiquement.

En dehors des critères d'inégalités de participation au dépistage liés aux médecins, les situations géographique et socio-économique étaient par ailleurs les facteurs d'inégalité de participation les moins cités par les médecins dans l'étude REMEDE. Les médecins ayant répondu à l'étude REMEDE rejetaient même les modalités en faveur d'un universalisme proportionné à destination des femmes défavorisées, des femmes habitant dans des zones de faible participation au dépistage ou des femmes de plus de 50 ans. Les résultats de l'étude REMEDE ne sont pas en adéquation complète avec les orientations du dépistage organisé en cours de mise en place puisque le cahier des charges n'exclut pas la possibilité de cibler les femmes défavorisées en fonction de leur territoire (*Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018). Cependant, des campagnes d'information des professionnels de santé sont bien prévues pour favoriser l'adhésion de ces derniers au programme.

Le lien entre la faible participation au dépistage du CCU par FCU et le niveau socio-économique est une donnée retrouvée et confirmée dans la littérature (Haute Autorité de Santé, 2010; Grillo, Vallée and Chauvin, 2012; Kristensson *et al.*, 2014; Rondet *et al.*, 2014). Ce lien n'est pas spécifique du cancer du col de l'utérus mais est également décrit pour d'autres cancers dont le cancer colorectal et le cancer du sein (Palència *et al.*, 2010; Pornet *et al.*, 2010b, 2010a; Molina-Barceló *et al.*, 2011; Bryere *et al.*, 2014; Fournel *et al.*, 2016; Vallet *et al.*, 2016; Feller *et al.*, 2017; Guillaume, Dejardin, *et al.*, 2017; Guillaume, Launay, *et al.*, 2017).

Le lien entre le milieu rural et une plus faible participation au dépistage du CCU avait également été décrit dans la littérature (Vallée and Chauvin, 2012; Sano, Goto and Hamashima, 2017) à l'instar d'un effet similaire pour d'autres localisations de cancer (Sano, Goto and Hamashima, 2017; Deborde *et al.*, 2018). L'accessibilité des MG était alors un des aspects incitant à les impliquer dans le dispositif de dépistage organisé, cette implication pouvant limiter ces inégalités (Hermens *et al.*, 2000; Emery *et al.*, 2014).

L'ensemble de ces inégalités et l'incertitude sur l'efficacité de l'organisation du dépistage pour les diminuer (Davies *et al.*, 2013; Tabuchi *et al.*, 2013; Ouédraogo *et al.*, 2014) incite donc à surveiller attentivement l'évolution des inégalités de participation lors de la mise en place de l'organisation du dépistage. Cette mise en place innovante selon le concept d'universalisme proportionné (Marmot, Goldblatt and Allen, 2010; Marmot, 2011; Darquy *et al.*, 2018) pourra ainsi allier différentes méthodes selon le public ciblé (Spadea *et al.*, 2010) et notamment : l'envoi ou la remise de tests (par autoprélèvement ou non) de dépistage des HPV oncogènes (Rees *et al.*, 2018; Polman *et al.*, 2019), l'invitation à consulter son médecin traitant (Virtanen *et al.*, 2015), la mise en place de travailleurs sociaux de « navigation » dédiés au dépistage (Guillaume, Dejardin, *et al.*, 2017), etc. Il est d'ailleurs bien prévu en préambule du Cahier des charges du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (*Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*, 2018) « la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires (accompagnement au dépistage, médiation sanitaire, auto-prélèvements, unités mobiles, etc.) en direction de populations vulnérables et/ou

très éloignées du système de santé », confirmant l'inscription de ce programme dans l'optique d'un universalisme proportionné.

4.3 Intégration du médecin généraliste dans les différents niveaux de dépistage du CCU

Les données de l'étude ISOCOL, malgré les limites déjà évoquées, ont confirmé la place prépondérante des médecins généralistes dans la prescription de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus. Les recommandations vaccinales conseillant l'utilisation d'un même vaccin sur l'ensemble du schéma vaccinal (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017; Direction Générale de la Santé, 2019) semblaient respectées mais ces données seraient à confirmer avec l'arrivée sur le marché français du vaccin nonavalent Gardasil 9[®] maintenant recommandé en première intention pour toute nouvelle initiation vaccinale (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017; Direction Générale de la Santé, 2019). Bien que nos résultats n'aient pas permis d'évaluer les inégalités socio-économiques de participation à la vaccination dans les deux départements étudiés, il paraît important de rappeler que des données récentes avaient suggéré que le vaccin pourrait réduire les inégalités de santé en lien avec le CCU (Cameron *et al.*, 2017). Une confirmation de ces données semble incontournable pour l'évaluation de la balance bénéfice-risque du vaccin comme nous le reprendrons ensuite.

Les données de remboursement des frottis cervico-utérins de l'étude ISOCOL retrouvaient une proportion de FCU réalisés principalement codés par les gynécologues comme dans les études antérieures (Haute Autorité de Santé, 2010). Le codage de réalisation du prélèvement de FCU utilisé pour l'extraction des données d'ISOCOL est toutefois similaire que ce soit un frottis de dépistage ou un frottis de suivi (de lésion ou post-thérapeutique). L'apparition en 2014 d'une cotation permettant de différencier l'analyse anatomocytopathologique des frottis de dépistage de celle des frottis de suivi nous a permis de compléter nos données et aurait pu permettre de

différencier les prélèvements de dépistage de ceux de surveillance en croisant les données recueillies. Toutefois nous n'avons alors pas de suivi de ces données sur le rythme triennal du dépistage et une reproduction de ces analyses sur un rythme triennal serait pertinente pour préciser la place des MG dans les FCU de dépistage (les gynécologues codant probablement la majorité des FCU de suivi).

L'introduction de ces nouveaux codes, excluant de nos données les frottis de suivi à partir du 1^{er} juin 2014 a ainsi pu minorer les taux de participation relatifs des femmes de 39 à 50 ans invitées en 2014 et ceux des femmes de 51 à 65 ans invitées en 2015 (nos données s'arrêtant au 31 mars 2015), par rapport aux taux antérieurement relevés pour les autres tranches d'âge. Une reproduction de nos analyses sur une période allant de 2015 à 2018 (avant implémentation de dépistage organisé national) serait utile pour confirmer ou infirmer l'impact de cette instabilité des données codées dans l'étude ISOCOL.

Les résultats de l'étude REMEDE confirmaient la volonté des acteurs du dépistage que sont les gynécologues et les médecins généralistes de replacer le médecin généraliste au cœur de ce dépistage (Aïm-Eusébi, Cussac and Aubin-Auger, 2019) voire d'impliquer d'autres acteurs complémentaires (Hermens *et al.*, 1999, 2000). Les praticiens témoignaient même d'une ouverture à une activité spécifique de prévention (Mazza *et al.*, 2011) dans le cadre de créneaux de consultation dédiés rémunérés forfaitairement. Ces résultats concordaient avec les évolutions conventionnelles récentes dont la rémunération sur objectifs de santé publique comportant un item en faveur de l'amélioration de la couverture (part des patientes de 25 à 65 ans ayant bénéficié d'un frottis au cours des trois dernières années) avec un objectif cible de 65 % pour chaque médecin traitant (*Arrêté du 20 octobre 2016 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016*, 2016). La mise en place des forfaits tels que promus par les résultats de l'étude REMEDE sera à surveiller dans les avenants conventionnels et dans les conventions à venir. A l'heure actuelle, et comme plébiscité par les praticiens, le programme national de dépistage organisé prévoit d'inviter les femmes par un courrier « les invitant à consulter [notamment] leur médecin traitant », ou le cas échéant un « gynécologue, ou [une] sage-femme pour réaliser le dépistage » (*Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col*

de l'utérus, 2018). Il s'agit dans le cadre du programme de s'appuyer sur « la diversification de l'offre de prélèvement ».

La prévention tertiaire a pour objectif de diminuer la prévalence des incapacités chroniques dans une population en réduisant au minimum les invalidités fonctionnelles consécutives à la maladie. Pour le cancer du col de l'utérus, le traitement étant plutôt dédié aux gynécologues voire aux prises en charge hospitalière, le médecin généraliste ne va pas avoir d'impact direct sur ce niveau de prévention. Cet aspect sera toutefois un des aspects qu'il expliquera à ses patientes lors des présentations des conséquences éventuelles des conditions de participation ou de non-participation aux préventions primaire et secondaire proposées (Mazza *et al.*, 2011; Aïm-Eusébi, Cussac and Aubin-Auger, 2019).

Enfin, la prévention quaternaire est définie par l'organisation mondiale des médecins généralistes (*World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners, WONCA*) comme « les mesures prises pour détecter les patients exposés à un risque de surmédicalisation, afin de les protéger d'une intervention médicale ultérieure et de proposer des procédures de diagnostic ou thérapeutiques éthiquement acceptables » (Bentzen, 2003). Initialement définie comme une prévention du « surtraitement » (Jamouille, 1986), la prévention quaternaire a récemment été redéfinie comme n'intervenant pas après les trois précédents niveaux de prévention mais comme devant intervenir dans la réflexion du rapport bénéfice-risque de chacun des trois autres niveaux de prévention (Martins *et al.*, 2018). On a ainsi pu retrouver la prévention quaternaire lors de l'abord d'une meilleure prise en compte des dommages lors de l'étude de la balance bénéfices-risques du dépistage (Habbema *et al.*, 2017) ou comme une prévention du surdiagnostic (Adami *et al.*, 2019). Historiquement, du *primum non nocere* hippocratique (*Épidémies* (I, 5), Hippocrate) à l'*Evidence Based Medicine (EBM)* (Sackett *et al.*, 2000) du 21^{ème} siècle, la prévention quaternaire semble représenter une véritable tâche pour le médecin généraliste (Kuehlelein, 2009). Cette mission intrinsèque du médecin généraliste pourrait ainsi être une des raisons d'une moindre

mortalité liée à la densité en médecins généralistes observée dans des études récentes (OCDE (2017), 2017; Basu *et al.*, 2019).

Ainsi, à l'instar de la discussion de l'opportunité pour chaque patiente de se faire vacciner par le vaccin contre les papillomavirus (au niveau individuel, en termes de protection de la population et de lutte contre les inégalités de santé) (Cameron *et al.*, 2017), remboursé mais non obligatoire à ce jour (*LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018*, 2017; *Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire*, 2018), le médecin généraliste devra se positionner sur l'importance d'adapter le schéma de dépistage recommandé pour chaque patiente dans toutes ses spécificités (Hendry *et al.*, 2012; Landy *et al.*, 2018; O'Connor *et al.*, 2018; R. A. Anderson *et al.*, 2018; Fokom Domgue and Schmeler, 2019; Oldertrøen Solli *et al.*, 2019). L'arrivée des tests de dépistage des papillomavirus oncogènes, bien qu'améliorant l'accès au dépistage (Rees *et al.*, 2018), devra également faire prendre en compte cette évaluation éthique (O'Connor *et al.*, 2018).

Dans la lignée des résultats de l'étude ISOCOL, il serait intéressant d'appliquer la méthodologie antérieure avec les nouveaux moyens disponibles :

- sur plusieurs « cycles » de dépistage en inter-régime et avec les données hospitalières grâce au SNDS,
- tout en évaluant le respect des recommandations en termes de type de frottis réalisé et de fréquence des frottis de dépistage pouvant maintenant être différencié des frottis de suivi des patientes déjà traitées pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse.

5 Conclusion et perspectives

Les recommandations de la HAS de juillet 2019 (Haute Autorité de Santé, 2019) d'introduire le test de dépistage des HPV oncogènes comme dépistage primaire à partir de 30 ans, sans modifier les recommandations de 25 à 30 ans, vont profondément remodeler le paysage du dépistage français du CCU, concomitamment à la mise en place du dépistage organisé depuis début 2019 (Woronoff *et al.*, Juillet 2019; Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, 2018). Il va donc être primordial de suivre l'impact de la mise en place de l'ensemble de ces mesures et de leurs répercussions en termes :

- d'acceptabilité et de vécu par les femmes de ces nouvelles recommandations parallèlement à la mesure de l'évolution de la participation au dépistage du CCU,
- d'acceptabilité et d'adhésion des praticiens à ces nouvelles recommandations, et tout particulièrement au dépistage par autoprélèvement qui semblait rejeté lors de l'étude REMEDE.

Concernant le premier aspect, il mérite une attention toute particulière du fait de données antérieures (Silver *et al.*, 2015) ayant déjà mis en avant une réticence des femmes à voir élargi l'intervalle entre deux dépistages à cinq ans comme l'a préconisé la HAS dans ses recommandations. Les études sont toutefois débattues sur le sujet (Andreassen *et al.*, 2019).

Concernant le second aspect, la HAS n'a pas recommandé la mise en place systématique des autoprélèvements des HPV oncogènes mais a proposé cette option uniquement pour les femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées faute de preuves scientifiques suffisantes permettant une recommandation plus systématique. Des études permettant de confirmer ou d'infirmer l'intérêt des autoprélèvements seront donc à finaliser, tout particulièrement avec l'adhésion ou le soutien des praticiens de premier recours, les plus à même de proposer ces tests de dépistage au quotidien (Dodd *et al.*, 2017; Favre *et al.*, 2018; 'Participation in Screening for Cervical Cancer: Interest of a Self-sampling Device Provided by the General Practitioner (PaCUDAHL-Gé protocol) - ClinicalTrials.gov', 2018; Polman *et al.*, 2019).

Concernant le vaccin contre les HPV, une récente méta-analyse (Drolet *et al.*, 2019) a confirmé son efficacité dans la réduction des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2+ (CIN2+) entre cinq et neuf ans après la vaccination. Il s'agit d'une protection vis-à-vis de la lésion (avant le carcinome *in situ*) la plus proche du cancer du col utérin dans l'histoire naturelle de la maladie. Cette même méta-analyse préconisait par ailleurs des programmes de vaccination multi-cohorte, à l'instar des expérimentations en cours de mise en place en France (*Décret n° 2019-712 du 5 juillet 2019 relatif à l'expérimentation pour le développement de la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains*, 2019), afin de maximiser la protection croisée et la protection de groupe. Seul le suivi des femmes vaccinées jusqu'à neuf à 15 ans après le contact avec les HPV permettra de confirmer l'efficacité du vaccin contre le cancer du col utérin. La récente obligation vaccinale française fait l'objet d'une évaluation afin de prouver son impact et être maintenue ou adaptée (*LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018*, 2017). Il n'est pas exclu que si l'obligation vaccinale est maintenue et si l'efficacité des vaccins contre les HPV se confirme au stade du cancer du col utérin, la politique vaccinale française évolue vers un ajout du vaccin contre les HPV dans les obligations vaccinales.

Au-delà des préventions primaire et secondaire développées dans ce travail, le médecin généraliste semble peu concerné par la prévention tertiaire du cancer du col de l'utérus dont la prise en charge thérapeutique est dévolue aux gynécologues. Le médecin généraliste devra par contre se saisir de la question de la prévention quaternaire (Kuehle, 2009; Martins *et al.*, 2018) lors de la mise en place des nouvelles stratégies présentées précédemment. Le dépistage d'un plus grand nombre de femmes pourra en effet faire émerger une surmédicalisation de femmes jusque-là exemptes de ce risque dans le cadre de la définition antérieure du dépistage du CCU.

En conclusion, il ne faudra pas perdre de vue l'importance de développer ce dépistage du cancer du col de l'utérus dans une vision d'universalisme proportionné en surveillant l'impact, et particulièrement en termes d'inégalités socio-économiques de

participation au dépistage, de la mise en place des mesures récemment préconisées à tous les niveaux de dépistage. Une information auprès des praticiens sur l'intérêt de telles mesures sans stigmatisation des femmes semblait en effet nécessaire à l'issue de l'étude REMEDE et pourrait être transposable plus largement selon les évolutions à venir du dépistage.

Bibliographie

Adami, H.-O. *et al.* (2019) 'Time to abandon early detection cancer screening', *European Journal of Clinical Investigation*, 49(3), p. e13062. doi: 10.1111/eci.13062.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) and Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS) (2015) *Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique*. Rapport final, p. 92 pages.

Aïm-Eusébi, A., Cussac, F. and Aubin-Auger, I. (2019) 'Place des médecins généralistes dans le dispositif de prévention/dépistage des cancers en France', *Bulletin du Cancer*, 106(7–8), pp. 707–713. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.11.015.

Allen, J. *et al.* (2002) 'La définition européenne de la médecine générale - médecin de famille'. WONCA Europe. Available at: <https://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/WONCA%20definition%20French%20version.pdf>.

Anderson, A. *et al.* (2018) 'Primary Care Physicians' Role in Parental Decision to Vaccinate with HPV Vaccine: Learnings from a South Texas Hispanic Patient Population', *Journal of Immigrant and Minority Health*, 20(5), pp. 1236–42. doi: 10.1007/s10903-017-0646-9.

Anderson, R. A. *et al.* (2018) 'The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis', *Human Reproduction*, 33(7), pp. 1281–90. doi: 10.1093/humrep/dey216.

Andrae, B. *et al.* (2012) 'Screening and cervical cancer cure: population based cohort study', *BMJ*, 344, p. e900. doi: 10.1136/bmj.e900.

Andreassen, T. *et al.* (2019) 'Psychological effect of cervical cancer screening when changing primary screening method from cytology to high-risk human papilloma virus testing', *International Journal of Cancer*, 145(1), pp. 29–39. doi: 10.1002/ijc.32067.

Arbyn, M. (2013) 'Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review)', in.

Arbyn, M., Smith, S. B., *et al.* (2018) 'Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses', *BMJ*, p. k4823. doi: 10.1136/bmj.k4823.

Arbyn, M., Xu, L., *et al.* (2018) 'Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors', in *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (2018) NOR : SSAP1811940A.

Arrêté du 20 octobre 2016 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016 (2016) NOR : AFSS1629881A.

Arrêté du 26 février 2019 relatif au calendrier des examens médicaux obligatoires de l'enfant (2019) NOR : SSAP1833603A.

Asch, D. A., Jedrziewski, M. K. and Christakis, N. A. (1997) 'Response rates to mail

surveys published in medical journals', *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(10), pp. 1129–36. doi: 10.1016/S0895-4356(97)00126-1.

Barbee, L. *et al.* (2010) 'Assessing the acceptability of self-sampling for HPV among Haitian immigrant women: CBPR in action', *Cancer Causes & Control*, 21(3), pp. 421–431. doi: 10.1007/s10552-009-9474-0.

Barré, S. (2009) 'Note de cadrage «Stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2009»', *Haute Autorité de Santé (HAS), Service évaluation économique et Santé Publique*. Available at: http://www.picardmed.com/reseaux/oncopic/test/oncopic2/iso_album/has-note_depistage_col.pdf (Accessed: 29 April 2016).

Barré, S. *et al.* (2017) 'Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment', *BMJ Open*, 7(10), p. e014626. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014626.

Basu, S. *et al.* (2019) 'Association of Primary Care Physician Supply With Population Mortality in the United States, 2005-2015', *JAMA Internal Medicine*. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7624.

Beltzer, N., Hamers, F. and Duport, N. (2017) 'Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014', *Bull Epidémiol Hebd*, 2017(2–3), pp. 26–31.

Bentzen, N. (2003) 'WONCA International Dictionary For General/Family Practice'. Wonca International Classification Committee. Available at: <http://www.ph3c.org/ph3c/docs/27/000092/0000052.pdf>.

Bernard, E. *et al.* (2013) 'Dépistage du cancer du col de l'utérus : connaissances et participation des femmes', *Santé Publique*, 25(3), pp. 255–62. doi: 10.3917/spub.253.0255.

Binder-Foucard, F. *et al.* (2013) *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 – Tumeurs solides*. Etude collaborative. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, p. 126 pages.

Bonaldo, G. *et al.* (2019) 'Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(3), pp. 634–643. doi: 10.1111/bcp.13841.

Bosch, F. X. *et al.* (2002) 'The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer', *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), pp. 244–65. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.

Bosgraaf, R. P. *et al.* (2014) 'Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women', *Preventive Medicine*, 64, pp. 108–13. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.04.011.

Bosgraaf, R. P. *et al.* (2015) 'Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening', *International Journal of Cancer*, 136(3), pp. 646–55. doi: 10.1002/ijc.29026.

Bourgueil, Y., Marek, A. and Mousquès, J. (2009) 'Trois modèles types d'organisation des soins primaires en Europe, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande', p. 6 pages.

- Bouvret, P. *et al.* (2016) 'Pratiques et attitudes des médecins généralistes de Besançon vis-à-vis de la vaccination anti-HPV', *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(8), pp. 972–978. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.12.002.
- Bowyer, H. L. *et al.* (2014) 'Association between human papillomavirus vaccine status and other cervical cancer risk factors', *Vaccine*, 32(34), pp. 4310–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.011.
- Bryere, J. *et al.* (2014) 'Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy', *BMC Cancer*, 14, p. 87 pages. doi: 10.1186/1471-2407-14-87.
- Cameron, R. L. *et al.* (2017) 'The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap', *Journal of Epidemiology and Community Health*, 71(10), pp. 954–60. doi: 10.1136/jech-2017-209113.
- Camilloni, L. *et al.* (2013) 'Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review', *BMC public health*, 13, p. 464. doi: 10.1186/1471-2458-13-464.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) 'FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 59(20), pp. 626–9.
- Centre national de référence Papillomavirus (CNRP) (2018) *Rapport annuel d'activité - Année d'exercice 2017*. Rapport annuel d'activité 2018. Besançon: Centre national de référence Papillomavirus (CNRP), p. 22. Available at: https://www.cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2018/05/2017_RA_CNR_HP.V.pdf (Accessed: 2 September 2019).
- Chao, C. *et al.* (2012) 'Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine', *Journal of Internal Medicine*, 271(2), pp. 193–203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x.
- Chao, C. *et al.* (2017) 'Human papillomavirus vaccination and subsequent cervical cancer screening in a large integrated healthcare system', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), pp. 151.e1-151.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.006.
- Choi, E. *et al.* (2018) 'Socioeconomic Inequalities in Cervical and Breast Cancer Screening among Women in Korea, 2005–2015', *Yonsei Medical Journal*, 59(9), p. 1026. doi: 10.3349/ymj.2018.59.9.1026.
- CNGOF (2009) 'Quand faut-il commencer le dépistage du cancer du col utérin?', in *Mises à jour en Gynécologie Médicale. Trente-troisièmes journées nationales du CNGOF*, Paris: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.
- Code de la sécurité sociale - Article L161-15-3 (no date) Code de la sécurité sociale.*
- Code de la sécurité sociale - Article L162-5-3 (no date) Code de la sécurité sociale.*
- Code de la sécurité sociale - Article R161-8 (no date) Code de la sécurité sociale.*
- Cohen, J., Madelenat, P. and Levy-Toledano, R. (2000) *Gynécologie et santé des femmes, quel avenir en France? Etat des lieux et perspectives en 2020*. Paris ESKA.
- Collectif (2010) *Référentiels métier et compétences : Médecins généralistes, sages-femmes et gynécologues-obstétriciens*. Paris: Berger-Levrault (Le point sur).

Collectif (2015) 'Vaccins papillomavirus : bilan 2014 des effets indésirables', *La Revue Prescrire*, 35(375), pp. 19–29.

Commission de la Transparence (2007) 'Avis Gardasil'. Haute Autorité de Santé.

Commission de la Transparence (2017) 'Avis vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé'. Haute Autorité de Santé.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2015) *Gardasil 9*. Assessment report EMA/CHMP/76591/2015. London: European Medicines Agency, p. 128. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf (Accessed: 2 September 2019).

Conseil National de l'Ordre des Médecins (2019) *La démographie médicale*, Conseil National de l'Ordre des Médecins. Available at: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale> (Accessed: 2 September 2019).

Cuzick, J. *et al.* (2006) 'Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening', *International Journal of Cancer*, 119(5), pp. 1095–101. doi: 10.1002/ijc.21955.

Dargent, S. *et al.* (2014) 'Influence de la catégorie socio-professionnelle du patient sur les procédures de soins en cabinet de médecine générale', *exercer*, 25(114), pp. 194–5.

Darquy, S. *et al.* (2018) 'Towards equity in organised cancer screening: the case of cervical cancer screening in France', *BMC Women's Health*, 18(1). doi: 10.1186/s12905-018-0683-0.

Davies, E. A. *et al.* (2013) 'Socioeconomic and ethnic inequalities in screen-detected breast cancer in London', *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 35(4), pp. 607–15. doi: 10.1093/pubmed/fdt002.

Deborde, T. *et al.* (2018) 'Breast cancer screening programme participation and socioeconomic deprivation in France', *Preventive Medicine*, 115, pp. 53–60. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.08.006.

Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire (2018) NOR : SSAP1732098D.

Décret n° 2019-137 du 26 février 2019 relatif aux examens médicaux obligatoires de l'enfant et au contrôle de la vaccination obligatoire (2019) 2019-137.

Décret n° 2019-712 du 5 juillet 2019 relatif à l'expérimentation pour le développement de la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (2019) 2019-712.

Defossez, G. *et al.* (2019) *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport*. Etude collaborative. Saint-Maurice (Fra): Santé Publique France, p. 161 pages.

Dela Cruz, M. R. I. *et al.* (2017) 'Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Motivators, Barriers, and Brochure Preferences Among Parents in Multicultural Hawai'i: a Qualitative Study', *Journal of Cancer Education: The Official Journal of the American Association for Cancer Education*, 32(3), pp. 613–621. doi: 10.1007/s13187-016-1009-

2.

Démographie des professionnels de santé libéraux - data.gouv.fr (2016). Available at: [/fr/datasets/demographie-des-professionnels-de-sante-liberaux/](https://data.gouv.fr/datasets/demographie-des-professionnels-de-sante-liberaux/) (Accessed: 2 September 2019).

Denis, F., Hanz, S. and Alain, S. (2008) 'Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus', *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 36(4), pp. 430–40. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.02.008.

Direction Générale de la Santé (2007) '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'. Ministère de la Santé et des Solidarités.

Direction Générale de la Santé (2019) 'Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019'. Ministère des Solidarités et de la Santé. Available at: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf (Accessed: 3 September 2019).

Direction Régionale de l'INSEE de Basse-Normandie (2011) 'Étudiants et pôles d'enseignement supérieur en Basse-Normandie. Attirer les étudiants : un enjeu pour la région', *Cent pour cent Basse-Normandie*, (222), p. 8 pages.

Dodd, N. *et al.* (2017) 'Testing the Effectiveness of a Primary Care Intervention to Improve Uptake of Colorectal Cancer Screening: A Randomized Controlled Trial Protocol', *JMIR Research Protocols*, 6(5). doi: 10.2196/resprot.7432.

Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge (2018). Available at: [/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age) (Accessed: 10 August 2019).

DREES (2015) *L'état de santé de la population en France - Edition 2015*. Etat de santé et recours aux soins 2015. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, p. 326. Available at: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-edition-2015> (Accessed: 10 July 2019).

DREES - Santé Publique France (2017) *L'état de santé de la population en France - Rapport 2017*. L'état de santé de la population 2017. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques / Santé Publique France, p. 436 pages. Available at: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>.

Drolet, M. *et al.* (2019) 'Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis', *The Lancet*, 394(10197), pp. 497–509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.

Duport, N. *et al.* (2007) *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements 'pilotes'*. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, p. 32 pages. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col>

de-l-uterus/documents/rapport-synthese/depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus.-evaluation-epidemiologique-des-quatre-departements-pilotes (Accessed: 10 July 2019).

Duport, N. (2008) *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances - Actualisation 2008*. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, p. 33 pages. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/rapport-synthese/donnees-epidemiologiques-sur-le-cancer-du-col-de-l-uterus-etat-des-connaissances-actualisation-2008> (Accessed: 10 July 2019).

Duport, N. *et al.* (2014) 'Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014', *Bull Epidemiol Hebd*, (13-14-15), pp. 220-1.

Duport, N. and Beltzer, N. (2016) *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation 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 (Fra): Santé Publique France, p. 45 pages. Available at: <http://www.santepubliquefrance.fr>.

Eaker, S., Adami, H.-O. and Sparén, P. (2001) 'Attitudes to screening for cervical cancer: a population-based study in Sweden', *Cancer Causes & Control*, 12(6), pp. 519-28. doi: 10.1023/A:1011233007132.

Elfstrom, K. M. *et al.* (2014) 'Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial', *BMJ*, 348(jan16 1), pp. g130-g130. doi: 10.1136/bmj.g130.

Elfström, K. M. *et al.* (2015) 'Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes', *European Journal of Cancer*, 51(8), pp. 950-68. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.008.

El-Zein, M., Richardson, L. and Franco, E. L. (2016) 'Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none', *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 76 Suppl 1, pp. S62-S68. doi: 10.1016/j.jcv.2015.11.020.

Emery, J. D. *et al.* (2014) 'The role of primary care in early detection and follow-up of cancer', *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(1), pp. 38-48. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.212.

European Medicines Agency (2015) *HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS*, European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots> (Accessed: 2 September 2019).

Everett, T. *et al.* (2011) 'Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening', in The Cochrane Collaboration and Everett, T. (eds) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002834.pub2> (Accessed: 17 February 2014).

Expérimentation vaccination HPV en milieu scolaire : le recteur et la directrice générale de l'ARS se félicitent que la Guyane ait été retenue par le ministère (2019). Available at: <http://www.guyane.ars.sante.fr/experimentation-vaccination-hpv-en-milieu-scolaire-le-recteur-et-la-directrice-generale-de-lars-se> (Accessed: 2 September 2019).

- Fagot, J.-P. *et al.* (2011) 'HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance', *Vaccine*, 29(19), pp. 3610–16. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.064.
- Favre, J. *et al.* (2018) 'The Effect of Cervical Smears Performed by General Practitioners on the Cervical Cancer Screening Rate of their Female Patients: A Claim Database Analysis and Cross-Sectional Survey', *Journal of Women's Health*, 27(7), pp. 933–8. doi: 10.1089/jwh.2017.6656.
- Fayolle, E. and Vallée, J. (2013) 'Déterminants de la pratique gynécologique des médecins généralistes', *exercer*, 24(107), pp. 114–20.
- Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française (1990) 'Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations.', *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 19, pp. 1–16.
- Federspiel, A.-L. (2018) *Quels sont les questionnements sur la vaccination contre les papillomavirus humains exprimés par les jeunes filles en âge d'être vaccinées sur les forums internet ?* Thèse d'exercice en médecine. Lille 2.
- Fedewa, S. A. *et al.* (2017) 'Disparities in cancer screening by occupational characteristics', *Preventive Medicine*, 105, pp. 311–8. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.10.012.
- Feiring, B. *et al.* (2018) 'Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway', *The Journal of Infectious Diseases*, 218(12), pp. 1900–10. doi: 10.1093/infdis/jiy432.
- Feller, A. *et al.* (2017) 'Socioeconomic and demographic disparities in breast cancer stage at presentation and survival: A Swiss population-based study', *International Journal of Cancer*, 141(8), pp. 1529–39. doi: 10.1002/ijc.30856.
- Fokom Domgue, J. and Schmeler, K. M. (2019) 'Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications', *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 55, pp. 79–92. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.009.
- Fournel, I. *et al.* (2016) 'Small-area geographic and socioeconomic inequalities in colorectal tumour detection in France', *European Journal of Cancer Prevention*, 25(4), pp. 269–74. doi: 10.1097/CEJ.000000000000175.
- Franco, E. L., Rohan, T. E. and Villa, L. L. (1999) 'Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 91(6), pp. 506–11. doi: 10.1093/jnci/91.6.506.
- Gagnière, B. *et al.* (2019) 'Estimation de la couverture vaccinale chez les adolescents d'Ille-et-Vilaine : Résultats d'une enquête transversale répétée menée à la journée défense et citoyenneté à Rennes, 2015-2018', *Bull Epidemiol Hebd*, (14), pp. 262–8.
- Gakidou, E., Nordhagen, S. and Obermeyer, Z. (2008) 'Coverage of Cervical Cancer Screening in 57 Countries: Low Average Levels and Large Inequalities', *PLOS Med*, 5(6), p. e132. doi: 10.1371/journal.pmed.0050132.
- Gallagher, K. E., LaMontagne, D. S. and Watson-Jones, D. (2018) 'Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake', *Vaccine*, 36(32), pp. 4761–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.003.
- Ganry, O. *et al.* (2013) 'Human papillomavirus vaccines in Picardy, France: Coverage

and correlation with socioeconomic factors', *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 61(5), pp. 447–54. doi: 10.1016/j.respe.2013.04.005.

Garrido-Cumbrera, M. *et al.* (2010) 'Social class inequalities in the utilization of health care and preventive services in Spain, a country with a national health system', *International Journal of Health Services: Planning, Administration, Evaluation*, 40(3), pp. 525–42.

Geelen, E. *et al.* (2014) 'General practitioners' perceptions of their role in cancer follow-up care: A qualitative study in the Netherlands', *European Journal of General Practice*, 20(1), pp. 17–24. doi: 10.3109/13814788.2013.805408.

Gelly, J., Le Bel, J., Aubin-Auger, I., Mercier, A., Youssef, É., *et al.* (2014) 'Délivrance opportuniste de soins de prévention primaire en médecine générale', *exercer*, 25(114), pp. 183–5.

Gelly, J., Le Bel, J., Aubin-Auger, I., Mercier, A., Youssef, E., *et al.* (2014) 'Profile of French general practitioners providing opportunistic primary preventive care--an observational cross-sectional multicentre study', *Family Practice*, 31(4), pp. 445–52. doi: 10.1093/fampra/cmu032.

Gianino, M. M. *et al.* (2018) 'Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: trajectories of attendance rates', *BMC Public Health*, 18(1). doi: 10.1186/s12889-018-6155-5.

Giorgi Rossi, P., Baldacchini, F. and Ronco, G. (2014) 'The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs', *Frontiers in Oncology*, 4, p. 20. doi: 10.3389/fonc.2014.00020.

Goodman, A. (2015) 'HPV testing as a screen for cervical cancer', *BMJ*, 350, p. h2372. doi: 10.1136/bmj.h2372.

Grillo, F., Vallée, J. and Chauvin, P. (2012) 'Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a regular consulting in primary care for gynaecological health, in Paris, France', *Preventive Medicine*, 54(3–4), pp. 259–65. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.01.013.

Guillaume, E., Launay, L., *et al.* (2017) 'Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation?', *Preventive Medicine*, 100, pp. 84–88. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.04.006.

Guillaume, E., Dejardin, O., *et al.* (2017) 'Patient navigation to reduce social inequalities in colorectal cancer screening participation: A cluster randomized controlled trial', *Preventive Medicine*, 103, pp. 76–83. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.08.012.

Guthmann, Jean-P. *et al.* (2017) 'Socioeconomic inequalities to accessing vaccination against human papillomavirus in France: Results of the Health, Health Care and Insurance Survey, 2012', *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 65(2), pp. 109–17. doi: 10.1016/j.respe.2017.01.100.

Guyomard, H. (2018) *Etat des lieux du suivi gynécologique en Médecine Générale : Revue de littérature*. Thèse d'exercice en médecine. Angers.

Habbema, D. *et al.* (2017) 'Harms of cervical cancer screening in the United States and the Netherlands', *International Journal of Cancer*, 140(5), pp. 1215–22. doi: 10.1002/ijc.30524.

Haguenoer, K. *et al.* (2014) 'Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial', *British Journal of Cancer*, 111(11), pp. 2187–2196. doi: 10.1038/bjc.2014.510.

Halbert, N. *et al.* (2016) 'Dépistage du cancer du col de l'utérus aux Antilles françaises', *exercer*, 27(123), pp. 4–9.

HAS, C. de la T. (2017) 'GARDASIL 9, vaccin papillomavirus humain 9-valent'. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent.

Haut Conseil de la santé publique (2007) 'Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent'. Haut Conseil de la santé publique.

Haut Conseil de la Santé Publique (2011) *Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus*. Paris, p. 35 pages.

Haut Conseil de la Santé Publique (2014) *Vaccination contre les infections à Papillomavirus humains*. Paris, p. 33 pages. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S098779831400111X> (Accessed: 2 September 2019).

Haut Conseil de la Santé Publique (2017) *Place du vaccin GARDASIL 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains*. Paris, p. 56 pages.

Haute Autorité de Santé (2010) *État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france (Accessed: 10 July 2019).

Haute Autorité de Santé (2013) *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)*. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus (Accessed: 10 July 2019).

Haute Autorité de Santé (2019) *Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67*. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé, p. 36 pages. Available at: www.has-sante.fr.

Hendry, M. *et al.* (2012) 'Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing', *British Journal of Cancer*, 107(2), pp. 243–54. doi: 10.1038/bjc.2012.256.

Héquet, D. *et al.* (2015) 'Age impact on human papillomavirus vaccination in France in 2014: A study from the National Health Insurance Database', *Bulletin du Cancer*, 102(11), pp. 892–7. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.09.005.

Hermens, R. *et al.* (1999) 'Improving population-based cervical cancer screening in general practice: effects of a national strategy', *International Journal for Quality in Health Care*, 11(3), pp. 193–200. doi: 10.1093/intqhc/11.3.193.

Hermens, R. P. M. G. *et al.* (2000) 'Attendance to Cervical Cancer Screening in Family Practices in The Netherlands', *Preventive Medicine*, 30(1), pp. 35–42. doi:

10.1006/pmed.1999.0603.

Huh, W. K. *et al.* (2017) 'Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial', *The Lancet*, 390(10108), pp. 2143–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4.

INCa (2015) *Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 1, appui à la décision*. INCa, p. 90 pages. Available at: e-cancer.fr.

INCa (2016a) 'Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels'. Institut National du Cancer.

INCa (2016b) *Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 2, appui à la décision*. INCa, p. 98 pages. Available at: e-cancer.fr.

International Agency for Research on Cancer, W. H. O. (2005) *IARC handbooks of cancer prevention volume 10 - Cervix Cancer Screening*. IARC Press. Lyon: IARC Press (IARC handbooks of cancer prevention).

Jamouille, M. (1986) 'INFORMATION ET INFORMATISATION EN MEDECINE GENERALE'. Presses Universitaires de Namur. Available at: <http://www.ph3c.org/ph3c/docs/27/000103/0000405.pdf>.

Jéhannin-Ligier, K. *et al.* (2017) *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique*. Rapport technique. Santé Publique France, INCa, p. 80 pages.

Jordan, J. *et al.* (2009) 'European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2', *Cytopathology: Official Journal of the British Society for Clinical Cytology*, 20(1), pp. 5–16. doi: 10.1111/j.1365-2303.2008.00636.x.

Kellerman, S. E. and Herold, J. (2001) 'Physician response to surveys: A review of the literature1', *American Journal of Preventive Medicine*, 20(1), pp. 61–67. doi: 10.1016/S0749-3797(00)00258-0.

Kirby, T. (2015) 'FDA approves new upgraded Gardasil 9', *The Lancet. Oncology*, 16(2), p. e56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71191-X.

Kitchener, H. C. *et al.* (2011) 'A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial', *European Journal of Cancer*, 47(6), pp. 864–71. doi: 10.1016/j.ejca.2011.01.008.

Kjaer, S. *et al.* (2006) 'The Absolute Risk of Cervical Abnormalities in High-risk Human Papillomavirus–Positive, Cytologically Normal Women Over a 10-Year Period', *Cancer Research*, 66(21), pp. 10630–6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1057.

Kreimer, A. R. *et al.* (2015) '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', *The Lancet Oncology*. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00047-9.

Kristensson, J. H. *et al.* (2014) 'Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark', *Cancer Epidemiology*, 38(2), pp. 174–80. doi: 10.1016/j.canep.2013.12.007.

Kuehle, T. (2009) 'Quaternary prevention: a task of the general practitioner', *Primary and Hospital Care*, p. 12 pages.

- Landy, R. *et al.* (2016) 'Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study', *British Journal of Cancer*, 115(9), pp. 1140–6. doi: 10.1038/bjc.2016.290.
- Landy, R. *et al.* (2018) 'What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study: Cervical screening in women vaccinated against HPV', *International Journal of Cancer*, 142(4), pp. 709–18. doi: 10.1002/ijc.31094.
- Lazcano-Ponce, E. *et al.* (2011) 'Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial', *The Lancet*, 378(9806), pp. 1868–73. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61522-5.
- Letrilliart, L. *et al.* (2014) 'ECOGEN: étude des Éléments de la COnsultation en médecine GENérale', *exercer*, 25(114), pp. 148–57.
- Linos, A. and Riza, E. (2000) 'Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union', *European Journal of Cancer*, 36(17), pp. 2260–5. doi: 10.1016/S0959-8049(00)00321-X.
- LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (2004) 2004-810.
- LOI n° 2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016 (2015) 2015-1702.
- LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (2017) 2017-1836.
- Machalek, D. A. *et al.* (2018) 'Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination', *The Journal of Infectious Diseases*, 217(10), pp. 1590–600. doi: 10.1093/infdis/jiy075.
- Malagón, T. *et al.* (2012) 'Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet Infectious Diseases*, 12(10), pp. 781–9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
- Manski, C. F. (1977) 'The structure of random utility models', *Theory and Decision*, 8(3), pp. 229–54. doi: 10.1007/BF00133443.
- Marmot (2011) *Strategic Review of Health Inequalities in England Post 2010 (Marmot Review)*. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/gheg/marmotreview> (Accessed: 11 February 2016).
- Marmot, M., Goldblatt, P. and Allen, J. (2010) 'Fair Society Healthy Lives' (*The Marmot Review*) - IHE. Institute of Health Equity, p. 242 pages. Available at: <http://www.instituteofhealthequity.org/projects/fair-society-healthy-lives-the-marmot-review> (Accessed: 11 February 2016).
- Martín-López, R. *et al.* (2013) 'Inequalities in uptake of breast cancer screening in Spain: analysis of a cross-sectional national survey', *Public Health*, 127(9), pp. 822–7. doi: 10.1016/j.puhe.2013.03.006.
- Martins, C. *et al.* (2018) 'Quaternary prevention: reviewing the concept: Quaternary prevention aims to protect patients from medical harm', *European Journal of General Practice*, 24(1), pp. 106–11. doi: 10.1080/13814788.2017.1422177.
- Mazza, D. *et al.* (2011) 'General practice and preventive health care: a view through

the eyes of community members', 195(4), p. 4 pages.

McAvoy, B. R. and Kaner, E. F. S. (1996) 'General practice postal surveys: a questionnaire too far?', *BMJ*, 313(7059), pp. 732–3. doi: 10.1136/bmj.313.7059.732.

McCredie, M. R. *et al.* (2008) 'Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study', *The Lancet Oncology*, 9(5), pp. 425–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.

McFadden, D. (1974) 'Conditional logit analysis of qualitative choice behaviour', in *Paul Zarembka, Frontiers in econometrics*. New York: Academic Press, p. 272 pages.

Meggiolaro, A., Migliara, G. and La Torre, G. (2018) 'Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review', *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(5), pp. 1266–74. doi: 10.1080/21645515.2017.1423155.

Meshier, D. *et al.* (2018) 'The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016', *The Journal of Infectious Diseases*, 218(6), pp. 911–21. doi: 10.1093/infdis/jiy249.

Ministère des Solidarités et de la Santé (2018) *Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques*, SSAS1821811V. Available at: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000037291728 (Accessed: 2 September 2019).

Miranda, S. *et al.* (2017) 'Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France', *Vaccine*, 35(36), pp. 4761–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.030.

Mittendorf, T. *et al.* (2007) 'Assessment of effectiveness and cost-effectiveness of HPV testing in primary screening for cervical', *GMS health technology assessment*, 3, p. Doc08.

Molina-Barceló, A. *et al.* (2011) 'To participate or not? Giving voice to gender and socio-economic differences in colorectal cancer screening programmes', *European Journal of Cancer Care*, 20(5), pp. 669–78. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01263.x.

Moser, K., Patnick, J. and Beral, V. (2009) 'Inequalities in reported use of breast and cervical screening in Great Britain: analysis of cross sectional survey data', *BMJ*, 338(jun16 2), pp. b2025–b2025. doi: 10.1136/bmj.b2025.

Muñoz, N. *et al.* (2003) 'Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer', *New England Journal of Medicine*, 348(6), pp. 518–27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.

Munro, A. *et al.* (2014) 'The role of general practitioners in the continued success of the National Cervical Screening Program', *Australian Family Physician*, 43(5), pp. 293–6.

Murphy, J. *et al.* (2012) 'HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract)', *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 34(5), pp. 443–52.

OCDE (2017) (2017) *Panorama de la santé 2017 : Les indicateurs de l'OCDE*. Paris: Editions OCDE. Available at: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-fr (Accessed: 3 September 2019).

O'Connor, M. *et al.* (2018) 'Socio-economic variations in anticipated adverse reactions to testing HPV positive: Implications for the introduction of primary HPV-based cervical screening', *Preventive Medicine*, 115, pp. 90–6. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.08.017.

Ogilvie, G. S. *et al.* (2018) 'Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 320(1), p. 43. doi: 10.1001/jama.2018.7464.

Oldertrøen Solli, K. *et al.* (2019) 'Male partners' experiences of caregiving for women with cervical cancer—a qualitative study', *Journal of Clinical Nursing*, 28(5–6), pp. 987–96. doi: 10.1111/jocn.14688.

Osborn, D. P. J. *et al.* (2012) 'Access to Cancer Screening in People with Learning Disabilities in the UK: Cohort Study in the Health Improvement Network, a Primary Care Research Database', *PLOS ONE*, 7(8), p. e43841. doi: 10.1371/journal.pone.0043841.

Ostör, A. G. (1993) 'Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review', *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 12(2), pp. 186–92.

Ouédraogo, S. *et al.* (2014) 'European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France', *Preventive Medicine*, 63, pp. 103–8. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.12.007.

Palència, L. *et al.* (2010) 'Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program', *International Journal of Epidemiology*, 39(3), pp. 757–65. doi: 10.1093/ije/dyq003.

Palmer, T. *et al.* (2019) 'Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study', *BMJ*, p. l1161. doi: 10.1136/bmj.l1161.

'Participation in Screening for Cervical Cancer: Interest of a Self-sampling Device Provided by the General Practitioner (PaCUDAHL-Gé protocol) - ClinicalTrials.gov' (2018). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749110> (Accessed: 3 September 2019).

Patel, P. R. and Berenson, A. B. (2013) 'Sources of HPV vaccine hesitancy in parents', *Human vaccines & immunotherapeutics*, 9(12), pp. 2649–2653. doi: 10.4161/hv.26224.

Pedersen, H. N. *et al.* (2018) 'Implementation considerations using HPV self-collection to reach women under-screened for cervical cancer in high-income settings', *Current Oncology*, 25(1), p. 4. doi: 10.3747/co.25.3827.

Pellegrino, P. *et al.* (2013) 'No evidence of a link between multiple sclerosis and the vaccine against the human papillomavirus', *European Journal of Epidemiology*, 28(8), pp. 705–707. doi: 10.1007/s10654-013-9830-y.

Peto, J. *et al.* (2004) 'The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK', *The Lancet*, 364(9430), pp. 249–56. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16674-9.

Piana, L. *et al.* (2007) '[Organized cervical cancer screening for underprivileged women]', *Bulletin Du Cancer*, 94(5), pp. 461–7.

Plaisantin, G. (2008) *Evaluation des comportements des médecins généralistes de l'île*

de la Réunion vis-à-vis de la vaccination anti-HPV. Thèse d'exercice. Université de Bordeaux II.

'Plan Cancer 2014-2019' (2014). République Française.

Polman, N. J. *et al.* (2019) 'Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands', *Preventive Medicine*, 125, pp. 5–11. doi: 10.1016/j.ypm.2019.04.025.

Pornet, C. *et al.* (2010a) 'Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: A multilevel analysis in Calvados, France', *Cancer Epidemiology*, 34(3), pp. 309–15. doi: 10.1016/j.canep.2010.03.010.

Pornet, C. *et al.* (2010b) 'Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis', *Journal of Epidemiology and Community Health*, 64(4), pp. 318–24. doi: 10.1136/jech.2008.081117.

Pornet, C. *et al.* (2012) 'Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version', *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(11), pp. 982–9. doi: 10.1136/jech-2011-200311.

Powell, T. C. *et al.* (2018) 'The Impact of Racial, Geographic, and Socioeconomic Risk Factors on the Development of Advanced-Stage Cervical Cancer', *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22(4), pp. 269–73. doi: 10.1097/LGT.0000000000000421.

Racey, C. S. *et al.* (2015) 'Randomized Intervention of Self-Collected Sampling for Human Papillomavirus Testing in Under-Screened Rural Women: Uptake of Screening and Acceptability', *Journal of Women's Health*, 25(5), pp. 489–97. doi: 10.1089/jwh.2015.5348.

Rebolj, M. *et al.* (2019) 'Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study', *BMJ*, p. l240. doi: 10.1136/bmj.l240.

Rees, I. *et al.* (2018) 'Interventions to improve the uptake of cervical cancer screening among lower socioeconomic groups: A systematic review', *Preventive Medicine*, 111, pp. 323–35. doi: 10.1016/j.ypm.2017.11.019.

Rigal, L. *et al.* (2011) 'Do social inequalities in cervical cancer screening persist among patients who use primary care? The Paris Prevention in General Practice survey', *Preventive Medicine*, 53(3), pp. 199–202. doi: 10.1016/j.ypm.2011.06.016.

Robert, C. (2012) *Evaluation des connaissances des lycéennes au sujet de la vaccination anti-papillomavirus. Etude dans deux lycées de la ville d'Arras*. Thèse d'exercice en médecine. Lille 2.

Rodriguez, A. C. *et al.* (2010) 'Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 102(5), pp. 315–24. doi: 10.1093/jnci/djq001.

Ronco, G. *et al.* (2014) 'HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer – Authors' reply', *The Lancet*, 383(9925), p. 1295. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60645-0.

Rondet, C. *et al.* (2014) 'Are Immigrants and Nationals Born to Immigrants at Higher Risk for Delayed or No Lifetime Breast and Cervical Cancer Screening? The Results from a Population-Based Survey in Paris Metropolitan Area in 2010', *PLoS ONE*, 9(1).

doi: 10.1371/journal.pone.0087046.

Ryan, M., Marlow, L. and Waller, J. (2019) 'Socio-demographic correlates of cervical cancer risk factor knowledge among screening non-participants in Great Britain', *Preventive Medicine*, 125, pp. 1–4. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.04.026.

Sackett, D. L. *et al.* (2000) *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2 edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Saint-Ange, A. (2014) *Analyse des freins à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus en Martinique. Enquête auprès des médecins généralistes et des parents*. Thèse d'exercice en médecine. Antilles-Guyane.

Saint-Lary, O. *et al.* (2015) 'General practitioners remuneration methods: what consequences?', *exercer*, 26(119), pp. 52–63.

Sano, H., Goto, R. and Hamashima, C. (2017) 'Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan?', *PloS One*, 12(7), p. e0180819. doi: 10.1371/journal.pone.0180819.

Sant, M. *et al.* (2015) 'Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study', *European Journal of Cancer*, 51(15), pp. 2191–205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022.

Santé Publique France (2019) *Cancer du col de l'utérus, Cancer du col de l'utérus - Dossier thématique*. Available at: /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus (Accessed: 2 September 2019).

Scheller, N. M. *et al.* (2015) 'Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system', *JAMA*, 313(1), pp. 54–61. doi: 10.1001/jama.2014.16946.

Scott, A. and Vick, S. (1999) 'Patients, Doctors and Contracts: An Application of Principal-Agent Theory to the Doctor-Patient Relationship', *Scottish Journal of Political Economy*, 46(2), pp. 111–34. doi: 10.1111/1467-9485.00124.

Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique (2002) *Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002*. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), p. 21 pages.

Service évaluation technologique / Service évaluation économique (2004) *Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ?* Saint-Denis La Plaine: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), p. 68 pages.

Silver, M. I. *et al.* (2015) 'Patient Concerns About Human Papillomavirus Testing and 5-Year Intervals in Routine Cervical Cancer Screening', *Obstetrics and gynecology*, 125(2), pp. 317–29. doi: 10.1097/AOG.0000000000000638.

Spadea, T. *et al.* (2010) 'The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: A review', *Preventive Medicine*, 50(4), pp. 159–64. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.01.007.

Starfield, B. (2012) 'Primary care: an increasingly important contributor to effectiveness, equity, and efficiency of health services. SESPAS report 2012', *Gaceta Sanitaria*, 26, pp. 20–6. doi: 10.1016/j.gaceta.2011.10.009.

Stephens, D. P. and Thomas, T. L. (2014) 'Social Networks Influence Hispanic College

Women's HPV Vaccine Uptake Decision-making Processes', *Women's Reproductive Health (Philadelphia, Pa.)*, 1(2), pp. 120–37. doi: 10.1080/23293691.2014.966034.

Tabuchi, T. *et al.* (2013) 'Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention', *International Journal of Cancer*, 133(4), pp. 972–83. doi: 10.1002/ijc.28095.

Tainio, K. *et al.* (2018) 'Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis', *BMJ*, p. k499. doi: 10.1136/bmj.k499.

Tseng, D. S. *et al.* (2001) 'Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening: A meta-analysis', *Journal of General Internal Medicine*, 16(8), pp. 563–8. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016008567.x.

Vallée, J. and Chauvin, P. (2012) 'Investigating the effects of medical density on health-seeking behaviours using a multiscale approach to residential and activity spaces: Results from a prospective cohort study in the Paris metropolitan area, France', *International Journal of Health Geographics*, 11(1), p. 54. doi: 10.1186/1476-072X-11-54.

Vallet, F. *et al.* (2016) 'Influence of a screening navigation program on social inequalities in health beliefs about colorectal cancer screening', *Journal of Health Psychology*, 21(8), pp. 1700–10. doi: 10.1177/1359105314564018.

Vasseur, M. (2014) *Le matériel diagnostique et thérapeutique du médecin généraliste du Nord-Pas-de-Calais : Quel taux d'équipement ? Quelle fréquence d'utilisation ? Etat des lieux et propositions d'amélioration*. Thèse d'exercice en médecine. Lille 2.

Venturelli, F. *et al.* (2017) 'Association between mothers' screening uptake and daughters' HPV vaccination: a quasi-experimental study on the effect of an active invitation campaign', *BMJ Open*, 7(9), p. e016189. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016189.

Vesco, K. K. *et al.* (2011) *Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/> (Accessed: 30 May 2014).

Viguer, J. *et al.* (2011) 'Organized colorectal cancer screening programmes: how to optimize efficiency among general practitioners', *European Journal of Cancer Prevention*, 20, pp. S26–S32. doi: 10.1097/01.cej.0000391567.49006.af.

Virtanen, A. *et al.* (2015) 'Improving cervical cancer screening attendance in Finland', *International Journal of Cancer*, 136(6), pp. E677–E684. doi: 10.1002/ijc.29176.

Walboomers, J. M. M. *et al.* (1999) 'Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide', *The Journal of Pathology*, 189(1), pp. 12–19. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.

Wardle, J. *et al.* (2015) 'Screening for Prevention and Early Diagnosis of Cancer', *American Psychologist*, 70(2), pp. 119–33.

Weller, D. P. and Campbell, C. (2009) 'Uptake in cancer screening programmes: a priority in cancer control', *British Journal of Cancer*, 101(S2), pp. S55–S59. doi:

10.1038/sj.bjc.6605391.

Willems, B. and Bracke, P. (2018) 'The education gradient in cancer screening participation: a consistent phenomenon across Europe?', *International Journal of Public Health*, 63(1), pp. 93–103. doi: 10.1007/s00038-017-1045-7.

Willems, B. and Bracke, P. (2019) 'Correction to: The education gradient in cancer screening participation: a consistent phenomenon across Europe?', *International Journal of Public Health*, 64(5), pp. 813–18. doi: 10.1007/s00038-018-1141-3.

Woodman, C. B. *et al.* (2001) 'Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study', *The Lancet*, 357(9271), pp. 1831–6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04956-4.

Woodman, C. B. J., Collins, S. I. and Young, L. S. (2007) 'The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues', *Nature Reviews Cancer*, 7(1), pp. 11–22. doi: 10.1038/nrc2050.

Woronoff, A. *et al.* (Juillet 20&3) 'Col de l'utérus', in *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – tumeurs solides*. Available at: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064 (Accessed: 20 May 2016).

ANNEXES

Annexe 1 : Accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) concernant l'étude ISOCOL

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD OUEST III

CHU – niveau 03 – porte 03-508
14033 Caen cedex 9

Tel : 09.64.08.19.44, ou 02.31.47.57.81
Fax : 02.31.06.46.73
E-mail : cppnordouest3@orange.fr

Caen, le 19 septembre 2013

Centre François Baclesse
INSERM « Cancer et prévention »
à l'attention des Dr GUITTET et RAGINEL
Avenue du Général Harris
14076 Caen cedex 5

Réf CPP : A13-D39-VOL18

Madame, Monsieur,

Le comité a été saisi d'une demande d'avis concernant un projet d'étude intitulé « Protocole ISOCOL : Lutte contre des inégalités sociales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du col de l'utérus ».

Siégeant ensemble ce 07 septembre 2013, sous la présidence de Mme Charlotte GOURBO,

Membres du premier collège

- au titre du 1^{er} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Sandrine VIVIER, médecin, membre titulaire,
 - M. Claude BAZIN, médecin, membre suppléant,
- au titre du 2^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- M. Bertrand VIENNOT, médecin généraliste, membre titulaire,
- au titre du 3^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Charlotte GOURBO, pharmacien hospitalier, Présidente du comité, membre titulaire,

Membres du second collège

- au titre 1^{er} de l'article R.1123-4 du CSP
- M. Dominique BEYNIER, personne qualifiée en raison de ses compétences en matière d'éthique, membre titulaire,
- au titre 2^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Nadège ROCHE-JARABET, maître de conférences en psychologie à l'UFER de psychologie de Caen, membre titulaire,
- au titre 3^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Sylvie BALP, conseillère technique à la direction générale adjointe de la solidarité du Conseil Général de Caen, membre titulaire,
- au titre 4^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Fanny ROGUE, chargée d'enseignement à l'UFER de droit de Caen, membre titulaire,
 - M. Mathias COUTURIER, maître de conférences à l'UFER de droit de Caen, Vice-président du comité, membre titulaire,
- au titre 5^{ème} de l'article R.1123-4 du CSP
- Mme Anne MARTIN, représentant d'association agréée de malades ou d'usagers du système de santé (association « Handy Rare & Poly »), membre titulaire,
 - Mme Chantal FITZENBERGER, représentant d'association agréée de malades ou d'usagers du système de santé (association « Le Lien »), membre suppléant,

Considérant le courrier des Docteurs Lydia GUITTET et Thibaut RAGINEL daté du 10 juillet 2013, le comité confirme le caractère non interventionnel de cette étude, tel que défini par l'article L.1121-1 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et l'article R.1121-2 du décret 2006-477 du 26 avril 2006 du CSP, et donne un :

AVIS FAVORABLE A LA REALISATION DE CE PROJET

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.



Mme Charlotte GOURBO,
Présidente

Annexe 2 : Accord du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) concernant l'étude ISOCOL



Liberté - Égalité - Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Direction générale
pour la recherche et l'innovation

Paris, le 3 octobre 2013

Comité consultatif sur le traitement de
l'information en matière de recherche
dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Référence chrono : DGRI CCTIRS MG/CP*2013.668

Recommandé avec AR

Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : 13.534

Téléphone : 01 55 55 87 82

Mil : michèle.guillemot@recherche.gouv.fr

Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « ISOCOL. Comparaison des Inégalités Sociales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « barrés » et **les éléments nouveaux sont surignés**.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Michèle GUILLEMOT
Secrétaire générale du Comité

Madame Lydia GUITTET
U 1086 "Cancers et Préventions" INSERM - UCBN
Pôle recherche CHU de Caen
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris
BP 5026
14076 CAEN Cedex 05

Copie à : Monsieur Guy LAUNOY
INSERM
U 1086 "Cancers et Préventions" INSERM - UCBN
Pôle recherche CHU de Caen
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris - BP 5026
14076 CAEN Cedex 05



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE
ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 13.534

Intitulé de la demande : ISOCOL. Comparaison des Inégalités Sociales entre vaccination HPV et dépistage par frottis dans la prévention du cancer du COL de l'utérus.

Responsable scientifique : Lydia GUITTET

U 1086 "Cancers et Préventions" INSERM - UCBN
Pôle recherche CHU de Caen
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris - BP 5026
14076 CAEN Cedex 05

Demandeur :

Guy LAUNOY

INSERM

U 1086 "Cancers et Préventions" INSERM - UCBN
Pôle recherche CHU de Caen
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris - BP 5026
14076 CAEN Cedex 05

Dossier reçu le : 10.07.13

Dossier examiné le : 26 septembre 2013

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

*Le projet est justifié ; la sécurité des données est bien prise en compte.
Aucune information n'est prévue ; il n'est en effet pas faisable d'informer individuellement les femmes (demande de dérogation...). Par contre, une information collective par voie d'affiche dans les salles d'attente serait envisageable, ou il pourrait être envisagé une information générale sur le projet via des médias, comme les bulletins municipaux, journal régional...*

Fait à Paris, le 3 octobre 2013

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

Annexe 3 : Enregistrement du traitement des données de l'étude ISOCOL auprès du Correspondant Informatique et Liberté de l'Université de Caen



Fiche de description d'un traitement



1- Déclarant et Mise en œuvre

Rédacteur

(indiquez le nom et le prénom de la personne remplissant ce document)

Thibaut Raginel

Date : 25/06/14

Intitulé du traitement

Sondages pour le Projet Remede

Type de déclaration

(s'il s'agit d'une modification ou d'une suppression indiquer le numéro du traitement)

- Création M17E-20140625-01R1
- Modification
- Suppression

Établissement

Université de Caen Basse-Normandie

Service en charge de la mise en œuvre

Laboratoire Cancers et préventions U1086

Composante / Structure

(nom de la composante ou de la structure demandant le traitement)

Laboratoire Cancers et préventions U1086

2- Finalités

(quelle est la finalité ou l'objectif de votre traitement ?)

L'objet de ce traitement est la réalisation de sondages par voie postale et mailing dans le cadre du projet REMEDE. Trois sondages seront réalisés :

- deux par voie postale (les adresses des destinataires seront tirées au sort dans le RPPS).
- le sondage par voie électronique sera réalisé sur la plateforme LimeSurvey de l'université de Caen. Le mail d'invitation à répondre à ce questionnaire sera rédigé et envoyé par les Unions Régionales des Professionnels de Santé d'Alsace et de Midi-Pyrénées.

Les données à caractère personnel seront conservées jusqu'à la fin du sondage.

Population concernée

(indiquez la catégorie ou le nombre de personnes)

Médecins généralistes, gynécologues, radiologues, gastro-entérologue, anapap

3- Données traitées

(cochez toutes les catégories correspondant aux données que vous collectez)

- | | | |
|---|---|--|
| A <input checked="" type="checkbox"/> Identité | H <input type="checkbox"/> Données de localisation | O <input type="checkbox"/> Nationalité |
| B <input type="checkbox"/> Situation familiale | I <input type="checkbox"/> Données de connexion | P <input checked="" type="checkbox"/> Adresse postale |
| C <input type="checkbox"/> Situation militaire | J <input type="checkbox"/> Consommation de biens/service | Q <input type="checkbox"/> N° de matricule |
| D <input type="checkbox"/> Formation | K <input type="checkbox"/> Information d'ordre économique | R <input type="checkbox"/> N° de sécurité sociale |
| E <input type="checkbox"/> Logement | L <input type="checkbox"/> Santé | S <input checked="" type="checkbox"/> Téléphone/Courriel |
| F <input checked="" type="checkbox"/> Vie professionnelle | M <input type="checkbox"/> Habitude de vie | T <input type="checkbox"/> autre |
| G <input type="checkbox"/> Loisirs | N <input type="checkbox"/> Infractions/Condammations | U <input type="checkbox"/> autre |

Destinataires internes à l'Université

(indiquer les services/composantes auxquels sont envoyées les données)

Uniquement le laboratoire Cancers et Préventions

Destinataires tiers (ex. CROUS, ORFS, etc.)

(indiquer les structures externes à l'Université auxquelles sont envoyées les données)

Aucun

Transfert hors Union Européenne

Non Oui Pays : _____

Durée de conservation

(si des catégories de données ont des durées de conservations différentes, merci d'indiquer la durée de conservation de chaque catégorie)

Jusqu'à fin de l'enquête. Au plus tard jusqu'en juillet 2015.

Support de collecte

(indiquer comment sont collectées les informations et joindre les documents relatifs à la collecte)

- Carte de visite
- Formulaire (papier ou en ligne)
- Téléphone
- Extraction d'application
- Autre _____

4- Technique / Compléments

Logiciels utilisés

(indiquer les logiciels utilisés pour la collecte et les traitements associés)

Limesurvey
R
SAS

Localisation des données

(où se trouvent les données dans le système d'information)

- Serveur prestataire (joindre le contrat)
- Disque local
- Serveur géré par la DSI
- Serveur de composante
- Autre

Documents joints

(lister ici les documents joints en annexe)

Questionnaires envoyés

Informations complémentaires

(ajouter si besoin des informations complémentaires)

Sur les questionnaires par voie postale, un numéro d'ordre sera indiqué sur l'enveloppe de retour afin de garantir l'anonymat mais de filtrer les relances.

Le questionnaire limesurvey sera paramétré de sorte que le répondant puisse modifier ses réponses (un pseudo sera demandé au répondant). Cette information ne fera pas partie des données extraites pour l'analyse.

5- Recommandations

Recommandations du CIL

Ajouter sur les questionnaires les mentions légales :

Ce questionnaire fait l'objet d'un traitement automatisé de données à caractère personnel. Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès, rectification, suppression des données vous concernant, droit que vous pouvez exercer en contactant <INDIQUER L'ADRESSE ET LE TEL DU LABO> ou, en cas de difficultés, en saisissant le correspondant informatique et libertés de l'établissement (CIL) par courriel à l'adresse cil@unicaen.fr

6- Visas

<i>Le responsable du service ou le directeur de la composante</i>	<i>Le Correspondant Informatique et Libertés</i>	<i>Le responsable des traitements</i>
---	--	---------------------------------------

Partie réservée au CIL

Type de déclaration : Normale

Sensibilité du traitement : non

Sensibilité des données :

Diffusion

Annexe 4 : Questionnaire de l'étude REMEDE



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Projet REMEDE

Questionnaire à destination des

Le XX XXXXXXXXX 2014

Madame, Mademoiselle, Monsieur,
Docteur,

Nous vous proposons, de participer au projet de recherche REMEDE. Le projet REMEDE a pour objectif d'évaluer l'acceptabilité de différents scénarios visant à réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus.

Pour ce faire, nous vous proposons de répondre à ce questionnaire en ligne concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis du col utérin qui devrait vous prendre environ 15 à 20 minutes.

Ce questionnaire vous invitera 11 fois à exprimer votre préférence pour un scénario parmi les 2 scénarios proposés au sein desquels varient des items ayant trait à :

- la population de femmes ciblées par le scénario,
- les acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même),
- la (les) technique(s) de dépistage,
- l'incitation des femmes à réaliser le dépistage,
- l'incitation des médecins généralistes à faire réaliser le dépistage.

La méthodologie des choix pourra vous paraître inhabituelle mais il s'agit d'une méthode bien éprouvée et validée scientifiquement que nous vous proposons ici.

Nous vous remercions par avance de votre participation et nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Bien respectueusement,
Docteur Thibaut RAGINEL.

Ce questionnaire fait l'objet d'un traitement automatisé de données à caractère personnel. Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès, rectification, suppression des données vous concernant, droit que vous pouvez exercer en contactant le 02 31 45 86 00 ou, en cas de difficultés, en saisissant le correspondant informatique et libertés de l'établissement (CIL) par courriel à l'adresse cil@unicaen.fr

PREFERENCES CONCERNANT LES SCENARIOS ENVISAGES

En imaginant la mise en place de mesures pour diminuer les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin et sans remettre en cause les recommandations sur le rythme de dépistage par frottis : pour chacune des paires de scénarios des pages suivantes, indiquez le scénario que vous préférez pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus. Il est important que vous répondiez pour chaque paire de scénarios proposée.

Dans les scénarios proposés, la population de femmes ciblées par chaque scénario implique un ciblage de l'ensemble du scénario (tous les autres items donc). Le terme de frottis désigne le frottis du col utérin exclusivement ; l'expression « autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène » désigne un prélèvement vaginal à la recherche de papillomavirus oncogène réalisable par la femme elle-même ; le terme de dépistage peut désigner l'une ou l'autre de ces deux mesures de dépistage.

Par exemple pour le scénario fictif suivant, la lecture du scénario est la suivante :

	SCENARIO X
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail
Incitation auprès des médecins généralistes	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin

Sans changer les autres aspects du dépistage actuel, le scénario concerne les femmes de plus de 50 ans. Dans le cadre du scénario, elles pourraient faire réaliser leur frottis par les acteurs actuels et les infirmiers diplômés d'état qui leur proposeraient un autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène. Afin d'inciter les femmes de plus de 50 ans à réaliser le dépistage, la médecine du travail leur remettrait une ordonnance de dépistage (dans le scénario une ordonnance pour un autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène). Afin d'inciter les médecins généralistes à réaliser le dépistage auprès des femmes de plus de 50 ans, le tarif de l'acte de frottis cervico-utérin serait augmenté quand réalisé par les médecin généralistes chez ces femmes.

CHOIX 1	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail
Incitation auprès des médecins généralistes	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin	Rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

(Cochez la case correspondante à votre choix)

A

B

CHOIX 2	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes des zones présentant un faible taux de dépistage	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage	Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant
Incitation auprès des médecins généralistes	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin	Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

(Cochez la case correspondante à votre choix)

A

B

CHOIX 3	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes non dépistées	Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage	Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant
Incitation auprès des médecins généralistes	Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus	Augmentation de la rémunération sur objectifs de santé publique du dépistage du cancer du col de l'utérus

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

(Cochez la case correspondante à votre choix)

A

B

CHOIX 4	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes non dépistées	Femmes des zones défavorisées
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies	Acteurs actuels ¹
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant	Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant
Incitation auprès des médecins généralistes	Augmentation de la rémunération sur objectifs de santé publique du dépistage du cancer du col de l'utérus	Rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

CHOIX 5	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage	Incitations actuelles au dépistage
Incitation auprès des médecins généralistes	Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin	Augmentation de la rémunération sur objectifs de santé publique du dépistage du cancer du col de l'utérus

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

CHOIX 6	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes des zones présentant un faible taux de dépistage	Femmes des zones défavorisées
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Incitations actuelles au dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire ²
Incitation auprès des médecins généralistes	Rémunération forfaitaire de plages de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus	Pas de changement des rémunérations ou des aides logistiques

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

2 Médecine universitaire : Service Universitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé (SUMPPS)

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

CHOIX 7	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes non dépistées	Femmes de plus de 50 ans
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Frottis cervico-utérin
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire ²	Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant
Incitation auprès des médecins généralistes	Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin	Pas de changement des rémunérations ou des aides logistiques

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

2 Médecine universitaire : Service Universitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé (SUMPPS)

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

CHOIX 8	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Toutes les femmes	Femmes des zones défavorisées
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine universitaire ²	Invitation par courrier centralisé associant le médecin traitant
Incitation auprès des médecins généralistes	Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus	Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

2 Médecine universitaire : Service Universitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé (SUMPPS)

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

(Cochez la case correspondante à votre choix)

A

B

CHOIX 9	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Toutes les femmes	Femmes non dépistées
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies	Acteurs actuels ¹
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Envoi par courrier d'une ordonnance pour un dépistage	Incitations actuelles au dépistage
Incitation auprès des médecins généralistes	Pas de changement des rémunérations ou des aides logistiques	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?

(Cochez la case correspondante à votre choix)

A

B

CHOIX 10	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Toutes les femmes	Femmes des zones défavorisées
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état	Acteurs actuels ¹ + infirmiers diplômés d'état + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène	Frottis cervico-utérin
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Invitation par courrier centralisé sans associer le médecin traitant	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail
Incitation auprès des médecins généralistes	Communication de la liste des femmes non dépistées à leur médecin	Augmentation du tarif de l'acte de frottis cervico-utérin

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

CHOIX 11	SCENARIO A	SCENARIO B
Population de femmes ciblées par le scénario	Femmes des zones présentant un faible taux de dépistage	Femmes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – Complémentaire
Acteurs du dépistage (de l'acte en lui-même)	Acteurs actuels ¹	Acteurs actuels ¹ + radiologues lors des mammographies
Technique(s) de dépistage du cancer du col	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix	Frottis cervico-utérin ou autoprélèvement de recherche de papillomavirus oncogène au choix
Incitation des femmes à réaliser le dépistage	Remise d'une ordonnance de dépistage par la médecine du travail	Incitations actuelles au dépistage
Incitation auprès des médecins généralistes	Pas de changement des rémunérations ou des aides logistiques	Rémunération de consultations dédiées au dépistage du cancer du col de l'utérus

1 Acteurs actuels : gynécologues, gynécologue-obstétriciens, laboratoire d'anatomocytopathologie ou de biologie médicale, médecins généralistes, sages-femmes

Quel scénario préféreriez-vous pour réduire les différences de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus ?
(Cochez la case correspondante à votre choix) A B

QUELQUES QUESTIONS POUR FINIR

Selon vous, concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus, complétez le tableau suivant :
(merci d'apporter une réponse par ligne à **chacune des 2 questions le cas échéant**)

	<u>pensez-vous qu'il y ait des différences de participation des femmes selon :</u>		<u>Si oui, pensez-vous qu'il faille envisager des interventions pour réduire ces différences de participation selon :</u>	
	Oui	Non	Oui	Non
l'âge de la femme				
la situation géographique / du lieu de vie de la femme				
la situation socio-économique du foyer de la femme				
la perception individuelle de la femme de l'utilité de ce dépistage				
la perception individuelle du médecin de l'utilité de ce dépistage				

Si on vous permettait de bloquer des plages de consultations de prévention indemnisées forfaitairement :

- Auriez-vous le temps pour ce type de consultation ?
 Oui Non
- Le feriez-vous ?
 Oui Non
- Si oui, à partir de quel forfait horaire : (une seule réponse possible)
 - 50 € / heure
 - 100 € / heure
 - 150 € / heure
 - 200 € / heure

DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET DE PRATIQUES MEDECINS GENERALISTES

Sexe : Homme Femme

Age : ans

Numéro du département d'exercice :

Mode d'exercice : (une seule réponse possible)

- exercice libéral exercice mixte

Secteur conventionnel d'exercice libéral : (une seule réponse possible)

- conventionné secteur 1
 conventionné secteur 2
 non conventionné

Type géographique d'exercice principal : (une seule réponse possible)

- exercice rural
 exercice semi-rural
 exercice urbain

Installé : (une seule réponse possible) Oui Non

Si oui, nombre d'années depuis l'installation : ans

Concernant votre activité, nombre de patients vus en moyenne par jour : (une seule réponse possible)

- 15 patients ou moins
 16 à 25 patients
 plus de 25 patients

Concernant vos habitudes en matière de dépistage du cancer du col utérin : (une seule réponse possible)

- Vous faites le suivi gynécologique des patientes vous le demandant et vous réalisez les frottis cervico-utérins vous-même
 Vous faites le suivi gynécologique des patientes vous le demandant mais vous prescrivez les frottis cervico-utérins pour réalisation au laboratoire
 La plupart des patientes sont suivies par un gynécologue mais vous ne seriez pas opposé(e) à faire ce suivi
 Vous ne faites aucun suivi gynécologique et vous adressez systématiquement les femmes au gynécologue

Si vous pratiquez les FCU vous-même, vous pratiquez des frottis : (une seule réponse possible)

- « Conventionnels » sur lame
 En phase liquide

« Conventionnels » sur lame ou en phase liquide selon les prélèvements

DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET DE PRATIQUES GYNECOLOGUES

Sexe : Homme Femme

Age : ans

Numéro du département d'exercice :

Mode d'exercice : (une seule réponse possible)

exercice libéral exercice mixte

Secteur conventionnel d'exercice libéral : (une seule réponse possible)

conventionné secteur 1

conventionné secteur 2

non conventionné

Type géographique d'exercice principal : (une seule réponse possible)

exercice rural

exercice semi-rural

exercice urbain

Installé : (une seule réponse possible)

Oui

Non

Si oui, nombre d'années depuis l'installation :

..... ans

Concernant votre activité, nombre de patients vus en moyenne par jour : (une seule réponse possible)

15 patients ou moins

16 à 25 patients

plus de 25 patients

Prescrivez-vous régulièrement le dépistage du cancer du col utérin ? (une seule réponse possible)

Oui et vous pratiquez les frottis cervico-utérins vous-même

Oui et vous prescrivez les frottis cervico-utérins pour réalisation au laboratoire

Non, les femmes font réaliser leurs frottis par leur médecin généraliste ou un autre gynécologue

Si vous pratiquez les FCU vous-même vous pratiquez des frottis : (une seule réponse possible)

« Conventionnels » sur lame

En phase liquide

« Conventionnels » sur lame ou en phase liquide selon les prélèvements

Publications de travaux dirigés en liens avec la thèse

EVE S, PHAM AD, BLAIZOT X, TURCK M, RAGINEL T. [Human papillomaviruses vaccination: Parental awareness and acceptance of the vaccine for children in Lower Normandy schools and informative campaign during the 2015-2016 school year]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2017 Aug;65(4):255-263. doi: 10.1016/j.respe.2017.01.119. Epub 2017 Apr 12



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique

Epidemiology and Public Health

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 65 (2017) 255–263

Article original

Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales et connaissances de parents d'élèves bas-normands avant intervention au cours de l'année scolaire 2015–2016

Human papillomaviruses vaccination: Parental awareness and acceptance of the vaccine for children in Lower Normandy schools and informative campaign during the 2015–2016 school year

S. Eve^{a,*}, A.-D. Pham^b, X. Blaizot^c, M. Turck^d, T. Raginel^{a,e}

^a Département de médecine générale, Normandie université, faculté de médecine, 2, rue des Rochambelles, 14032 Caen cedex 5, France

^b Department of Biostatistics and Clinical Research, CHU de Caen, 14000 Caen, France

^c Réseau OncoBasseNormandie, 3, place de l'Europe, 14200 Hérouville-Saint-Clair, France

^d Département de gynécologie-obstétrique, CHU de Caen, 14000 Caen, France

^e U1086 Inserm-UCBN « Cancers & Préventions », Normandie université, 14000 Caen, France

Reçu le 15 avril 2016 ; accepté le 18 janvier 2017

Disponible sur Internet le 12 avril 2017

Abstract

Background. – The vaccine against human papillomavirus (HPV) can be administered starting at the age of 9 years. Parents thus play a major role in the choice of vaccination. The objective of this study was to investigate parental awareness about anti-HPV vaccination in Lower Normandy and to measure their vaccinal intentions before an informative campaign.

Methods. – The study population included parents of children aged 10–11 years enrolled in school (2015–2016) in Lower Normandy, France. The initial study was observational and descriptive. With the agreement of the academic directors, 16 middle schools were selected. A questionnaire was delivered to the school children and collected in September 2015 by the school nurses.

Results. – Within the selected middle schools, 1427 questionnaires were delivered. School nurses collected 1168 questionnaires (81.9%) among which 1155 could be analyzed because they contained answers (80.9%). Out of 575 girls aged 10–11 years, 523 (91.0%) were not vaccinated against HPV. Among parents of non-vaccinated schoolgirls who answered, 48.4% did not know if they intended to have their children vaccinated (251 of 519 questionnaires). There was a significant association between the socio-professional status of the parents who answered and their intention to vaccinate their daughters against HPV ($P = 0.03$). Parents were significantly more likely to immunize their children when they previously knew about the vaccine ($P < 0.001$) and when they had good knowledge about the vaccine ($P < 0.05$). Parents who previously had their daughters vaccinated were also significantly more likely to have their sons vaccinated against HPV ($P < 0.001$).

Conclusion. – The significant association between knowledge about the vaccine and intentions to have their children vaccinated allows us to predict the effectiveness of information campaigns on vaccination rates.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Vaccine; Human papillomavirus; Parents; Knowledge

Résumé

Position du problème. – L'administration du vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) est autorisée à partir de l'âge de 9 ans. Le rôle des parents dans le choix de cette vaccination est donc central. L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances des parents de filles et de garçons bas-normands concernant la vaccination contre les HPV et de mesurer leurs intentions de vaccination avant une campagne d'information.

Méthodes. – La population étudiée était les parents d'élèves bas-normands en classe de sixième, âgés de 10 à 12 ans, au cours de l'année scolaire 2015–2016. L'étude initiale était observationnelle descriptive. Seize collèges ont été sélectionnés avec l'accord des directeurs

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : segolene.eve@hotmail.fr (S. Eve).

académiques. Le questionnaire a été distribué aux élèves de sixième et recueilli en septembre 2015 par les infirmières scolaires.

Résultats. – Au sein des collèves sélectionnés, 1427 questionnaires ont été distribués et 1168 recueillis (81,2 %) dont 1155 questionnaires analysables car non vierges (80,9 %). Sur 575 filles en classe de sixième, 523 collégiennes (91,0 %) n'étaient pas vaccinées contre les HPV et le parent ayant répondu ne savait pas s'il avait l'intention de la faire vacciner dans 48,4 % des cas (251 questionnaires sur 519). Un lien significatif a été retrouvé entre la catégorie socioprofessionnelle du parent ayant répondu et ses intentions de vaccination contre les HPV ($p = 0,03$). Les parents connaissant auparavant l'existence du vaccin exprimaient significativement plus d'intentions de vaccination ($p < 0,001$). Il en était de même pour les parents ayant de meilleures connaissances générales sur cette vaccination ($p < 0,05$). Si la vaccination était recommandée pour les garçons, les parents ayant déjà fait vacciner leur fille seraient également significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV ($p < 0,001$).

Conclusion. – Le lien significatif retrouvé entre la connaissance du vaccin et les intentions de vaccination laisse présager l'efficacité de campagnes d'information sur le taux de vaccination après information.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vaccin ; Papillomavirus humains ; Parents ; Connaissances

1. Introduction

La couverture vaccinale contre les papillomavirus humains (HPV) est de 17,0 % de la population cible en France en 2014 [1]. Depuis 2013, en France, la population ciblée par la vaccination contre les HPV correspond aux jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Elle n'est actuellement pas recommandée en France chez les garçons, sauf depuis mai 2016, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [2]. Le plan cancer 2014–2019 prévoit des objectifs de couverture vaccinale de 60,0 % d'ici 2019 [3]. La Grande Bretagne ou l'Australie ont atteint des objectifs de couverture vaccinale supérieurs à 80,0 % de la population cible avec une vaccination en milieu scolaire [4,5].

Après la polémique sur la vaccination contre l'hépatite B en 1998, avec la suspension de la campagne de vaccination contre l'hépatite B par les médecins scolaires, organiser une campagne de vaccination contre les HPV en milieu scolaire en France ne semblait pas d'actualité [6]. Cependant, le Haut Conseil de la santé publique a soulevé la question d'une vaccination en milieu scolaire en vue d'améliorer la couverture vaccinale [7].

Les principaux freins à la vaccination contre les HPV restent, en 2015, pour les parents comme pour les médecins généralistes : d'éventuels effets secondaires à long terme mal connus (40,6 % des médecins interrogés au cours de l'étude de P. Bouvret et al.) et le doute sur le bénéfice clinique (36,5 % des médecins) [8,9]. Par ailleurs, une enquête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), s'intéressant aux pratiques de la vaccination contre les HPV révélait que 26,0 % des médecins considéraient que la présence d'un parent compliquait la consultation [10]. Dans une étude menée en Picardie en 2009–2010 sur les déterminants socioéconomiques à la vaccination contre les HPV, il existait une corrélation négative entre le taux de couverture vaccinale et le taux d'immigrés et de familles monoparentales [11]. Cependant, aucune étude à ce jour ne retrouve un risque d'effet indésirable plus important avec le vaccin contre les HPV qu'avec d'autres vaccins [12]. En France, une cohorte de 2 256 776 jeunes filles affiliées au régime général de l'Assurance maladie, âgées de 13 à 16 ans, ont été suivies

de 2008 à 2013 concernant le risque de maladie auto-immune (MAI) après vaccination contre les HPV. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAI chez celles ayant été remboursées d'au moins une dose de vaccin HPV comparativement aux non-vaccinées [13].

Les vaccins contre les HPV ont l'autorisation de mise sur le marché à partir de l'âge de 9 ans. En 2013, la France a modifié le calendrier vaccinal avec un abaissement de l'âge de la vaccination chez les jeunes filles à 11 ans (auparavant fixé à 14 ans) [14]. Les parents ont donc un rôle majeur dans le choix de la réalisation de cette vaccination chez ces mineures âgées de moins de 15 ans.

Ainsi en décembre 2014, en Espagne, une étude sur l'utilisation des réseaux sociaux dans l'influence de la prise de décision concernant la vaccination contre les HPV confirmait que ce sont les discussions des jeunes filles avec leur mère qui influenceraient leurs croyances [15].

Une intervention auprès de collégiens bas-normands et de leur famille pourrait donc améliorer l'adhésion à la vaccination contre les HPV en vue d'augmenter le taux de couverture vaccinale.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances concernant la vaccination contre les HPV des parents de filles et de garçons bas-normands, en classe de sixième et de mesurer leurs intentions vaccinales avant une campagne d'information spécifique à cette vaccination.

Cette étude était la première étape d'une évaluation d'une intervention en milieu scolaire.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population

La population étudiée correspondait aux parents de filles et de garçons, bas-normands, en classe de sixième au cours de l'année scolaire 2015–2016. L'étude était observationnelle descriptive. Le nombre de sujets ciblés par l'étude se situait entre 1000 et 2000 parents de collégiens au sein de 16 collèges publics sélectionnés avec les infirmières départementales, après accord des directeurs académiques concernés. Les critères de

sélection étaient la taille des établissements, leur localisation géographique, urbaine ou rurale, et leur milieu socioéconomique, par le biais de l'indice Profession et catégories socioéconomiques (PCS). Sur les 16 établissements, cinq se situaient dans le Calvados, cinq dans la Manche et six dans l'Orne.

2.2. Plan de recherche et recueil des données

Comme repris dans la Fig. 1, le projet a été initié en janvier 2015 en vue de la mise en place d'une sensibilisation à la vaccination contre les HPV auprès d'élèves en classe de sixième

et de leurs parents. Après recueil des différentes autorisations et prise de contact avec les infirmières départementales, des réunions d'informations auprès des infirmières scolaires ont été organisées au sein de chaque département en mai et juin 2015.

Le projet comprenait trois étapes. La première étape présentée dans cet article reposait sur la distribution d'un premier questionnaire en septembre 2015 pour évaluer les connaissances et les intentions vaccinales des parents d'élèves. Une distribution d'une brochure d'information aux élèves, à l'attention de leurs parents, avec information orale de l'enfant était ensuite programmée [16]. Enfin, la dernière étape de distribution d'un deuxième questionnaire d'évaluation de

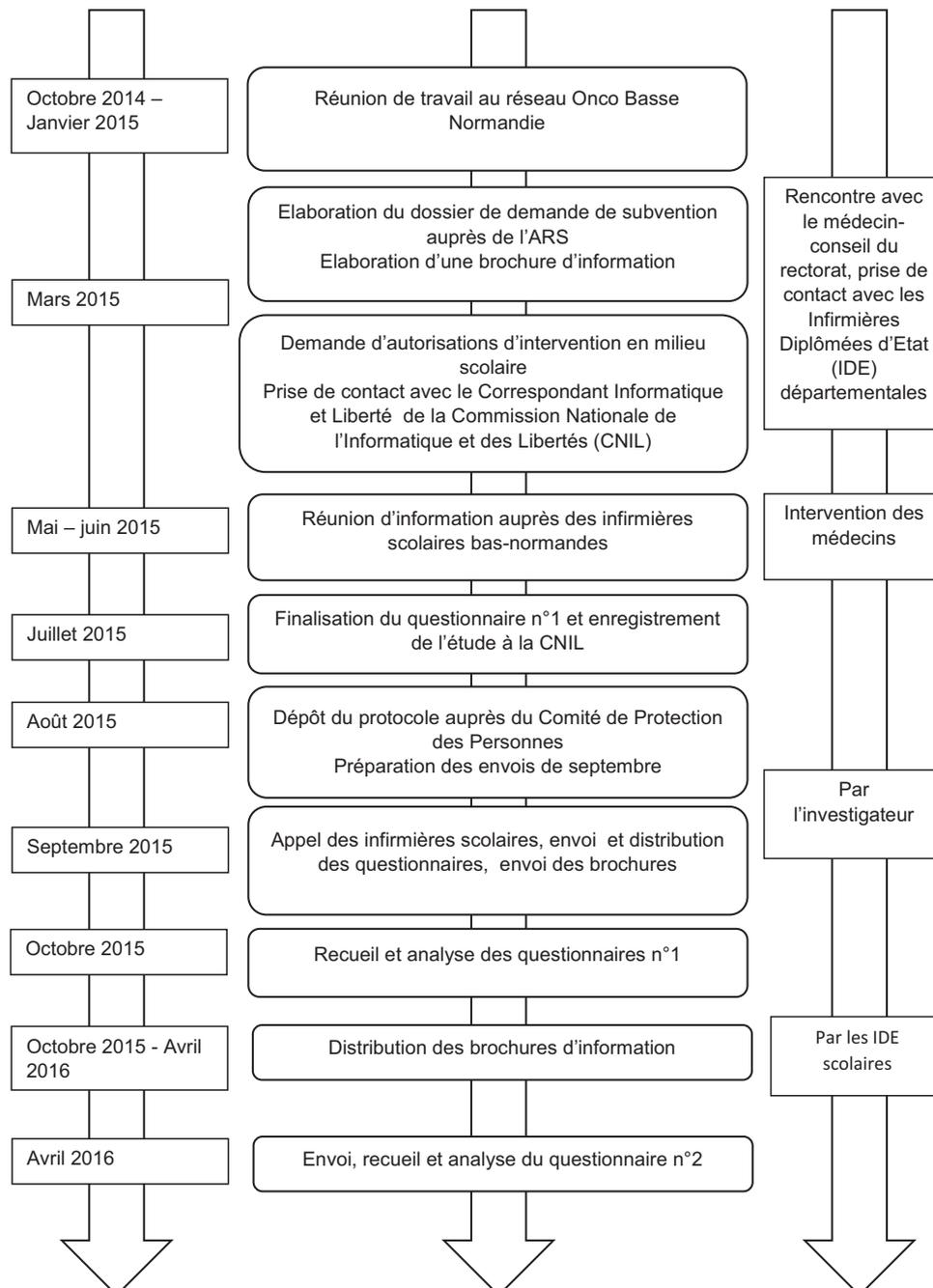


Fig. 1. Organigramme présentant le projet de sensibilisation à la vaccination contre les HPV.

l'impact de l'information réalisée fera l'objet d'une analyse future après recueil des données en avril 2016.

Les médecins généralistes bas-normands ont été informés du projet par le biais d'une lettre d'information publiée sur le site du Conseil régional de l'Ordre des médecins en septembre 2015 et dont une copie leur a été également envoyée à tous par voie postale (disponible sur http://www.conseils-ordre-medecins-basse-normandie.fr/gallery_files/anonymise_pour_reviewers)

Les questionnaires sur l'évaluation initiale des connaissances et des intentions vaccinales des parents d'élèves ont été distribués au cours de la première semaine de septembre 2015. La distribution a été faite en majorité par les infirmières scolaires et dans deux établissements par les professeurs principaux ou les professeurs de sciences de la vie et de la terre (SVT).

2.3. Analyses statistiques

Les réponses aux questionnaires sous forme papier ont été saisies à l'aide du logiciel EpiInfo 7[®], pour être analysées au sein du logiciel SPSS[®] version 22. Le critère de jugement principal était la mesure des intentions vaccinales avant la campagne d'information concernant la vaccination contre les HPV. Pour les variables qualitatives, les tests réalisés ont été des tests du Chi² lorsque les conditions de validité étaient remplies et des tests exacts de Fisher dans le cas contraire.

2.4. Aspects réglementaires

Les questionnaires étaient rendus anonymes grâce à des numéros d'anonymat distribués aléatoirement aux collégiens.

L'étude a fait l'objet d'une déclaration auprès du « Correspondant Informatique et Libertés » de l'université de Caen sous le numéro M17-20150623-01R1.

Le projet de recherche a été soumis au Comité de protection des personnes Nord-Ouest III qui a confirmé « le caractère non interventionnel de cette étude, tel que défini par l'article L. 1121-1 de la loi 2004-477 du 26 avril 2006 du CSP ».

Le projet a été soutenu par le médecin-conseiller du recteur de l'académie de Caen. Le projet a obtenu l'accord des directeurs académiques des trois départements, l'accord des infirmières départementales et celui des directeurs d'établissements concernés.

3. Résultats

Au sein des 16 collèges bas-normands sélectionnés, 1427 questionnaires ont été distribués et le taux de réponses a été de 80,9 % (1155 questionnaires). À noter que 13 questionnaires retournés vierges ont été également recueillis (au total 1168 questionnaires ont été recueillis).

Le **Tableau 1** regroupe l'ensemble des caractéristiques de la population. Les collèges sélectionnés étaient comparables d'un point de vue socioéconomique (indice PCS) et géographique (milieu rural/urbain/mixte). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de réponses dans les trois départements et entre les différents établissements.

Concernant les intentions vaccinales avant information (**Tableau 2**), 91,0 % des 575 collégiennes n'étaient pas vaccinées contre les HPV et leur parent ne savait pas s'il avait l'intention de la faire vacciner dans 48,4 % des cas.

Tableau 1
Caractéristiques détaillées des collèges bas-normands sélectionnés.

Villes	PCS (en % de PCS défavorisée) ^a	Milieu géographique	Effectifs année 2015–2016	Questionnaires distribués	Questionnaires recueillis	Questionnaires analysables (non vierges) <i>n</i> (%)
<i>Manche</i>			448	448	383	377 (84,1 %)
Lessay	55,4	Rural	79	79	57	57 (72,1 %)
Périers	61,0	Rural/REP	73	73	60	55 (75,3 %)
Coutances	42,1	Urbain	88	88	80	79 (89,7 %)
Torigni-sur-Vire	50,1	Rural	112	112	96	96 (85,7 %)
Bréhal	43,6	Urbain	96	96	90	90 (93,7 %)
<i>Orne</i>			510	510	367	361 (70,8 %)
Vimoutiers	62,0	Rural	46	46	42	42 (91,3 %)
Alençon collège M.	86,3	Urbain	69	69	18	12 (17,3 %)
La ferté Macé	46,9	Mixte	95	95	75	75 (78,9 %)
L'Aigle	67,3	Mixte	111	111	63	63 (56,7 %)
Putanges	38,5	Rural	42	42	36	36 (85,7 %)
Alençon collège R.	40,3	Urbain	147	147	133	133 (90,5 %)
<i>Calvados</i>			469	469	418	417 (88,9 %)
Caen collège H.	27,3	Urbain	150	150	139	139 (92,7 %)
Isigny-sur-mer	65,1	Rural/REP	51	51	44	44 (86,3 %)
Pont-l'Évêque	26,7	Rural	142	142	114	114 (80,3 %)
Caen collège P.	55,4	Urbain	63	63	54	54 (85,7 %)
Vire	43,0	Mixte	74	74	67	66 (89,2 %)
TOTAL			1427	1427	1168	1155 (80,9 %)

PCS : professions et catégories socioéconomiques ; REP : réseau d'établissement prioritaire.

^a Effectifs déclarés en septembre 2015 par les infirmières départementales.

Tableau 2
Intentions vaccinales avant information.

	<i>n</i> valide	<i>n</i>	(%)
<i>Votre enfant actuellement en 6^e est</i>			
Une fille	1147	576	(50,2 %)
Un garçon		571	(49,8 %)
<i>Votre fille est-elle vaccinée contre HPV ?</i>			
Oui	575	15	(2,6 %)
Non		523	(91,0 %)
Ne sait pas		37	(6,4 %)
<i>Si non vaccinée, avez-vous l'intention de la faire vacciner ?</i>			
Oui	519	117	(22,5 %)
Non		151	(29,1 %)
Ne sait pas		251	(48,4 %)

n analysables : *n* questionnaires analysables pour la question donnée.

Le **Tableau 3** présente les intentions vaccinales contre les HPV selon les caractéristiques du parent ayant répondu au questionnaire. On retrouvait une différence significative du nombre d'intentions vaccinales en fonction des catégories socioprofessionnelles ($p = 0,026$) avec une majorité d'indécis chez les « Employés ». Par ailleurs, le département ou le milieu géographique de provenance (rural, urbain ou mixte) ne semblait pas influencer les intentions vaccinales (p toujours supérieur à 0,05).

On ne retrouvait également pas de lien significatif entre le genre du parent ayant répondu et l'intention de vacciner ou non sa fille.

Il existait un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales ($p < 0,001$).

Il existait un lien significatif ($p < 0,04$) entre les connaissances détaillées des parents sur la vaccination contre les HPV et les intentions vaccinales (**Tableau 4**). Pour les parents ayant affirmé ne pas avoir l'intention de faire vacciner leur fille, il leur était demandé la raison de cette absence d'intention de vaccination par une question spécifique. Les principaux freins à la vaccination contre les HPV relevés étaient la peur des effets secondaires chez 93 parents ayant répondu sur 151 (61,6 %) et le manque d'information chez 58 des parents ayant répondu sur 151 (38,4 %).

Enfin les analyses retrouvaient un lien significatif entre le fait d'avoir fait vacciner sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons. En effet, si la vaccination était recommandée pour les garçons, les parents ayant déjà fait vacciner leur fille seraient également significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV ($p < 0,001$) (**Tableau 5**).

4. Discussion

Parmi les 575 collégiennes en classe de sixième, 91,0 % n'étaient pas vaccinées contre les HPV en septembre 2015 et le parent ayant répondu ne savait pas s'il avait l'intention de la faire vacciner dans 48,4 % des cas. Il existait un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin et l'intention

de vaccination ($p < 0,001$), prédisant une efficacité de la campagne d'information prévue sur le taux de vaccination futur.

L'intention de vaccination semblait donc liée aux connaissances précises sur le vaccin (but, conséquences, calendrier vaccinal, risques d'effets indésirables). Une meilleure connaissance du vaccin serait donc en faveur d'une plus grande adhésion à sa réalisation.

Notre étude a tenté de limiter tout biais de recrutement par un sondage varié des parents d'élèves issus des trois départements bas-normands, de milieu socioéconomique et géographique différents et équivalents entre les départements. Les établissements privés n'ont cependant pas pu être sélectionnés et le point de vue des parents d'élèves scolarisés au sein d'établissement privés n'est pas connu. Une comparaison de réponse de parents d'élèves issus d'établissements publics et privés pourrait être judicieuse pour confirmer ou infirmer nos analyses.

Compte tenu de l'association aux infirmières départementales et aux directeurs académiques dans le choix des collèges, il n'était pas possible d'envisager institutionnellement un tirage au sort des établissements voire des élèves au sein des établissements.

Concernant un éventuel biais de volontariat, il n'y a qu'au sein d'un collège d'Alençon où seuls 18 questionnaires ont été récupérés sur 69 distribués que ce biais pourrait être soulevé. Ce faible taux de réponse des parents d'élèves du collège concerné peut s'expliquer par une population majoritairement d'origine turque. Un changement de collège n'a pas été possible en amont car cette spécificité n'a été connue que trop tardivement et la traduction du questionnaire en turc n'était pas envisageable dans le cadre de notre étude.

Le biais de « non-réponse » n'a pas été significatif puisque seuls 13 questionnaires (1,1 %) ont été retournés vierges. D'après les informations de recueil collectées, parmi ces 13 questionnaires un nombre indéterminé semble avoir été rendu par l'élève sans avoir été présenté aux parents.

Les biais d'analyse potentiels ont tous été évités en excluant des différentes analyses statistiques les réponses incohérentes aux questions. Parmi ces incohérences, des parents de garçons avaient répondu à des questions réservées aux parents de jeunes filles. Les réponses venant de parents de garçons sur les freins à la vaccination n'ont ainsi pas pu être prises en compte dans l'analyse.

La présentation de l'étude a été réalisée auprès des élèves en classe de sixième par leur infirmier/infirmière scolaire dans la plupart des établissements. Malgré l'individualité des présentations, les taux de réponses similaires entre les établissements sont en faveur d'une présentation similaire au sein de chaque établissement.

Par ailleurs, les réunions d'informations auprès des infirmier(e)s scolaires eurent lieu à trois reprises, présentées avec le même support mais par des personnes différentes. Des réticences à la vaccination ont pu être observées au cours de ces réunions pouvant justifier, comme l'a analysé White et al., une formation spécifique des infirmier(e)s à la vaccination contre les HPV [17]. L'utilisation des collèges comme lieu de vaccination semble

Tableau 3
Intentions vaccinales selon les caractéristiques des parents de filles répondeurs.

	« Si votre fille est non vaccinée, avez-vous l'intention de la faire vacciner ? »								p	
	Oui		Non		Ne sait pas					
	n valide	n (%)	n valide	n (%)	n analysables	n (%)				
<i>Région</i>										
Calvados	117	44/177 (24,9 %)	151	48/177 (27,1 %)	251	85/177 (48,0 %)	0,826			
Manche		38/176 (21,6 %)		50/176 (28,4 %)		88/176 (50,0 %)				
Orne		35/166 (21,1 %)		53/166 (31,9 %)		78/166 (47,0 %)				
<i>Milieu</i>										
Rural	117	47/208 (22,6 %)	151	54/208 (26,0 %)	251	107/208 (51,4 %)	0,386			
Mixte		21/88 (23,9 %)		22/88 (25,0 %)		45/88 (51,1 %)				
Urbain		49/223 (22,0 %)		75/223 (33,6 %)		99/223 (44,4 %)				
<i>Parent</i>										
Père	117	7/39 (17,9 %)	151	12/39 (30,8 %)	251	20/39 (51,3 %)	0,951			
Mère		102/433 (23,6 %)		125/433 (28,9 %)		206/433 (47,6 %)				
Père + mère		6/37 (16,2 %)		11/37 (29,7 %)		20/37 (54,1 %)				
Autre parent		2/10 (20,0 %)		3/10 (30,0 %)		5/10 (50,0 %)				
<i>« Quelle est votre CSP ? »</i>										
Agriculteurs	117	2/10 (20,0 %)	150	2/10 (20,0 %)	251	6/10 (60,0 %)	0,026			
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise		8/24 (33,3 %)		9/24 (37,5 %)		7/24 (29,2 %)				
Cadres et professions intellectuelles		23/72 (31,9 %)		22/72 (30,6 %)		27/72 (37,5 %)				
Professions intermédiaires		6/40 (15,0 %)		16/40 (40,0 %)		18/40 (45,0 %)				
Employés		57/238 (23,9 %)		54/238 (22,7 %)		127/238 (53,4 %)				
Ouvriers		8/38 (21,1 %)		13/38 (34,2 %)		17/38 (44,7 %)				
Retraités		1/2 (50,0 %)		0 (0,0 %)		1/2 (50,0 %)				
Sans activité professionnelle		12/94 (12,8 %)		34/94 (36,2 %)		48/94 (51,1 %)				
<i>« Avez-vous déjà entendu parler de la vaccination contre les HPV ? »</i>										
Non	117	6/132 (4,5 %)	151	32/132 (24,2 %)	250	94/132 (71,2 %)	<0,001			
Oui		111/386 (28,8 %)		119/386 (30,8 %)		156/386 (40,4 %)				
<i>« Si la vaccination était aussi recommandée pour les garçons, cela modifierait-il votre avis sur le vaccin ? »</i>										
Oui	116	4/11 (36,4 %)	148	2/11 (18,2 %)	250	5/11 (45,5 %)	<0,001			
Non		95/266 (26,0 %)		123/266 (33,6 %)		148/266 (40,4 %)				
Ne sait pas		17/137 (12,4 %)		23/137 (16,8 %)		97/137 (70,8 %)				
<i>« Si la vaccination était aussi recommandée pour les garçons, cela modifierait-il votre avis sur la vaccination de votre fille ? »</i>										
Oui	116	3/11 (27,3 %)	147	1/11 (9,1 %)	248	7/11 (63,6 %)	<0,001			
Non		101/377 (26,8 %)		126/377 (33,4 %)		150/377 (39,8 %)				
Ne sait pas		12/123 (9,8 %)		20/123 (16,3 %)		91/123 (74,0 %)				
<i>« Si la vaccination était recommandée pour les garçons, vaccineriez-vous votre fils ? »</i>										
Oui	113	92/117 (78,6 %)	144	0 (0,0 %)	237	25/117 (21,4 %)	<0,001			
Non		3/131 (2,3 %)		114/131 (87,0 %)		14/131 (10,7 %)				
Ne sait pas		18/246 (7,3 %)		30/246 (12,2 %)		198/246 (80,5 %)				

CPS : catégorie socioprofessionnelle ; n analysables : n questionnaires analysables pour la question concernée.

insuffisante sans la formation des infirmier(e)s scolaires à la vaccination contre les HPV comme l'a décrit Jessica et al. [18].

Le distributeur du questionnaire était principalement l'infirmière scolaire mais parfois le professeur principal ou le professeur de SVT. Ce critère devra être pris en compte dans l'analyse du second questionnaire et de l'efficacité de l'intervention.

Le taux important de réponses (80,9 % des 1427 questionnaires distribués) a permis d'augmenter l'impact de l'étude réalisée à l'échelle régionale, la Basse-Normandie et pour laquelle le taux de réponse attendu était initialement moindre.

On ne relevait pas de lien significatif entre le milieu géographique d'habitation et les intentions vaccinales mais notre étude relevait un lien significatif entre la catégorie

socioprofessionnelle du parent ayant répondu et les intentions vaccinales ($p = 0,026$). Les plus indécis sont les parents de filles appartenant aux catégories socioprofessionnelles « Employés » (53,4 %) et « Sans activité professionnelle » (51,1 %). Selon Spencer et al., les jeunes filles issues de milieux socioéconomiques défavorisés sont désavantagées dans la prévention du cancer du col de l'utérus [19,20].

Concernant la vaccination des garçons, il existait une différence significative entre le statut vaccinal des filles et l'intention de vacciner les garçons qui montrait que si les jeunes filles n'étaient pas vaccinées, leurs parents n'étaient pas enclins à faire vacciner leur fils même si cela était recommandé. L'extension de la vaccination aux garçons comme en Suisse ou en Australie ne semblerait pas influencer les parents à

Tableau 4
Connaissances sur le vaccin contre les HPV et intentions vaccinales avant intervention.

	Si non vaccinée, avez-vous l'intention de la faire vacciner ?						p
	Oui		Non		Ne sait pas		
<i>Bonne réponse à « Les HPV sont responsables d'une grande partie des cancers du col de l'utérus-Vrai »</i>							
Non	17	(8,4 %)	60	(29,6 %)	126	(62,1 %)	<0,001
Oui	99	(33,3 %)	81	(27,3 %)	117	(39,4 %)	
<i>Bonne réponse à « Les HPV sont retrouvés dans certains cancers buccaux-Vrai »</i>							
Non	93	(21,2 %)	119	(27,1 %)	227	(51,7 %)	<0,001
Oui	20	(36,4 %)	22	(40,0 %)	13	(23,6 %)	
<i>Bonne réponse à « Vaccination contre les HPV pour éviter le cancer du col de l'utérus-Vrai »</i>							
Non	10	(5,0 %)	76	(37,6 %)	116	(57,4 %)	<0,001
Oui	102	(35,2 %)	65	(22,4 %)	123	(42,4 %)	
<i>Bonne réponse à « Après vaccination contre les HPV il est nécessaire de réaliser des frottis à l'âge adulte-Vrai »</i>							
Non	23	(11,5 %)	62	(31,0 %)	115	(57,5 %)	<0,001
Oui	93	(31,5 %)	78	(26,4 %)	124	(42,0 %)	
<i>Bonne réponse à « Vaccination contre les HPV pour protéger contre les condylomes-Vrai »</i>							
Non	86	(20,6 %)	120	(28,7 %)	212	(50,7 %)	0,004
Oui	27	(38,0 %)	19	(26,8 %)	25	(35,2 %)	
<i>Bonne réponse à « Vaccination contre les HPV conseillée pour les jeunes filles entre 11 et 14 ans-Vrai »</i>							
Non	16	(7,9 %)	61	(30,2 %)	125	(61,9 %)	<0,001
Oui	100	(33,9 %)	80	(27,1 %)	115	(39,0 %)	
<i>Bonne réponse à « Une seule injection suffit-Faux »</i>							
Non	59	(15,9 %)	104	(28,0 %)	209	(56,2 %)	<0,001
Oui	55	(45,1 %)	35	(28,7 %)	32	(26,2 %)	
<i>Bonne réponse à « Pas plus de risque d'effets secondaires avec ce vaccin qu'avec un autre-Vrai »</i>							
Non	52	(13,6 %)	121	(31,7 %)	209	(54,7 %)	<0,001
Oui	63	(56,8 %)	17	(15,3 %)	31	(27,9 %)	

davantage vacciner leurs filles. L'exclusivité de vaccination des filles en France en 2015 ne serait donc pas un frein à la décision des parents de les faire vacciner. Dans notre étude comme dans celle de Lindley et al., le genre de l'enfant n'influencerait pas l'intention vaccinale des parents concernant les HPV [21].

En Suède, une étude publiée en mars 2016 comparait la couverture vaccinale contre les HPV dans des régions où la vaccination était proposée dans toutes les écoles contre des régions où la vaccination n'était proposée que dans certaines écoles [22]. Les régions avec une proposition de vaccination

Tableau 5
Vaccination contre les HPV chez les garçons et les filles, réponses de parents ayant une fille en classe de sixième.

	Parents de filles vaccinées		Parents de filles non-vaccinées		Parents hésitants		p
	Nombre analysables par ligne	(%)	Nombre analysables par ligne	(%)	Nombre analysables par ligne	(%)	
<i>« Avez-vous déjà entendu parler de la vaccination contre les HPV ? »</i>							
Non	0	(0,0 %)	134	(80,7 %)	32	(19,3 %)	< 0,001
Oui	15	(3,7 %)	388	(95,1 %)	5	(1,2 %)	
<i>« Si la vaccination était aussi recommandée pour les garçons, cela modifierait-il votre avis sur le vaccin ? »</i>							
Oui	1	(7,1 %)	11	(78,6 %)	2	(14,3 %)	< 0,001
Non	12	(3,1 %)	367	(93,6 %)	13	(3,3 %)	
Ne sait pas	2	(1,2 %)	140	(85,9 %)	21	(12,9 %)	
<i>« Si la vaccination était aussi recommandée pour les garçons, cela modifierait-il votre avis sur la vaccination de votre fille ? »</i>							
Oui	0	(0,0 %)	11	(78,6 %)	3	(21,4 %)	< 0,001
Non	13	(3,2 %)	379	(93,8 %)	12	(3,0 %)	
Ne sait pas	1	(0,7 %)	125	(85,6 %)	20	(13,7 %)	
<i>« Si la vaccination était recommandée pour les garçons, vaccineriez-vous votre fils ? »</i>							
Oui	13	(9,4 %)	118	(84,9 %)	8	(5,8 %)	< 0,001
Non	1	(0,7 %)	132	(97,8 %)	2	(1,5 %)	
Ne sait pas	1	(0,4 %)	248	(90,5 %)	25	(9,1 %)	

dans toutes les écoles avaient la meilleure couverture vaccinale contre les HPV. Une intervention en milieu scolaire pourrait donc permettre d'informer un public large, sans distinction socioéconomique ni géographique et pourrait permettre d'améliorer la couverture vaccinale.

Selon Dela Cruz et al., le rôle du médecin serait primordial dans la décision de vaccination contre les HPV [23]. Il en serait de même des documents d'information à la santé sur les HPV qui selon l'étude, devraient être fournis et discutés avec le médecin. L'étude relevait le souhait des parents d'une brochure éducative avec des visages et des témoignages comme les brochures réalisées en Suisse. La brochure de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), envisagée dans la suite de notre étude, prend toute sa place dans l'information des parents sur le vaccin contre les HPV.

L'étude américaine de Beavis et Levinson relevait les obstacles à la vaccination contre les HPV [24]. La mauvaise image du vaccin et les risques d'effets indésirables étaient comme dans notre étude les obstacles les plus fréquemment relevés.

Une revue systématique s'intéressant aux interventions pour améliorer la couverture vaccinale contre les HPV ne retrouvait pas de méthode meilleure qu'une autre pour améliorer cette couverture vaccinale [25]. Après recensement des études interventionnelles visant à améliorer le taux de couverture de cette vaccination et publiées entre juin 2006 et mai 2015, aucune intervention ne s'avérait être la meilleure méthode pour améliorer la couverture vaccinale. Une campagne d'information ne pourrait qu'aider les parents d'élèves à réaliser un choix « éclairé » concernant la vaccination de leur enfant.

5. Conclusion

Le taux important de réponses au premier questionnaire de l'étude montre une adhésion des parents d'élèves à l'étude qui leur a été proposée.

Toutefois, 48,4 % des parents des jeunes filles non-vaccinées contre les HPV ne savaient pas s'ils avaient l'intention de faire vacciner leur fille.

Le second questionnaire distribué en avril 2016 évaluera l'impact de la campagne d'information par les brochures de l'INPES.

Ce questionnaire devrait permettre d'évaluer si une telle campagne d'information peut significativement améliorer la couverture vaccinale contre les HPV chez les collégiens ciblés par l'intervention.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient l'Agence régionale de santé (ARS) de Basse-Normandie d'avoir accordé une subvention au projet par le biais du réseau Onco Basse Normandie et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) pour avoir fourni gracieusement les brochures d'information.

Références

- [1] Institut de veille sanitaire (InVS). Papillomavirus humain (HPV). Données par groupe d'âge. Papillomavirus humains/Données/Couverture vaccinale/Maladies à prévention vaccinale/Maladies infectieuses/Dossiers thématiques/Accueil [Internet]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>. [consulté le 21.03.16].
- [2] Haut Conseil de la santé publique. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. [Internet]. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=552>.
- [3] Plan Cancer 2014–2019–Ref : PLANKPNRT14. Institut National Du Cancer [Internet]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-20192>. [consulté le 21.03.16].
- [4] Forster AS, Waller J, Bowyer HL, Marlow LAV. Girls' explanations for being unvaccinated or under vaccinated against human papillomavirus: a content analysis of survey responses. *BMC Public Health* 2015;15:1278.
- [5] Skinner SR, Davies C, Cooper S, Stoney T, Marshall H, Jones J, et al. HPV.edu study protocol: a cluster randomised controlled evaluation of education, decisional support and logistical strategies in school-based human papillomavirus (HPV) vaccination of adolescents. *BMC Public Health* 2015;15 [Internet]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572679/>.
- [6] Société nationale française de gastro entérologie. Controverse sur la vaccination anti-hépatite B : l'approche scientifique. [Internet]. Disponible sur : <http://www.snfge.org/content/controverse-sur-la-vaccination-anti-hepatite-b-laproche-scientifique>. [consulté le 22.06.2016].
- [7] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Vaccinations contre les infections à papillomavirus humains. Collection Avis et rapports. Rapport du 10 juillet 2014. Rapport adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 10 juillet 2014 après avis du Comité technique des vaccinations. [Internet]. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20140710_vachpvdonneesactualisees.pdf. [consulté le 25.03.16].
- [8] Bouvret P, Mougin C, Prétet J-L, Meurisse A, Bonnetain F, Fiteni F. Practices and attitudes regarding HPV vaccination among general practitioners from Besançon. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016.
- [9] Saint-Ange A. [These] Analyse des freins à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus en Martinique. Enquête auprès des médecins généralistes et des parents. [Internet]. Disponible sur : http://www.urml-m.org/wp-content/uploads/2016/02/These_Arielle-Saint-Ange.pdf. [consulté le 25.03.16].
- [10] Études et résultats : n° 910 : mars 2015 : vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. [Internet]. Disponible sur : <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>.
- [11] Ganry O, et al. Human papillomavirus vaccines in Picardy France: coverage and correlation with socioeconomic factors. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2013;447–53.
- [12] Prescrire-Tous les articles en Une. Bilan 2014 des vaccins papillomavirus : pas d'effets indésirables alarmants, 1^{er} janvier 2015 [Internet]. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49777/0/NewsDetails.aspx>. [consulté le 10.03.16].
- [13] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique [Internet]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf.
- [14] HCSP. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 du ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante_.pdf [Internet]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante_.pdf [consulté le 21.03.16].
- [15] Stephens DP, Thomas TL. Social networks influence Hispanic College Women's HPV vaccine uptake decision-making processes. *Womens Reprod Health (Phila)* 2014;1(2):120–37.

- [16] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Infections à papillomavirus humains—Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner—2015-1624.pdf [Internet]. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1624.pdf>. [consulté le 21.03.16].
- [17] White L, Waldrop J, Waldrop C. Human Papillomavirus and vaccination of males: knowledge and attitudes of registered nurses. *Pediatr Nurs* 2016;42(1):21–30. 35.
- [18] Nodulman JA, Starling R, Kong AS, Buller DB, Wheeler CM, Woodall WG. Investigating stakeholder attitudes and opinions on school-based Human Papillomavirus vaccination programs. *J Sch Health* 2015;85(5): 289–98.
- [19] Spencer AM, Roberts SA, Brabin L, Patnick J, Verma A. Sociodemographic factors predicting mother's cervical screening and daughter's HPV vaccination uptake. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(6): 571–7.
- [20] Amira H, Skarzynski BM. Health disparities in the immunoprevention of human papillomavirus infection and associated malignancies. *Front Public Health* 2015;3:256. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00256> [Published online 2015. PMID: PMC4682020].
- [21] Lindley MC, Jeyarajah J, Yankey D, Curtis CR, Markowitz LE, Stokley S. Comparing Human Papillomavirus vaccine knowledge and intentions among parents of boys and girls. *Hum Vaccin Immunother* 2016.
- [22] Rehn M, Uhnöo I, Kühlmann-Berenzon S, Wallensten A, Sparén P, Netterlid E. Highest vaccine uptake after school-based delivery – A county-level evaluation of the implementation strategies for HPV catch-up vaccination in Sweden. *PLoS ONE* 2016;11(3). e0149857.
- [23] Dela Cruz MRI, Tsark JAU, Chen JJ, Albright CL, Braun KL. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination motivators, barriers, and brochure preferences among parents in multicultural Hawai'i: a qualitative study. *J Cancer Educ* 2016.
- [24] Beavis AL, Levinson KL. Preventing cervical cancer in the United States: barriers and resolutions for HPV vaccination. *Front Oncol* 2016;6 [Internet]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733925/>.
- [25] Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2016.

**Publication en cours de révision dans la revue La Presse Médicale :
JEANNE M, EVE S, PASQUIER J, BLAIZOT X, TURCK M, RAGINEL T.
Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions
vaccinales des parents d'élèves bas-normands après intervention
d'information au cours de l'année scolaire 2015-2016. *Human
papillomaviruses vaccination: vaccinal intentions of 10 to 11 years
old pupils' parents in Lower Normandy schools after informative
campaign during the 2015-2016 school year***

Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales des
parents d'élèves bas-normands après intervention d'information au cours
de l'année scolaire 2015-2016

Human papillomaviruses vaccination: vaccine intentions of parents of
children aged 10 to 11s in Normandy schools after an information
campaign during the 2015-2016 school year

Dr JEANNE M. – Département de Médecine Générale, UFR Médecine, Université de
CAEN, Normandie – mathilde.jeanne0303@gmail.com

Dr EVE S. – Département de Médecine Générale, UFR Médecine, Université de
CAEN, Normandie

PASQUIER J. – Biostatisticienne – ORS Basse-Normandie

Dr BLAIZOT X. – Réseau Onco - Basse-Normandie

Dr TURCK M. – Département de Gynécologie-Obstétrique – CHU de CAEN

Dr RAGINEL T. – Département de Médecine Générale, UFR Médecine, Université de
CAEN, Normandie

1. Normandie Univ, Unicaen, Faculté de Médecine, Département de Médecine Générale, 14000 Caen, France

2. Normandie Univ, Unicaen, INSERM, ANTICIPE, 14000 Caen, France

Titre courant de moins de 40 signes :

Parents et vaccination contre papillomavirus

Résumé

Introduction

En 2015 en France, la vaccination contre les papillomavirus (HPV) était recommandée entre 11 et 14 ans. Notre étude visait à évaluer les connaissances de parents d'élèves bas-normands concernant cette vaccination et mesurait l'impact d'une campagne d'information spécifique à cette vaccination sur les intentions vaccinales.

Méthodes

La population correspondait aux parents d'élèves bas-normands en classe de sixième, âgés de 10 ou 11 ans, au cours de l'année scolaire 2015-2016. Les collèges avaient été sélectionnés avec le concours des directions académiques. Les intentions vaccinales après intervention étaient mesurées par un questionnaire distribué aux élèves en avril 2016 et recueilli de mai à juin 2016 par les infirmières scolaires.

Résultats

Au sein des 16 collèges retenus, 1428 questionnaires ont été distribués et 864 recueillis (60,5 %), indifféremment du sexe de l'enfant. Sur 439 collégiennes, 85,9 % n'étaient pas vaccinées contre les HPV. Lorsque la mère était le parent ayant répondu, l'intention vaccinale était plus importante ($p < 0,001$). Parmi les parents qui avaient pris connaissance de la brochure d'information, 73,7 % l'avaient trouvé utile. Il existait un

lien significatif entre les connaissances de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales ($p < 0,001$). Le pourcentage de filles vaccinées était significativement plus élevé après information (10,9 % *versus* 3,2 %) et on constatait une augmentation significative du pourcentage d'intentions vaccinales après distribution de la brochure ($p < 0,001$).

Conclusion

Le taux de vaccination après information spécifique sur la vaccination contre les HPV était significativement plus élevé. Il semblait exister un impact significativement positif de la campagne d'information réalisée.

Mots clés: vaccins contre les papillomavirus, parents, informations aux parents, communication sur la santé.

Summary

Background

In 2015, the vaccine against human Papillomavirus (hPV) was recommended in France for children from 11 to 14 years-old. This study assessed the knowledge of Lower-Normandy parents about this vaccine and measured the impact of an information campaign on their intent to have their children vaccinated.

Methods

We included parents of Lower-Normandy children in sixth-grade class, aged 10 to 11, during the 2015-2016 school year. The secondary schools were selected in collaboration with academic institutions. The intent to have their child vaccinated was

measured with a questionnaire distributed to children in April 2016 and collected from May to June 2016 by school nurses.

Results

Among the 16 selected secondary schools, 1428 questionnaires have been distributed and 864 (60.5%) were collected regardless of the gender of the child. Among the 439 girls, 85.9% were not vaccinated against HPV. The intent to vaccinate was higher when the parent who responded was the mother ($p < 0.001$). Among the parents who took note of the information booklet, 73.7% found this information useful. There was a significant association between the knowledge about the vaccine against HPV and the intent to vaccinate ($p < 0.001$). The percentage of vaccinated girls was significantly higher when their parents were informed (10.9% *versus* 3.2%). We noticed a significant rise of the intent to vaccinate children after the information booklets were distributed ($p < 0.001$).

Conclusion

The vaccination rate after the specific information about vaccination against HPV was significantly higher. The information campaign seemed to have a significant positive impact.

Key words: papillomavirus vaccines, parents, parental notification, health communication.

Introduction

La forte contagiosité des infections génitales à papillomavirus humains (HPV) en fait l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans la population générale.

Plus de 70 % des hommes et des femmes sexuellement actifs sont exposés aux HPV au cours de leur vie. La durée médiane de portage du virus est d'environ 15 mois après la primo-infection, souvent inapparente. Ce portage évolue dans plus de 80 % des cas vers la clairance virale, mais l'infection peut persister. Le portage viral prolongé d'HPV oncogènes peut ainsi induire progressivement des lésions précancéreuses régressant spontanément ou évoluant vers des lésions de haut grade et des cancers du col de l'utérus (CCU)[1].

Dans le monde, le CCU était en 2012 la deuxième cause de cancer de la femme après le cancer du sein. En 2015 en France, le CCU était le 11^{ème} cancer féminin le plus fréquent avec 2797 nouveaux cas. Le CCU se développe en moyenne 10 à 15 ans après une infection persistante par un HPV oncogène avec un âge moyen au diagnostic de 51 ans en 2012 et un nombre de décès annuels de 1092 en 2015 [2].

Le dépistage individuel de ces lésions du col utérin repose en France sur le frottis cervico-utérin (FCU). Le moyen de prévention primaire, complémentaire du FCU, est la vaccination. Deux vaccins étaient disponibles début 2017 en France, l'un bivalent Cervarix® (HPV 16 et 18) et l'autre quadrivalent Gardasil® (HPV 6, 11, 16 et 18)[3]. Une soixantaine de pays ont introduit la vaccination contre les HPV dans leur calendrier vaccinal. L'administration du vaccin avant l'âge de 15 ans permet d'obtenir les taux de protection contre les lésions malpighiennes intraépithéliales et les condylomes les plus élevés et d'utiliser des schémas de vaccination en deux doses[4].

La couverture vaccinale contre les papillomavirus humains (HPV) était de 17,0 % de la population cible en France en 2014[5] alors que le plan cancer 2014-2019 prévoyait des objectifs de couverture vaccinale de 60,0 % d'ici 2019[6]. Aux États-Unis, avec une couverture vaccinale de 30,0 % environ dans la population des jeunes filles de 14-

19 ans, une diminution de 11,5 à 5,1 % de la prévalence des infections HPV ciblées par Gardasil® a été observée au cours des période 2003-2006 et 2007-2010. Au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale a atteint 65,0 %, la prévalence des infections HPV a chuté de 19,0 à 6,5 % chez les jeunes filles[7].

Malgré une autorisation européenne de mise sur le marché à partir de l'âge de 9 ans, la vaccination contre les HPV était recommandée en France à l'âge de 14 ans avant 2013. En 2013, le calendrier vaccinal français a vu l'abaissement à 11 ans de l'âge de cette vaccination chez les jeunes filles. Compte tenu de l'âge, les parents ont donc un rôle majeur dans le choix de la réalisation de cette vaccination chez leurs enfants. Une intervention auprès de collégiens bas-normands et de leurs parents avait été débutée en septembre 2015 par la distribution de questionnaires visant à faire un état initial des connaissances avant sensibilisation à la vaccination contre les HPV. Dans un second temps une brochure d'information de l'INPES a été distribuée à ces mêmes élèves[8]. La suite de l'intervention consistait en un second questionnaire qui évaluait l'état des connaissances et l'intention vaccinale après diffusion de l'information.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances concernant la vaccination contre les HPV des parents d'élèves bas-normands, en classe de sixième avant et après information, et de mesurer l'impact de la campagne d'information spécifique à cette vaccination sur les intentions vaccinales.

Matériel et méthodes

Population

La population étudiée correspondait aux parents d'élèves bas-normands (filles et garçons), en classe de sixième (âgés de 10 ou 11 ans) au cours de l'année scolaire 2015-2016. L'étude était observationnelle descriptive. Le nombre de sujets ciblés par l'étude était l'ensemble des 1428 parents de collégiens au sein de 16 collèges publics sélectionnés avec les infirmières départementales de l'éducation nationale, après accord des directeurs académiques concernés. Les critères de sélection étaient la taille des établissements, leur localisation géographique (urbaine ou rurale), et le milieu socioéconomique d'implantation par le biais des PCS (Professions et Catégories Socioprofessionnelles). Sur les 16 établissements, cinq se situaient dans le Calvados, cinq dans la Manche et six dans l'Orne.

Plan de recherche et recueil des données

Le projet initié en janvier 2015 comprenait trois étapes. La première étape reposait sur la distribution d'un premier questionnaire en septembre 2015 pour évaluer les connaissances et intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands en classe de sixième. La distribution d'une brochure d'information de l'INPES aux élèves, à l'attention de leurs parents, avec une information orale de l'enfant a ensuite été réalisée en milieu scolaire. Enfin, la dernière étape présentée dans cet article consistait en un deuxième questionnaire d'évaluation de l'impact de l'information réalisée.

Les questionnaires portant sur les intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands après information *via* la brochure ont été distribués au cours de la semaine du 18 avril 2016. La distribution a été faite en majorité par les infirmières scolaires, dans quelques établissements par les professeurs principaux ou de Sciences de la vie

et de la Terre (SVT) ou encore de Mathématiques et dans un établissement par les assistants d'éducation.

Le recueil des questionnaires a été majoritairement fait par les infirmières scolaires pour un retour entre le 11 mai et le 15 juin 2016.

Analyses statistiques

Les réponses aux questionnaires sous forme papier ont été saisies à l'aide du logiciel EpiInfo 7[®], puis extraites et analysées avec le logiciel SAS[®] 9.3. Le critère de jugement principal était la mesure des intentions vaccinales après la campagne d'information concernant la vaccination contre les HPV. Les tests réalisés pour analyser les variables qualitatives ont été des tests de Khi-2 lorsque les conditions de validité étaient remplies et des tests exacts de Fisher dans le cas contraire. Les données du premier et du second questionnaire ont été appariées. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$.

Aspects réglementaires

Les questionnaires étaient anonymes à l'aide de numéros d'anonymat distribués aléatoirement aux collégiens au début du projet. L'étude a fait l'objet d'une déclaration auprès du « Correspondant Informatique et Libertés » de l'université de Caen sous le numéro M17-20150623-01R1.

Le projet de recherche a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest III qui a confirmé « le caractère non interventionnel de cette étude, tel que défini par l'article L.1121-1 de la loi 2004 – 477 du 26 avril 2006 du CSP ».

Le projet a été soutenu par le médecin-conseiller du recteur de l'académie de Caen.

Le projet a obtenu l'accord des directeurs académiques des trois départements,

l'accord des infirmières départementales de l'éducation nationale et celui des directeurs des établissements concernés.

Résultats

Au sein des 16 collèges bas-normands sélectionnés, 1428 questionnaires ont été distribués et 864 recueillis (60,5 %). Parmi les questionnaires recueillis, huit questionnaires ont été retournés vierges. Le taux de réponses était donc de 59,9 % (856 questionnaires).

Analyse du second questionnaire

Le tableau I reprend l'ensemble des caractéristiques de la population. Les collèges sélectionnés étaient comparables d'un point de vue socioprofessionnel (indice PCS) et géographique (milieux rural / urbain / mixte). Les taux de réponses étaient similaires dans les trois départements et entre les différents établissements à l'exception d'un collège de l'Orne qui n'a retourné aucun questionnaire. Pour ce collège, l'infirmière scolaire avait notifié une barrière de la langue et un manque d'assiduité de la part des parents.

Le tableau II présente les intentions vaccinales contre les HPV selon les caractéristiques du parent ayant répondu au questionnaire. On retrouvait une association statistiquement significative entre le genre du parent ayant répondu et l'intention de vacciner sa fille ($p < 0,001$). Lorsque la mère était le parent qui avait répondu, l'intention vaccinale était plus importante. Par ailleurs, le département ou le milieu géographique de provenance (rural, urbain ou mixte) ainsi que la catégorie socio-professionnelle n'étaient statistiquement pas significativement associés avec les intentions vaccinales. Toutes les catégories socio-professionnelles exprimaient une

intention de faire vacciner leur fille comprise entre 20,0 % et 29,5 % sauf pour les agriculteurs et les ouvriers qui avaient respectivement une intention vaccinale nulle et de 7,4 %. Parmi les parents dont les filles n'étaient pas encore vaccinées et qui avaient déjà entendu parler du vaccin auparavant, seulement deux parents (4,4 %) avaient l'intention de faire vacciner leur fille. Ils étaient 23,3 % soit 77 parents parmi les parents qui n'avaient pas entendu parler du vaccin auparavant.

Les parents avaient pris connaissance de la brochure d'information dans 68,3 % des cas. Parmi eux, 73,7 % l'avaient trouvé utile. Concernant les intentions vaccinales après information (tableau III), 89,8 % des 443 collégiennes de ce sous-groupe n'étaient pas vaccinées contre les HPV. Les parents de ces 443 collégiennes avaient l'intention de faire vacciner leur fille dans 20,9 % des cas et ne savaient pas s'ils avaient l'intention de la faire vacciner dans 42,7 % des cas.

Dans le tableau IV, sur les huit questions testant les connaissances des parents sur la vaccination, cinq d'entre elles avaient un lien significatif sur les intentions vaccinales.

Le tableau V montre qu'il existait un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et la vaccination ($p < 0,001$). Enfin les analyses retrouvaient un lien significatif ($p < 0,001$) entre le fait d'avoir fait vacciner sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons (tableau V).

Les principaux freins à la vaccination contre les HPV relevés étaient la peur des effets secondaires chez 81 parents ayant répondu sur 137 questionnaires comportant une ou plusieurs réponses à cette question (59,1 %).

Analyse croisée

Sur les 856 questionnaires analysables, 658 questionnaires ont pu être comparés aux premiers questionnaires, liés par leur numéro d'anonymat. Les questionnaires non exploitables étaient ceux pour lesquels il manquait des réponses et ceux qui ne portaient pas de numéro d'anonymat.

Dans le second questionnaire, le pourcentage de filles vaccinées était significativement plus élevé ($p < 0,001$) que celui du premier questionnaire (10,9 % *versus* 3,2 %). On pouvait noter que les pourcentages restaient faibles. Pour autant il restait 20,0 % de parents qui avaient répondu « ne sait pas » au premier questionnaire qui ne savaient toujours pas au moment du second questionnaire s'ils feraient vacciner leur fille (tableau VI A).

Le tableau VI B montre qu'il existait une augmentation significative du pourcentage d'intention vaccinale entre le premier questionnaire (18,4 %) et le second questionnaire (20,6 %). Ces résultats ne prenaient pas en compte les jeunes filles déjà vaccinées. Il était important de noter les 19,5 % de parents qui avaient répondu « non » au premier questionnaire sur l'intention vaccinale et « ne sait pas » au second questionnaire ainsi que les 65,0 % des parents qui avaient répondu « ne sait pas » au premier puis au second questionnaire. Il semblait donc potentiellement envisageable de convaincre un certain nombre de ces parents afin d'obtenir une réponse positive.

Le tableau VII présente l'état des connaissances des parents d'élèves bas-normands. Les connaissances avaient logiquement évolué de manière significative entre les deux questionnaires. On notait entre 4,0 % et 21,7 % de réponses positives supplémentaires pour chaque question posée. En moyenne, on observait une

augmentation plus importante lorsque l'information figurait dans la brochure d'information distribuée.

Enfin parmi les parents qui avaient un garçon, on observait une augmentation significative (35,0 % dans le premier questionnaire *versus* 40,9 % dans le second questionnaire) des parents qui vaccineraient leur fils si la vaccination était recommandée chez les garçons (tableau VIII).

Discussion

En avril 2016, parmi 439 collégiennes bas-normandes, 85,9 % n'étaient pas vaccinées après information. Dans l'analyse croisée, on notait un pourcentage de filles vaccinées significativement plus élevé dans le second questionnaire par rapport au premier questionnaire. Il en était de même pour l'augmentation de l'intention vaccinale des parents de filles de sixième. Ces constats nous permettaient de valoriser l'impact potentiel de la campagne d'information bien que les résultats obtenus restent insuffisants. Les parents ayant répondu « ne sait pas » représentaient 20,0 % des réponses pour la question « Votre fille est-elle vaccinée ? » et 65,0 % pour la question « Avez-vous l'intention de vacciner votre fille ? ». Une nouvelle campagne d'information pourrait être susceptible de convaincre les parents ayant répondu ne pas savoir s'ils allaient vacciner leur fille.

Concernant les connaissances après information par la brochure de l'INPES, celles-ci étaient significativement plus importantes dans le second questionnaire. Il existait logiquement une augmentation plus importante des connaissances lorsque

l'information figurait dans la brochure. Cette dernière n'informait pas sur les condylomes et les cancers buccaux comme le révélait le contrôle des connaissances des parents. Il était important de souligner que les questionnaires étaient remplis au domicile. Cela signifiait que l'on mesurait non seulement l'impact de la brochure et des questionnaires distribués lors de l'intervention mais qu'il fallait prendre en compte que les parents pouvaient avoir recours à internet, à leur entourage ou à des professionnels de santé.

Il apparaissait que certaines jeunes filles déclarées vaccinées dans le premier questionnaire ne semblaient plus l'être dans le second questionnaire. Le parent qui avait répondu au premier questionnaire n'était alors pas le même qui avait répondu au second questionnaire et il semblait que l'un des deux parents ait renseigné une information incorrecte dans un des deux questionnaires sans que l'on puisse identifier lequel.

Nous avons tenté de limiter le biais de recrutement en sélectionnant des collèges issus des trois départements bas-normands, de milieux socio-économiques et géographiques différents et équivalents entre les départements. Cependant, nous n'avons pu sélectionner que des établissements publics et le point de vue des parents d'élèves scolarisés au sein d'établissements privés n'était pas connu.

Il existait un biais de volontariat, particulièrement au sein d'un collège de l'Orne qui n'a retourné aucun questionnaire malgré les multiples relances auprès de l'infirmière scolaire. Un faible taux de réponse du premier questionnaire avait déjà été mis en évidence.

Le biais de « non réponse » n'était pas significatif puisque seulement huit questionnaires (0,9 %) ont été retournés vierges.

Les biais d'analyses ont été limités en excluant les réponses incohérentes des analyses statistiques. Certains parents de garçons ont répondu à des questions réservées aux parents de jeunes filles. Les réponses venant de parents de garçons sur les freins à la vaccination n'ont alors pas pu être prises en compte dans l'analyse. Certains intitulés de questions et certaines présentations ont été modifiés suite à une importante incompréhension constatée lors de l'analyse du premier questionnaire. Les propositions de réponses à la question « Avez-vous déjà entendu parler de la vaccination contre les papillomavirus ? Si oui, par qui ? » ont ainsi été rassemblées sur la même page pour faciliter la lisibilité. Nous avons également mis en évidence les questions destinées aux parents de jeunes filles en soulignant les termes « si c'est une fille » dans le second questionnaire.

Pour la question « Votre enfant a-t-il reçu d'autres vaccins ? », nous avons énuméré tous les vaccins pour une meilleure compréhension mais cette question n'a pas donné lieu à une analyse croisée du fait de l'incertitude sur la qualité des réponses dans les deux questionnaires.

Pour ce qui est du tableau portant sur les connaissances, nous avons changé l'ordre des affirmations afin d'éviter que les réponses aléatoires aient un impact sur la significativité.

Pour la question « Combien avez-vous de filles âgées de... », nous avons revu les tranches d'âges pour éviter les erreurs mais il n'y avait alors pas de comparabilité possible des réponses entre les deux questionnaires.

La distribution des questionnaires a majoritairement été faite par les infirmières scolaires ou les professeurs principaux voire de SVT, hormis pour un collège de la Manche qui avait chargé les surveillants de la distribution. Dans ce collège, nous n'avons récupéré que 32,0 % des questionnaires. Ainsi, il y aurait un impact du distributeur de questionnaires sur le taux de participation mais cela n'était pas mesuré dans l'étude.

Certains parents de différents collèges avaient égaré les étiquettes d'anonymisation entre la distribution des deux questionnaires (de façon majeure dans un collège de la Manche). Ce dysfonctionnement a engendré une diminution du nombre de questionnaires comparables d'où une baisse de la puissance de l'étude.

Nous avons récupéré 60,0 % des seconds questionnaires distribués *versus* 80,9 % des premiers questionnaires distribués. Nous avons pu évoquer deux hypothèses à ce faible taux de réponse comparativement au taux de réponse du premier questionnaire : une certaine lassitude ou l'impression d'avoir déjà répondu à ce questionnaire.

En France, la couverture vaccinale concernant les HPV était de 17 % en 2014. Les principaux obstacles à la vaccination pour les parents étaient les effets secondaires mal connus aussi bien dans notre étude que dans l'étude franc-comtoise de 2015[9].

Une étude réalisée sur la prévention des cancers du col de l'utérus aux Etats-Unis a évalué les obstacles à la vaccination contre les HPV. Il en ressortait essentiellement le manque de connaissances des parents sur ce vaccin et le manque de recommandations claires. Ainsi une plus grande connaissance des papillomavirus et de la vaccination contre les HPV est associée à des taux plus élevés d'initiation de la vaccination[10].

Selon Dela Cruz *et al.*, le médecin traitant jouerait un rôle crucial pour l'adhésion à la vaccination contre les maladies à HPV. Il serait la principale source d'information pour les jeunes filles et leurs parents[11]. Dans notre étude, la brochure de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) était l'information remise aux parents par l'intermédiaire de leurs enfants, non pas par le médecin traitant mais par le collègue. Cela a peut-être eu moins d'impact mais a toutefois permis d'informer en abordant les points essentiels et en laissant ensuite à la famille la possibilité d'interroger le médecin traitant. Les médecins généralistes bas-normands avaient été informés du projet par le biais d'une lettre d'information publiée sur le site du Conseil régional de l'Ordre des médecins en septembre 2015 et dont une copie leur a été également envoyée à tous par voie postale.

La quasi-totalité des pays développés européens et en dehors de l'Europe comme les Etats-Unis ou l'Australie avaient des recommandations proches des recommandations françaises [12]. En Australie, la différence majeure avec la France était la pratique de la vaccination en milieu scolaire avec une couverture vaccinale supérieure à 70 %. Ali *et al.* ont observé en Australie une diminution du nombre de diagnostics de condylomes chez les jeunes adultes après la mise en place du programme de vaccination contre les HPV [13]. L'étude de Lurie *et al.* a également montré un impact significatif sur la diminution de la prévalence des condylomes lors de la vaccination contre les HPV [14]. L'étude de Megan C. Lindley *et al.* a par contre mis en évidence une moins bonne observance de la vaccination chez les garçons aux Etats-Unis, que ce soit pour la première injection ou pour les rappels [15].

Au Québec, l'organisme de santé publique a fixé l'âge de la vaccination contre les HPV de 9 à 11 ans, c'est-à-dire à partir de la quatrième année de primaire. Cela permettrait une meilleure réponse vaccinale en préadolescence ainsi qu'une plus grande efficacité en amont de toute activité sexuelle. De plus cela permettrait une meilleure organisation de la vaccination en milieu scolaire [16].

Selon Patrice Mathevet *et al.*, la vaccination préventive contre les HPV commencerait à porter ses fruits. De nombreuses études ont montré qu'elle ne présenterait, a priori, aucune dangerosité incitant à réviser sa balance bénéfice-risque [17]. Tout comme l'article de la revue PRESCRIRE du 1^{er} juin 2016 le rappelait, le syndrome de Guillain-Barré était retrouvé dans un à deux cas pour 100 000 filles vaccinées contre les papillomavirus. Cela ne montrait pas d'augmentation du risque global de survenue de ce syndrome par rapport à la population de filles non vaccinées [18–22]. L'ANSM a mené une étude prospective sur une cohorte de près de deux millions de jeunes filles nées entre 1992 et 1996 et suivies sur une période allant de 2008 à 2010. Le taux d'hospitalisation pour des maladies auto-immunes était similaire chez les jeunes filles vaccinées et non vaccinées. Les bénéfices attendus de cette vaccination en termes de santé publique resteraient bien plus importants que les risques auxquels elle pourrait exposer [19].

En Australie, en Autriche, en Italie et aux États-Unis notamment [23], le programme de vaccination est destiné aux jeunes filles et aux jeunes garçons de manière à limiter la circulation des papillomavirus et à prévenir l'ensemble des maladies liées à ces derniers. Cela permettrait également de déssexualiser cette vaccination. Selon une étude faite en Suède, un vaccin proposé uniquement aux filles pouvait amener les

parents à hésiter à vacciner [24]. En incluant les garçons dans le programme national de vaccination cela pourrait améliorer la confiance des parents envers ce vaccin. De plus amples renseignements sur les avantages pour la santé de la vaccination contre les HPV pour les hommes étaient nécessaires pour augmenter la vaccination contre les HPV chez les garçons [25]. Cela pourrait conduire à une augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV chez les filles et les garçons.

Un vaccin nonavalent connu sous le nom de GARDASIL 9[®] a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en juin 2015 [26]. Les HPV à haut risque, additionnels dans GARDASIL 9[®], (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) par rapport à GARDASIL[®], seraient responsables d'environ 30 à 40 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade, 15 à 20 % des cancers du col, 18 % des cancers du vagin, 4 à 11 % des cancers anaux, 10 à 14 % des cancers de la vulve et 9 % des cancers du pénis. En revanche, ils ne contribueraient qu'à environ 4 % des cancers de l'oropharynx chez l'homme. Les études ont montré une non-infériorité du vaccin nonavalent par rapport au vaccin quadrivalent. Dans le cadre des études Edith I à VI, la substitution du vaccin GARDASIL[®] par GARDASIL 9 a significativement réduit le nombre de cancers du col invasifs, les néoplasies du col de haut grade et les lésions intra-épithéliales de bas grade. Un impact plus limité a été trouvé pour les condylomes acuminés externes [27,28]. Ce vaccin nonavalent semblait donc prometteur sous réserve d'une bonne couverture vaccinale en France.

Conclusion

Les parents des élèves de sixième semblent avoir été réceptifs à la campagne d'information avec remise de la brochure de l'INPES. Les connaissances des parents

ont pu s'accroître à l'aide de la brochure d'information ou de l'intérêt que l'intervention a suscité sur le sujet. La vaccination et l'intention vaccinale étaient plus importantes comparativement au premier questionnaire. L'information était probablement un élément facilitant dans une décision telle que la vaccination. La couverture vaccinale était améliorée lors du second questionnaire mais restait insuffisante.

Une vaccination obligatoire dès l'âge de neuf ans des filles et des garçons, en milieu scolaire par des infirmières formées pourrait être envisagée comme dans d'autres pays similaires mais de nombreux freins persistent en France à ce sujet.

Le vaccin nonavalent visant neuf génotypes (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) pourrait permettre une protection contre au moins 90 % des HPV responsables de cancers du col de l'utérus dans l'hypothèse d'une couverture vaccinale conséquente [29].

La brochure distribuée dans notre étude ne s'adressait clairement qu'aux parents de jeunes filles. Il faudrait étudier si la diffusion d'une information s'adressant également aux parents de garçons pourrait être bénéfique.

Enfin il serait intéressant d'évaluer l'intention vaccinale de parents d'élèves ayant reçu une brochure d'information *versus* ceux qui n'auraient pas reçu l'information pour mesurer l'impact de l'intervention d'information en elle-même.

Remerciements

Les auteurs remercient l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Basse-Normandie d'avoir accordé une subvention au projet par le biais du réseau Onco Basse Normandie et l'Institut National de Promotion et d'Education à la Santé (INPES) pour avoir fourni gracieusement les brochures d'information.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Le vaccin contre les papillomavirus Gardasil 9 rec... - MesVaccins.net [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. <https://www.mesvaccins.net/web/news/10571-le-vaccin-contre-les-papillomavirus-gardasil-9-recommande-a-la-place-des-vaccins-gardasil-et-cervarix>
2. infections à Papillomavirus humains (HPV) | Vaccination Info Service [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
3. La vaccination préventive contre HPV | A.M.U.B. [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. <http://www.amub.be/revue-medicale-bruxelles/article/la-vaccination-preventive-contre-hpv-1031>
4. Couverture vaccinale : le bilan reste contrasté en... - MesVaccins.net [Internet]. [cited 2017 Aug 1]. <https://www.mesvaccins.net/web/news/7615-couverture-vaccinale-le-bilan-reste-contraste-en-2015>
5. Le nouveau plan cancer 2014-2019 - Ce qui est nouveau en Gynécologie | Gynéco Online [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. <http://www.gyneco-online.com/canc%C3%A9rologie/le-nouveau-plan-cancer-2014-2019-ce-qui-est-nouveau-en-gyn%C3%A9cologie>
6. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
7. Eve S, Pham A-D, Blaizot X, Turck M, Raginel T. [Human papillomaviruses vaccination: Parental awareness and acceptance of the vaccine for children in Lower Normandy schools and informative campaign during the 2015-2016 school year]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2017 Apr 12
8. Pratiques et attitudes des médecins généralistes de Besançon vis-à-vis de la vaccination anti-HPV - EM|consulte [Internet]. [cited 2017 Aug 29]. <http://www.emconsulte.com/en/article/1087920>
9. Rutten LJF, St Sauver JL, Beebe TJ, Wilson PM, Jacobson DJ, Fan C, et al. Clinician knowledge, clinician barriers, and perceived parental barriers

regarding human papillomavirus vaccination: Association with initiation and completion rates. *Vaccine*. 2017 Jan 3;35(1):164–9

10. Mr DC, Ja T, Jj C, Cl A, Kl B. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Motivators, Barriers, and Brochure Preferences Among Parents in Multicultural Hawai'i: a Qualitative Study. *J Cancer Educ* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Aug 1]; <http://europepmc.org/abstract/med/26951482>
11. World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 Jun 5
12. Ali H, McManus H, O'Connor CC, Callander D, Kong M, Graham S, et al. Human papillomavirus vaccination and genital warts in young Indigenous Australians: national sentinel surveillance data. *Med J Aust*. 2017 Mar 20;206(5):204–9
13. Lurie S, Mizrahi Y, Chodick G, Katz R, Schejter E. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine on genital warts in an opportunistic vaccination structure. *Gynecol Oncol*. 2017 Jun 8
14. Lindley MC, Jeyarajah J, Yankey D, Curtis CR, Markowitz LE, Stokley S. Comparing human papillomavirus vaccine knowledge and intentions among parents of boys and girls. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016 Jun 2;12(6):1519–27
15. La Vaccination HPV | Gynéco Online [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. <http://www.gyneco-online.com/canc%C3%A9rologie/la-vaccination-hpv>
16. Patrice Mathevet, Martine Jacot-Guillarmod. Actualités sur le dépistage et la prévention des infections à VPH dans le cadre des cancers du col utérin. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2017 Jun 15]. <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-492/Actualites-sur-le-depistage-et-la-prevention-des-infections-a-VPH-dans-le-cadre-des-cancers-du-col-uterin>
17. Prescrire - Tous les articles en Une Vaccins papillomavirus et syndromes de Guillain-Barré : gérer les incertitudes”, 1er juin 2016 [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52058/0/NewsDetails.aspx>
18. Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>

19. McLean HQ, VanWormer JJ, Chow BDW, Birchmeier B, Vickers E, DeVries E, et al. Improving Human Papillomavirus Vaccine Use in an Integrated Health System: Impact of a Provider and Staff Intervention. *J Adolesc Health*. 2017 Apr 24
20. Gottvall M, Stenhammar C, Grandahl M. Parents' views of including young boys in the Swedish national school-based HPV vaccination programme: a qualitative study. *BMJ Open*. 2017 Feb 28;7(2):e014255
21. Nadarzynski T, Smith H, Richardson D, Pollard A, Llewellyn C. Perceptions of HPV and attitudes towards HPV vaccination amongst men who have sex with men: A qualitative analysis. *Br J Health Psychol*. 2017 May;22(2):345–61
22. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
23. Avis relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20170210_prev_infecthpvplacegardasil9.pdf
24. Kessler TA. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection. *Semin Oncol Nurs*. 2017 May;33(2):172–83
25. Nouveau Vaccin HPV nonavalent : pour une meilleure protection | Gynéco Online [Internet]. [cited 2017 Aug 1]. <http://www.gyneco-online.com/gyn%C3%A9cologie/nouveau-vaccin-hpv-nonavalent-pour-une-meilleure-protection>

Publication en cours de révision dans la revue Plos One : SERMAN F, FAVRE J, DEKEN V, GUITTET L, MESSAADI N, DUHAMEL A, LAUNAY L, BERKHOUT C, RAGINEL T, *The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office*

PLOS ONE

The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-19-15030
Article Type:	Research Article
Full Title:	The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office
Short Title:	Social inequalities and cervical cancer screening
Corresponding Author:	Fanny Serman, Ph.D., M.D. Lille University Lille, FRANCE
Keywords:	
Abstract:	<p>Background: The cervical cancer (CC) screening rate is known to be strongly associated to the socioeconomic status of women. Our objective was to assess whether it was also associated to an aggregated deprivation marker defined at the location of family physicians' (FP) offices.</p> <p>Methods: To demonstrate this association, we 1) collected from the claim database of the French Health Insurance Fund (HIF) data regarding the registered FP and their enlisted female patients eligible for CC screening, 2) carried out to all the registered FP a telephone survey to brief whether they were performing Pap smears in their practices and 3) geotracked all the FP offices in the smallest existing blocks of socioeconomic homogenous populations (IRIS) that were assigned a census derived marker of deprivation, the European Deprivation Index (EDI).</p> <p>Results: Of 348 eligible FP, 343 responded to the telephone survey (98.6%) and were included for analysis, gathering 88,152 female enlisted patients aged 25-65 years old. In multivariate analysis (adjusted on the gender of the FP and the performance of pap-smears by the practitioner), the EDI of the location of the FP offices was strongly associated to the cervical cancer screening participation rate of female eligible patients ($p < 0.001$).</p> <p>Conclusion: The EDI of the location of family physicians' offices seems to be a robust marker to predict female patients' participation to cervical cancer screening.</p>
Order of Authors:	<p>Fanny Serman, Ph;D., M.D.</p> <p>Jonathan Favre</p> <p>Valerie Deken</p> <p>Lydia Guittet</p> <p>Nassir Messaadi</p> <p>Alain Duhamel</p> <p>Ludivine Launay</p> <p>Christophe Berkhout</p> <p>Thibaut Raginel</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure	This study was granted by the French Ministry of Health (PREPS: LIC-14-14-0615, 12/19/2014) and sponsored by the University Hospital of Lille.
Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the	The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript

work included in this submission. Review the [submission guidelines](#) for detailed requirements. View published research articles from [PLOS ONE](#) for specific examples.

This statement is required for submission and **will appear in the published article** if the submission is accepted. Please make sure it is accurate.

Unfunded studies

Enter: *The author(s) received no specific funding for this work.*

Funded studies

Enter a statement with the following details:

- Initials of the authors who received each award
- Grant numbers awarded to each author
- The full name of each funder
- URL of each funder website
- Did the sponsors or funders play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript?
- **NO** - Include this sentence at the end of your statement: *The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*
- **YES** - Specify the role(s) played.

* typeset

Competing Interests

Use the instructions below to enter a competing interest statement for this submission. On behalf of all authors, disclose any [competing interests](#) that could be perceived to bias this work—acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.

This statement **will appear in the published article** if the submission is accepted. Please make sure it is accurate. View published research articles from [PLOS ONE](#) for specific examples.

The authors have declared that no competing interests exist

NO authors have competing interests

Enter: *The authors have declared that no competing interests exist.*

Authors with competing interests

Enter competing interest details beginning with this statement:

I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: [insert competing interests here]

* typeset

Ethics Statement

Enter an ethics statement for this submission. This statement is required if the study involved:

- Human participants
- Human specimens or tissue
- Vertebrate animals or cephalopods
- Vertebrate embryos or tissues
- Field research

Write "N/A" if the submission does not require an ethics statement.

General guidance is provided below. Consult the [submission guidelines](#) for detailed instructions. **Make sure that all information entered here is included in the Methods section of the manuscript.**

This study was a preliminary one to the PaCUD AHL-Gé trial, which was approved by the French Agency for the Safety of Health Products (ANSM, 2015-A01331-48, 10/06/2015) and by the Ethics Committee North-West III of Caen (2015-23, 02/03/2016). The registration number on ClinicalTrials.gov is: NCT02749110

Format for specific study types

Human Subject Research (involving human participants and/or tissue)

- Give the name of the institutional review board or ethics committee that approved the study
- Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research
- Indicate the form of consent obtained (written/oral) or the reason that consent was not obtained (e.g. the data were analyzed anonymously)

Animal Research (involving vertebrate animals, embryos or tissues)

- Provide the name of the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board that reviewed the study protocol, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval
- Include an approval number if one was obtained
- If the study involved *non-human primates*, add *additional details* about animal welfare and steps taken to ameliorate suffering
- If anesthesia, euthanasia, or any kind of animal sacrifice is part of the study, include briefly which substances and/or methods were applied

Field Research

Include the following details if this study involves the collection of plant, animal, or other materials from a natural setting:

- Field permit number
- Name of the institution or relevant body that granted permission

Data Availability

Authors are required to make all data underlying the findings described fully available, without restriction, and from the time of publication. PLOS allows rare exceptions to address legal and ethical concerns. See the [PLOS Data Policy](#) and [FAQ](#) for detailed information.

No - some restrictions will apply

A Data Availability Statement describing where the data can be found is required at submission. Your answers to this question constitute the Data Availability Statement and **will be published in the article**, if accepted.

Important: Stating 'data available on request from the author' is not sufficient. If your data are only available upon request, select 'No' for the first question and explain your exceptional situation in the text box.

Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?

Describe where the data may be found in full sentences. If you are copying our sample text, replace any instances of XXX with the appropriate details.

- If the data are **held or will be held in a public repository**, include URLs, accession numbers or DOIs. If this information will only be available after acceptance, indicate this by ticking the box below. For example: *All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX).*
- If the data are all contained **within the manuscript and/or Supporting Information files**, enter the following: *All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.*
- If neither of these applies but you are able to provide **details of access elsewhere**, with or without limitations, please do so. For example:

Data cannot be shared publicly because of [XXX]. Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee (contact via XXX) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

The data underlying the results presented in the study are available from (include the name of the third party

Data cannot be shared publicly because of medical confidentiality. The data underlying the results presented in the study are available from the French Health Insurance Fund (CPAM des Flandres, 2 Rue de la Batellerie 59386 Dunkerque, laurent.duplessy@cpam-flandres.cnamts.fr).

<p><i>and contact information or URL).</i></p> <ul style="list-style-type: none">• This text is appropriate if the data are owned by a third party and authors do not have permission to share the data. <p>* typeset</p>	
Additional data availability information:	

From:

Fanny Serman, PhD, MD

and Christophe BERKHOUT, Professor of Family Medicine / General Practice, MD

Department of General Medicine, University of Lille, UDSL, Faculty of Medicine

59045 Lille Cedex, France

Tel: +33 320626921

Email: fanny.serman@gmail.com

To:

Joerg Heber

PLOS ONE's Editor-in-Chief

May 27th 2019

Dear Joerg Heber,

We are glad to submit the cross-sectional study entitled "The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office" by Fanny Serman, Jonathan Favre, Valérie Deken, Lydia Guittet, Michaël Rochoy, Nassir Messaadi, Alain Duhamel, Guy Launoy, Christophe Berkhout and Thibaut Raginel, for consideration for publication in *PLOS ONE*.

This work shows that a low socio-economic status around a family physician practice is strongly associated to a low uterine cervical cancer screening rate for this practice, even by taking into account gender and performance of pap smears by the practitioner. Thus the socio-economic index around the practice, as a good predictor of cervical cancer screening, allows Public Health steps to be better targeted.

This study is part of the preliminary studies of the PaCUDAHL-Gé clinical trial, which evaluates the benefit of self-collected vaginal sample with HPV test for increasing the uterine cervical cancer screening rate.

All authors met authorship criteria by significantly participating to the study and have no conflicts of interest to disclose.

This study follows the STROBE guidelines for cross-sectional studies.

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. Two preliminary studies of PaCUDAHL-Gé, using the same database provided by the French Health Insurance Fund, have already been published and are listed in the references.

Thank you for your consideration.

Sincerely yours,

Fanny Serman, MD, PhD

Christophe Berkhout, MD, Professor in Family Medicine/General Practice

The association between cervical cancer screening participation and the deprivation index of the location of the family practitioner's office

Authors

Fanny Serman*¹, Jonathan Favre¹, Valérie Deken², Lydia Guittet^{3, 4, 5}, Michaël Rochoy¹, Nassir Messaadi¹, Alain Duhamel², Ludivine Launay^{3, 4, 5}, Christophe Berkhout¹, Thibaut Raginel^{4, 5}.

¹ Department of General Medicine, School of Medicine, Lille University, Lille, France.

² Department of Public Health, University Hospital of Lille, Lille University, Lille, France.

³ Department of Epidemiological Research and Evaluation, University Hospital Caen, France

⁴ INSERM U1086 « Anticipe », University Hospital Caen, Normandie University, Caen, France.

⁵ Department of General Medicine, Medical School, Normandie University, Caen, France.

*** Corresponding author Dr. Fanny Serman (fanny.serman@gmail.com)**

Word count: **2360 (Abstract 223)**

Number of tables **3**

Number of figures **3**

Abstract

Background: The cervical cancer (CC) screening rate is known to be strongly associated to the socioeconomic status of women. Our objective was to assess whether it was also associated to an aggregated deprivation marker defined at the location of family physicians' (FP) offices.

Methods: To demonstrate this association, we 1) collected from the claim database of the French Health Insurance Fund (HIF) data regarding the registered FP and their enlisted female patients eligible for CC screening, 2) carried out to all the registered FP a telephone survey to brief whether they were performing Pap smears in their practices and 3) geotracked all the FP offices in the smallest existing blocks of socioeconomic homogenous populations (IRIS) that were assigned a census derived marker of deprivation, the European Deprivation Index (EDI).

Results: Of 348 eligible FP, 343 responded to the telephone survey (98.6%) and were included for analysis, gathering 88,152 female enlisted patients aged 25-65 years old. In multivariate analysis (adjusted on the gender of the FP and the performance of pap-smears by the practitioner), the EDI of the location of the FP offices was strongly associated to the cervical cancer screening participation rate of female eligible patients ($p < 0.001$).

Conclusion: The EDI of the location of family physicians' offices seems to be a robust marker to predict female patients' participation to cervical cancer screening.

Introduction

Worldwide in 2012, cervical cancer (CC) was the second most frequent cancer in women after breast cancer¹ with 80% of cancers occurring in developing countries². In France, CC was responsible for 1,102 deaths³, with the strongest specific mortality in the Nord-Pas-de-Calais region⁴ (in which French Flanders are located). The French guidance recommends CC

screening by pap smears every three years for women aged 25 to 65 years old^{4,5} since it was widely associated with a reduction of both CC incidence and specific mortality⁶⁻⁸.

Socioeconomic deprivation is a major risk factor of both lack of vaccination⁹ and lack of regular gynecological follow-up¹⁰ and as consequence, CC screening^{11,12}. According to a 2003 worldwide meta-analysis, being part of a low social class was associated to almost 100% increased risk of CC development and to 60% increased risk regarding dysplasia¹³.

In France, 85% of pap smears were performed by gynecologists in 2010⁵. Only 53% of family physicians (FP) performed pap smears in 2013¹⁴. Increasing the number of pap smears performed by FP could help in targeting unscreened women not managed by a gynecologist¹⁵. To our knowledge, only one French study, based on a telephone survey, analyzed the association between the socioeconomic status of the dwelling area of the FP office and the CC screening participation rate of female patients¹⁶.

The main objective of this study was to measure the association of a deprivation index of location of the FP's office and the CC screening rate in a multivariate analysis taking into account the gender of the FP and the performance of pap smears by the practitioner.

Methods

Design

The data of this study was collected between January 1st, 2013 and December 31, 2014 from the claim database of the Health Insurance Fund (HIF) of French Flanders, an individual telephone survey and the population census database of 2007. This study was a necessary preliminary to the PaCUDAHL-Gé¹⁷ randomized clinical trial, assessing a HPV self-sampling device provided by the FP to female patients not participating in the usual opportunistic CC screening program.

Population

The population was the 402 FP registered by the HIF of Flanders¹⁸. French patients have to be enlisted on a FP patients list (this FP partially acting as a gatekeeper) to have their fee for service health costs better reimbursed by the mandatory health insurance. Physicians appointed by less than 100 female patients were excluded in order to avoid other practices than primary care (acupuncture, homeopathy, angiology, ultrasound...) and practice instability (starting or ending of career). Physicians retired before December 31, 2014 or refusing to answer to the telephone survey were also excluded.

Individual level variables

For each FP, we collected from the HIF database: the name and gender of the FP, the postal address of the FP office, the number of registered patients on January 19, 2015, the number of enlisted female patients aged from 25 to 65 years (theoretically eligible for CC screening) on January 19, 2015, and the number of these women who had at least one Pap test cytology refunded between January 1, 2013 and the December 31, 2014. The CC screening participation rate in 25-65 years old women was computed for each FP as the number of those who underwent at least one Pap test during the monitored two years divided by their total number.

An extensive telephone survey was carried out between January and July 2015. In order to maximize the response rate, each FP was asked one single question: "do you perform Pap smears yourself in your practice?" A binary variable was allocated according to the yes/no answer.

Geographical area level variables

Each FP's office was geotracked using the National Geographic Institute (IGN)¹⁹ mapping and attributed the code of the corresponding IRIS (regrouped statistical information blocks) as

defined by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE)²⁰. The IRIS is the smallest available statistical census unit in France allowing for studies on an infra-municipal level. IRIS divisions roughly match islets of 1500 to 5000 individuals with relatively homogeneous social characteristics. Villages or small towns constitute one single IRIS whereas larger towns are divided in several, resulting in around 50,000 IRIS in France. French Flanders is divided into 234 IRIS.

Each IRIS (and thus each FP office settled in it) can be associated with its European Deprivation Index (EDI)²¹ which is an ecological marker reflecting the individual deprivation experience in the area. This index was developed as the weighted sum of eleven variables quantifying fundamental needs associated with both objective and subjective poverty²¹:

$$\begin{aligned} \text{Score EDI} = & 0.11 \times \text{“Overcrowding”} \\ & + 0.34 \times \text{“No access to a system of central or electric heating”} \\ & + 0.55 \times \text{“Non-owner”} \\ & + 0.47 \times \text{“Unemployment”} \\ & + 0.23 \times \text{“Foreign nationality”} \\ & + 0.52 \times \text{“No access to a car”} \\ & + 0.37 \times \text{“Unskilled worker-farm worker”} \\ & + 0.45 \times \text{“Household with 6 p persons”} \\ & + 0.19 \times \text{“Low level of education”} \\ & + 0.41 \times \text{“Single-parent household”}: \end{aligned}$$

Variables exist in both European individual surveys of deprivation and national population censuses, allowing the EDI to be replicable over 25 European countries and transposable in time. We used EDI data based on the 2007 French national census. The INSERM “Anticipe” unit based in Caen (Normandy, France) computed the EDIs where FP offices were located.

Each IRIS can be classified into quintiles according to its degree of deprivation (for entire mainland France: quintile 1[-5.3;-1.3], quintile 2[-1.3;0.7], quintile 3[-0.7;0], quintile 4:[0;0.9] quintile 5[0.9;20.5])²¹.

Cartography

ImageJ was used to create choropleth maps of quantitative variables on IRIS level in French Flanders: number of FP, EDI and CC screening participation rates.

Statistical methods

Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation, median, interquartile and range; and the categorical variables are expressed as numbers (percentage). In this study, there were two levels for the data: the individual level (FP's characteristics and the outcome "the cervical cancer screening participation rate") that were nested in the geographical level (variable EDI). The analysis of EDI was performed by using a hierarchical mixed model. This statistical model takes into account the hierarchical structure of data. The association between each individual characteristic of FP's and the screening participation rate was analysed separately using the Pearson correlation coefficient for continuous variables and a two-sided Student parametric test for binary variables. The variables having a p-value less than 0.2 were introduced in a multivariate analysis in order to identify the subset of variables linked to the outcome (the CC screening participation rate). This multivariate analysis was performed by using a hierarchical mixed model to take into account the geographical level (variable EDI). The size effect was represented by the mean difference with 95% Confidence Interval. The significant level for the tests was 0.05. Data were analysed by the biostatistics department of the university hospital of Lille, using SAS[®] software (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Demography

Among the 402 FP registered at the HIF of Flanders, 50 were excluded because they had less than 100 female patients on their patients list and four were excluded for retirement. Of the 348 included FP, five refused to answer the telephone survey (response rate: 98.6%). In total, 343 FP were included for analysis, managing 128,175 female listed patients, 88,152 being aged 25-65 years old (see Fig 1).

Fig 1: Flow chart of family physicians included

The majority of FP was male (78.4%), had an office located in an urban area (68.5%) and about the half (53.1%) performed Pap smears themselves. Less than half of FPs (48.1%) had their office in the most deprived areas (EDI within the fifth national quintile). More than the half of the rural IRIS did not count any FP (see Fig 2).

Fig 2: Family physicians density (above); urban and rural zones (under) in the French Flanders

The overall CC screening participation rate (namely the total number of 25-65 screened female patients divided by the total number of 25-65 female patients) over two years was 42.3% (Table 1).

Table 1: descriptive results among family physicians included

Total of Family Physicians (FP), n		343
Gender, n (%)	Male	269 (78.4)
	Female	74 (21.6)
Performance of Pap smears by FP, n (%)	Performer	182 (53.1)
Distribution of FP, n (%) (among the national quintiles of the European Deprivation Index *)	1 st quintile (the less deprived)	21 (6.1)
	2 nd quintile	21 (6.1)
	3 rd quintile	67 (19.5)
	4 th quintile	69 (11.4)
	5 th quintile (the most deprived)	165 (48.1)

FP office location, n (%)	rural area	108 (31.5)
	urban area	235 (68.5)
	Dunkirk urban area	148 (63.0)
	Hazebrouck	17 (7.2)
	Bailleul	12 (5.1)
	Armentieres urban area	58 (24.7)
FP female patients, n	total	128175
	25-65 female patients	88152
	25-65 screened female patients	37255
	median (Q1- Q3)	352 (264 : 450)
	mean (\pm SD)	374 (\pm 157)
	values range	[100 - 1104]
Uterine cervical cancer screening rate, %	overall rate **	42.3
	median (Q1- Q3)	44 (39- 48)
	mean (\pm SD)	43 (\pm 7)
	values range	[20 - 62]
European Deprivation Index of FP location	median (Q1- Q3)	1.9 (-0.6 - 3.7)
	values range	[-4.3 - 15.6]

Keys:

SD=standard deviation

Q1-Q3=interquartile interval

%=percent

n=frequency

* Quintiles of European Deprivation Index for entire mainland France are:

quintile 1[-5.3;-1.3], quintile 2[-1.3;0.7], quintile 3[-0.7;0], quintile 4:[0;0.9] quintile 5[0.9;20.5]²¹

** Overall Uterine cervical cancer screening rate corresponds to the total rate in the studied area namely 25-65 screened female patients divided by total of 25-65 female patients

Both the most deprived areas and the lowest CC screening rates were found in the urban zones where socioeconomic disparities were more blatant (see Fig 3).

Fig 3: Cervical cancer screening participation rate (above); socio-economic levels (under) in the French Flanders

Main result

In univariate analysis (Table 2), the association between the socioeconomic status of the dwelling area of the FP office and the CC screening participation rate of female patients was significant. The difference was also significant when the FP was a female and when the FP was performing smears. There was no difference in the CC screening rate depending on the

number of enlisted patients in general and on the number of female patients aged 25-65 years old in particular.

Table 2: bivariate analysis of the cervical cancer screening participation rate

Variable	Coefficient (95% CI)	p-value
EDI	-0.596 (-0.805 to -0.388) ⁺⁺	<.0001
Practice size (number of enlisted patients in general)	-0.716 (-3.262 to 1.830) ⁺⁺⁺	0.58
Practice size (number of female)	0.693 (-4.016 to 5.401) ⁺⁺⁺	0.77
Gender of the FP (female versus male)	2.368 (0.596 to 4.141) ⁺	0.009
Practice of pap-smears by the FP (yes versus no)	2.340 (0.885 to 3.794) ⁺	0.002

Keys:

95% CI: 95% Confidence Interval

EDI: European Deprivation Index

- +** Coefficient represents the mean difference in participation rate (versus reference), (IC95%)
- ++** Coefficient represents the mean variation in participation rate for an increase of one unit,(IC95%)
- +++** Coefficient represents the mean variation in participation rate for an increase of 1000 unit,(IC95%)

Using multivariate analysis (Table 3), the association between the CC screening participation rate and the EDI was still significant, as the performance of pap smears by the FP.

Table 3: multivariate analysis of the cervical cancer screening participation rate

Variable	Coefficient (95% CI)	p-value
EDI	-0.562 (-0.771 to -0.354) ⁺	<.0001
Gender of the FP (female versus male)	1.495 (-0.226 to 3.217) ⁺⁺	0.088
Practice of pap-smears by the FP (yes versus no)	1.711 (0.266 to 3.156) ⁺⁺⁺	0.020

Keys:

95% CI: 95% Confidence Interval;

EDI: European Deprivation Index

- +** Coefficient represents the mean difference in participation rate for an increase of one unit, adjusted for the variable “FPs performing pap-smears” and Gender (IC95%)
- ++** Coefficient represents the mean difference in participation rate between FPs female versus FPs Male, adjusted for the variable “FPs performing pap-smears” and EDI (IC95%)
- +++** Coefficient represents the mean difference in participation rate between FPs performing pap-smears versus not, adjusted for the variable Gender and EDI (IC95%)

Discussion

Key results

Participation to CC screening is known to be associated to socioeconomic factors, the most deprived populations being the less screened. This study demonstrated that the EDI of the

IRIS where a FP office is settled was strongly associated to the CC screening participation rate of female patients enlisted with this FP.

Limitations

Key results of this study are very robust, since they are based on almost all the practicing FP of a large territory, with an almost exhaustive telephone survey and thus insignificant risk of selection bias. Data collected from the claim database of the HIF of French Flanders are comprehensive and of good and homogenous quality²². The geotracking of FP offices in the appropriate IRIS was meticulous, and the corresponding EDI was computed by the INSERM unit "Anticipe" in Caen.

However, this study had several limitations regarding the duration of the data collection, the individual predictors of CC screening participation considered, and other ecological predictors.

Data collection regarding CC screening participation encompassed two consecutive years, whilst the recommended screening interval between two smears is in France of three years^{4,5,23}. To this point, CC screening participation rates used in this study can only be used to highlight associations with other factors: they can't be used to illustrate the absolute coverage rate of FP' female patients. The reasons for this limitation are many: 1) as shown above, they encompass two years instead of three (under-evaluation), 2) they consider that all women aged 25-65 should be screened, whilst women with a story of cervical neoplasia, sexually virgin (no intercourse ever) or hysterectomized are to be excluded (under-evaluation of about 10%¹⁶), 3) they only took into account women who had a Pap smear cytology reimbursed by the health insurance, whilst smears performed in hospitals or in maternal and child welfare centers are not considered by the health insurance (under-evaluation of about 3%), and 4) French Flanders area was chosen for the PaCUDAHL-Gé

study (and thus for this preliminary study) due to a low rate of CC screening participation²⁴: for this reasons, the resulting rate can't be extrapolated to whole national territory.

As other individual predictors of CC screening participation rates, we considered the gender of the FP and the performance of Pap smears by the FP, as found in the literature²⁵⁻²⁷. Other individual factors are also associated to the CC screening rates, as the age of women and the level of education^{12,28-31}. However we avoided inserting the level of education since it was already included in the construction of the EDI²¹. We did not have individual data about ages of the female patients.

Literature shows that another ecological predictor for CC screening rates is the delivery of health services by a gynecologist^{16,32} and also that educated women are preferentially managed by a gynecologist^{10,32}. For these reasons, it seems very unlikely that not having inserted the accessibility to a gynecologist in our equation could overestimate the association between EDI and the CC screening participation rate.

Interpretation

The association of the socioeconomic level of patients and their health behavior was expected. It points on social health disparities with a higher morbidity and a shorter life expectancy in less educated and more deprived people, whatever the average health level of a country³³⁻³⁵. Regarding CC, this condition is mainly affecting the most deprived populations, due to a lack of primary prevention (HPV vaccination) and secondary prevention (CC screening by Pap tests)^{9,10}.

The new knowledge brought to scientific evidence by this study was the link between the secondary prevention health behavior in women regarding CC screening and the location of their primary health care physician. This association was independent from the gender of the FP and the performance of Pap smears by the FP himself or herself.

This finding brought up two consequences. First of all, regarding the performance of the FP to enhance participation of women to CC screening, this was poorly depending on skills and endeavors of the FP, but mainly on the population dwelling around the family physician office. Secondary, health policies should prioritize educative and innovative initiatives (like vaginal or urinary self-sampling for a HPV-test based CC screening) in FP offices located in deprived areas.

External validity

As discussed in the limitations section, the participation rate to CC screening in this study can't simply be nationally generalized due to the two years duration of data collection and the low rate in the North of France. Nonetheless, the association with the deprivation marker (computed by the EDI) of the location of primary care practices was strong and based on a robust level of evidence, all the limitations of this study trending to reduce the strength of the association. The external validity of this study was thus high and could be generalized widely in countries with a well-developed primary health care service delivery.

Conclusions

A low socio-economic background in the neighborhood of a family practice is strongly associated with a low cervical cancer screening rate for the female patients of the practice, even by taking into account gender and performance of pap smears by the practitioner. Having a family physician which practices himself pap smears is associated with a better cervical cancer screening.

List of abbreviations

ANSM French Agency for the Safety of Health Products

CC Cervical Cancer

EDI European Deprivation Index

FP Family Physicians

HIF Health Insurance Fund

HPV Human Papilloma Virus

INSEE French National Institute for Statistics and Economic Studies

INSERM French National Institute of Health and Medical Research

IRIS Regrouped Statistical Information Islets (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique)

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the whole PaCUDAHL-Gé research group; the CPAM of Flanders and in particular Ghislaine Liekens, Laurent Duplessy, Eliane Vanderghote and Thérèse Devienne-Rollin, , for the extraction of our dataset from the SIAM-ERASME claim database; Elise Gers and Malek Dib, for the management of the PaCUDAHL-Gé research team; the 16 family medicine residents who carried out the telephone survey: Margot Badelon, Pauline Beauvallet, Ludovic Cerol, Marianne Delsert, Axel Descamps, Lynda Donat, Marie Francke, Anissa Hindi, Perrine Kuczera, Claire Laloy-Degraeve, Maxime Lamirand, Hélène Langin, Marine Pelletier, François Quersin and Camille Santandreu.

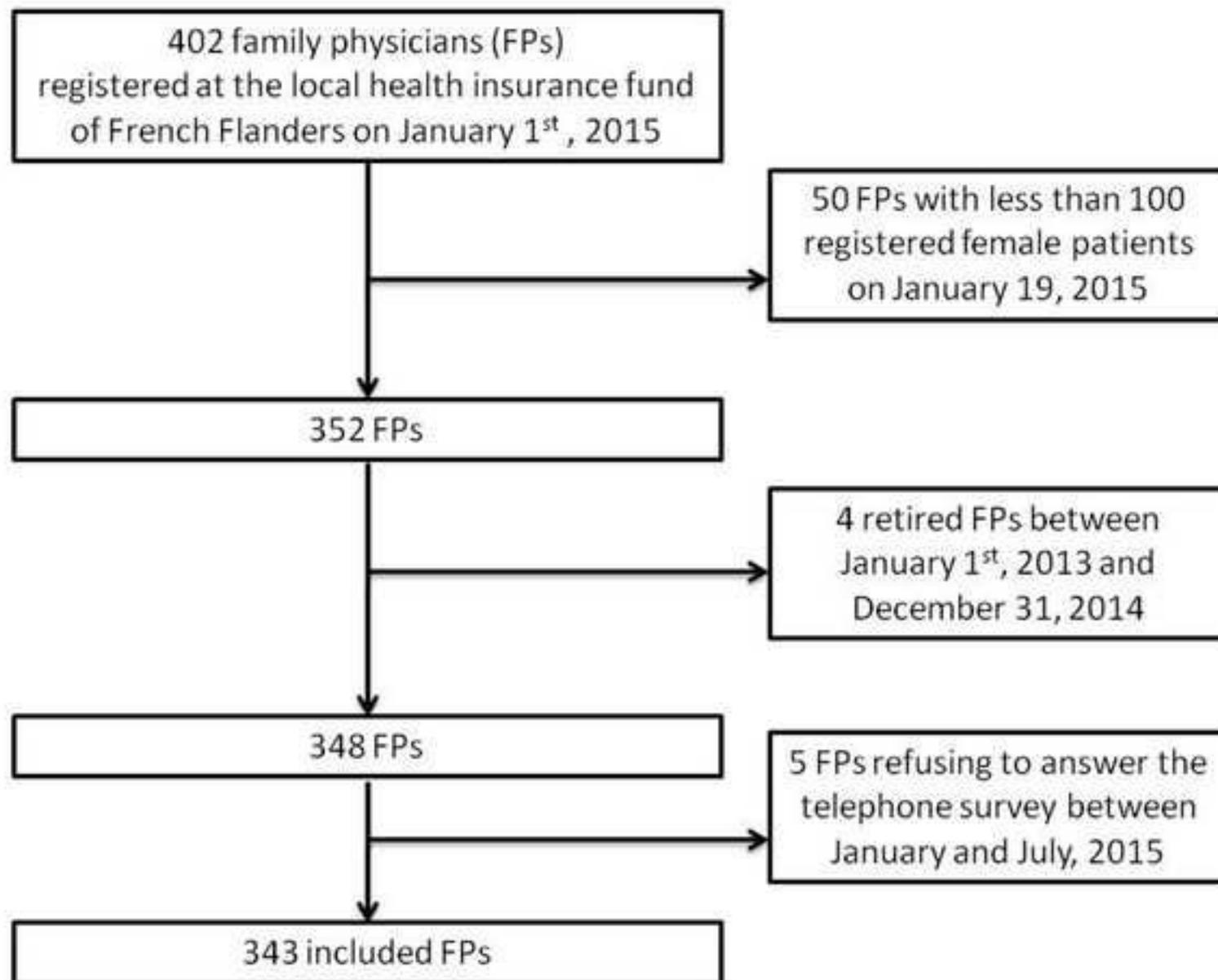
References

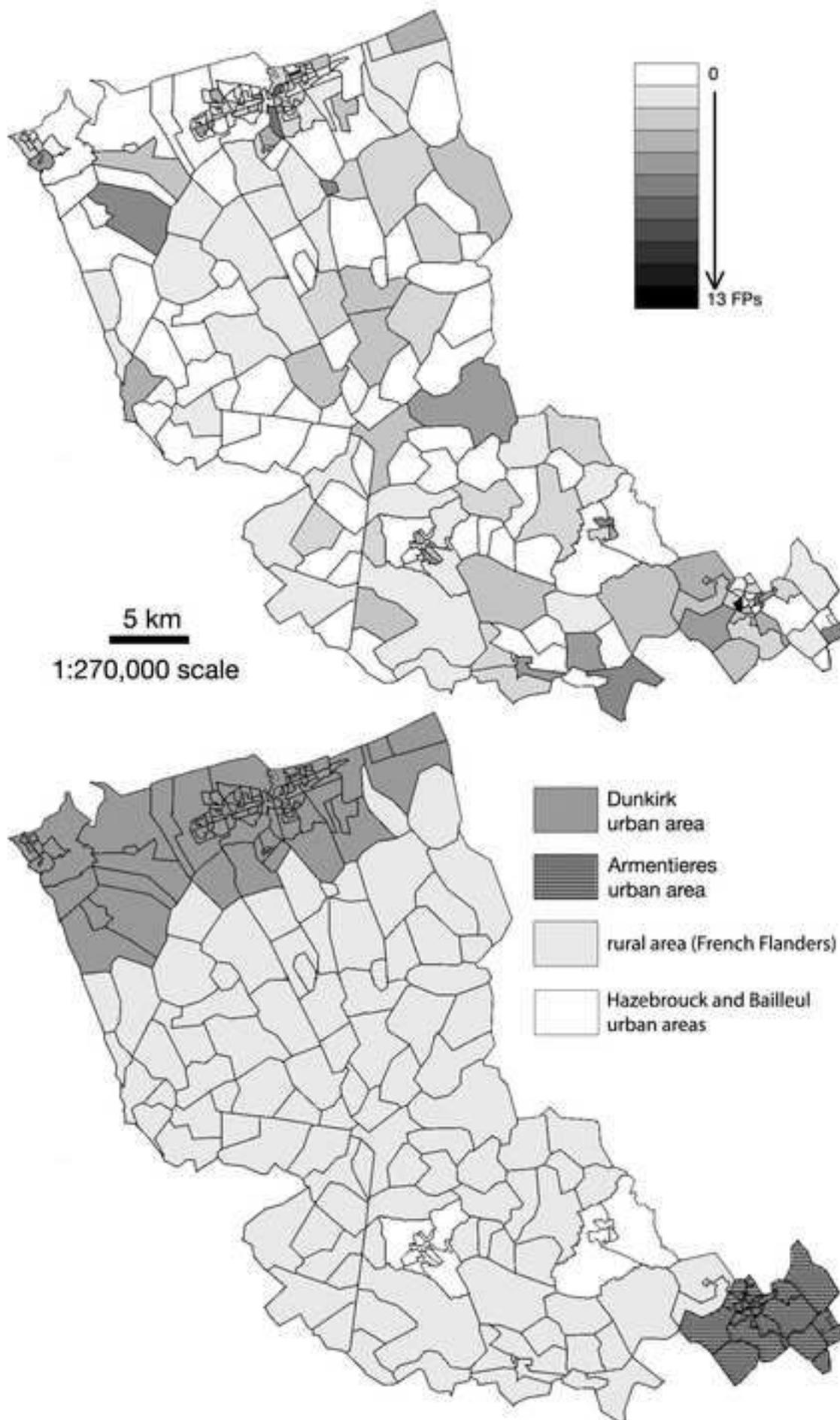
1. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr Bethesda Md. 2016;7:418–9.
2. Clifford GM. Global access to HPV vaccination: what are we waiting for? Lancet Lond Engl. 2009;374:1948–9.
3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire. ISBN : 978-2-11-138316-6.

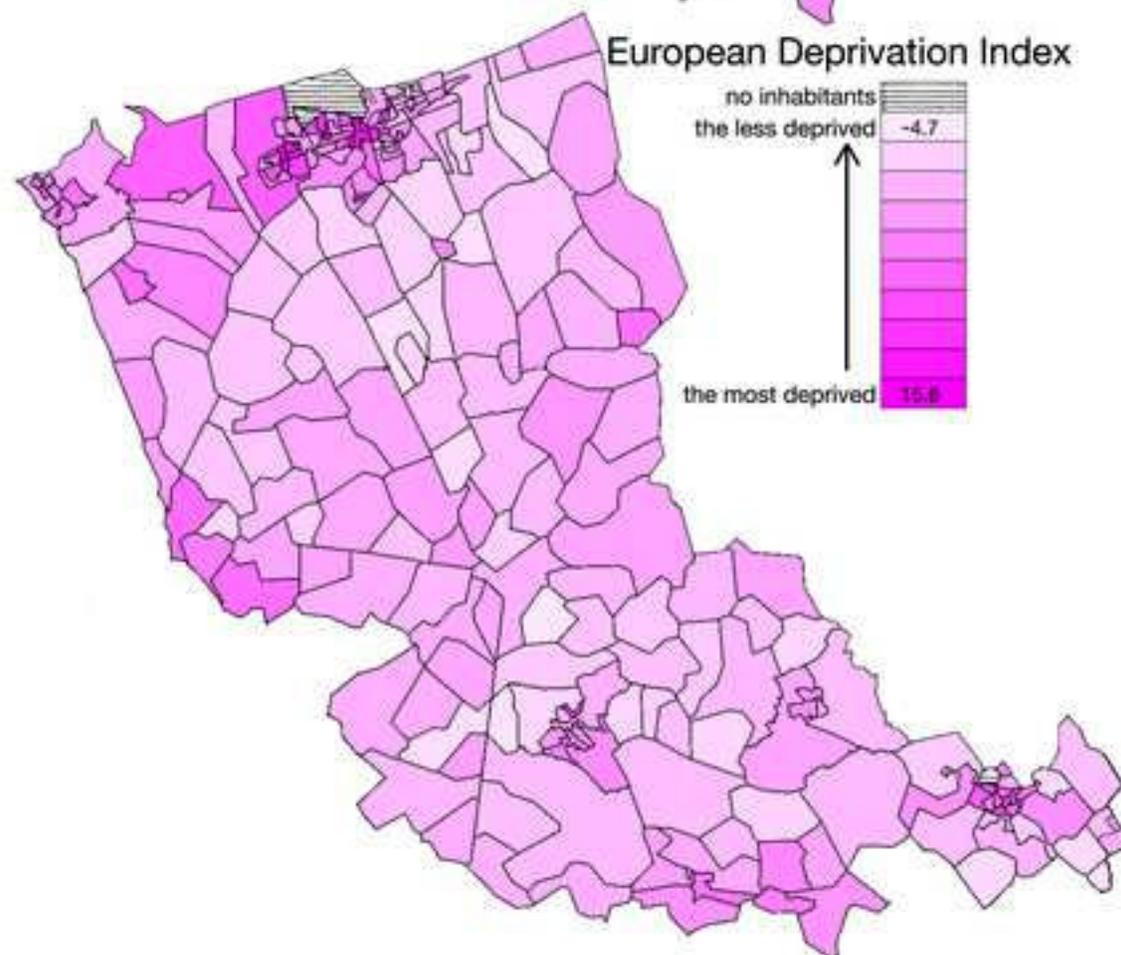
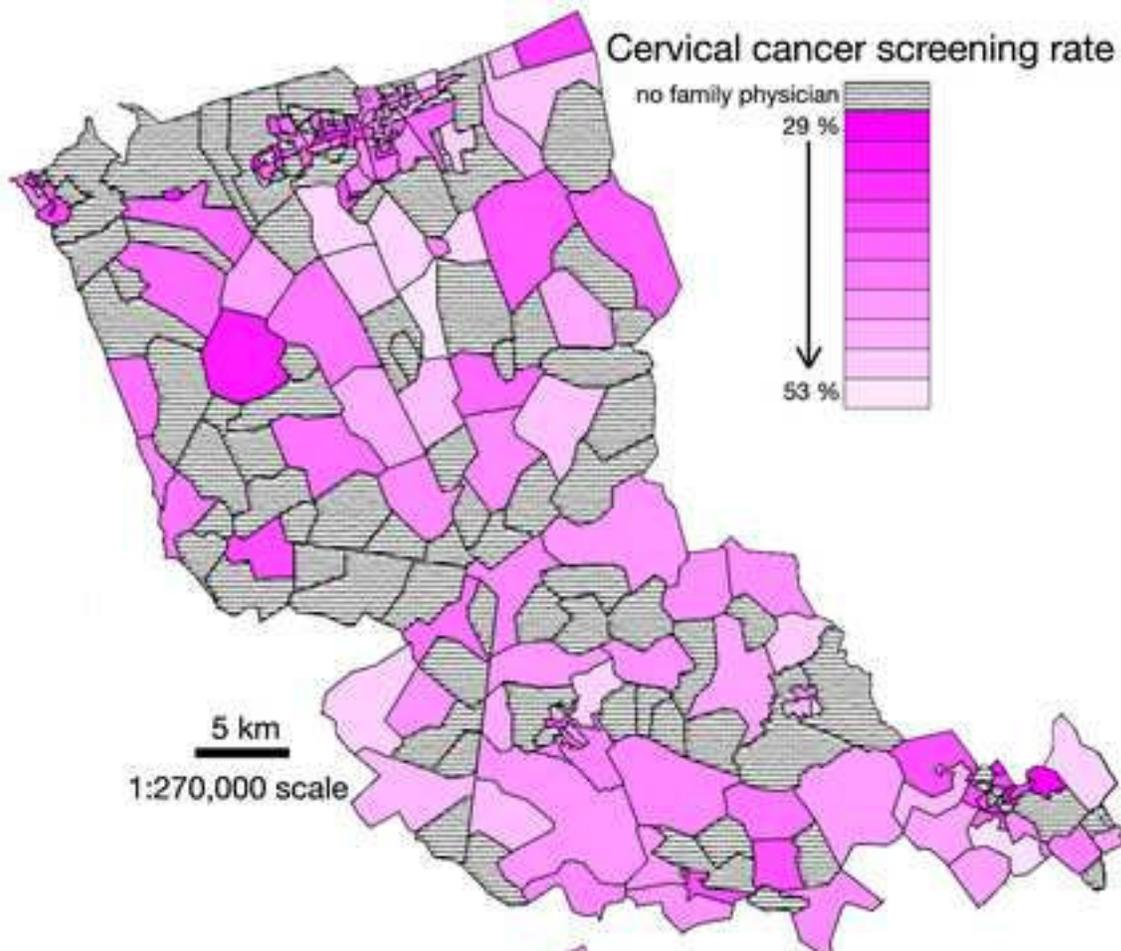
4. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Haute Autorité de Santé. Référentiel-KC Utérus juin 2013. ISBN : 978-2-11-128544-6. www.has-sante.fr
5. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Synthèse et recommandations. Haute autorité de santé. July 2010. www.has-sante.fr
6. Dugué P-A, Lynge E, Rebolj M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2014;134:2674–82.
7. Rustagi AS, Kamineni A, Weinmann S, Reed SD, Newcomb P, Weiss NS. Cervical screening and cervical cancer death among older women: a population-based, case-control study. *Am J Epidemiol*. 2014;179:1107–14.
8. Aklimunnessa K, Mori M, Khan MMH, Sakauchi F, Kubo T, Fujino Y, et al. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:511–8.
9. Bach PB. Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet Lond Engl*. 2010;375:963–4.
10. 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*. 2012;54:259–65.
11. Menvielle G, Richard J-B, Ringa V, Dray-Spira R, Beck F. To what extent is women's economic situation associated with cancer screening uptake when nationwide screening exists? A study of breast and cervical cancer screening in France in 2010. *Cancer Causes Control CCC*. 2014;25:977–83.
12. Limmer K, LoBiondo-Wood G, Dains J. Predictors of cervical cancer screening adherence in the United States: a systematic review. *J Adv Pract Oncol*. 2014;5:31–41.
13. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2003;105:687–91.
14. Rochoy M, Raginel T, Favre J, Soueres E, Messaadi N, Deken V, et al. Factors associated with the achievement of cervical smears by general practitioners. *BMC Res Notes*. 2017;10:723.
15. Favre J, Rochoy M, Raginel T, Pelletier M, Messaadi N, Deken-Delannoy V, et al. The Effect of Cervical Smears Performed by General Practitioners on the Cervical Cancer Screening Rate of their Female Patients: A Claim Database Analysis and Cross-Sectional Survey. *J Womens Health*. 2018 Mar 27
16. 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*. 2017;48:117–23.

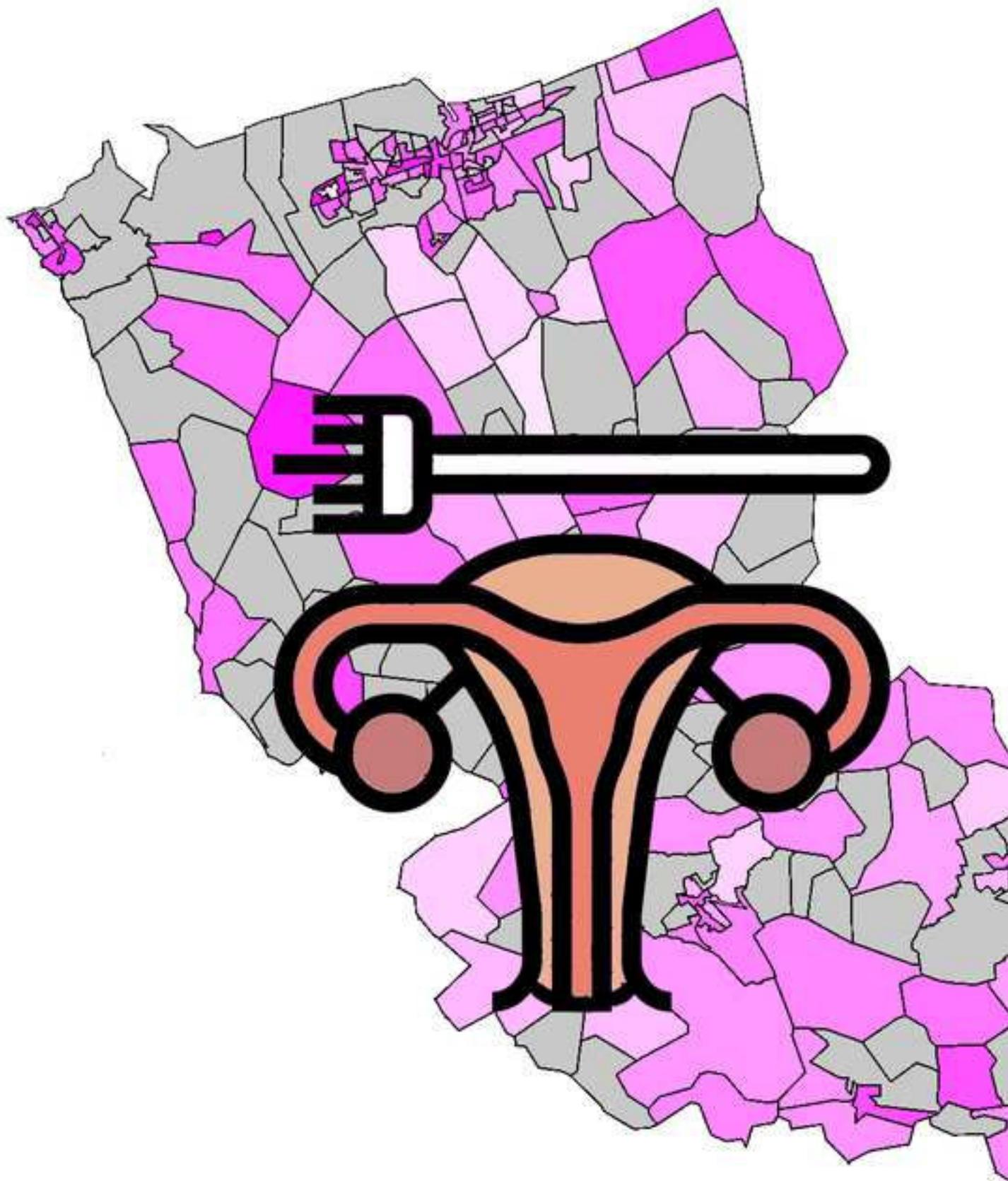
17. Berkhout C. Participation in Screening for Cervical Cancer: Interest of a Self-sampling Device Provided by the General Practitioner - ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02749110>
18. Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne - www.ameli.fr
19. Géoportail - IGN - www.geoportail.gouv.fr
20. Découpage infracommunal - Insee - <https://www.insee.fr/fr/information/2017499>
21. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:982–9.
22. Li G, Sajobi TT, Menon BK, Korngut L, Lowerison M, James M, et al. Registry-based randomized controlled trials- what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol*. 2016;80:16–24.
23. CNGOF. Recommendations pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Paris; 2007 (31e journées nationales). Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf
24. Prouvost H, Poirier G. Impact of socioeconomic factors on the participation of women living in Nord-Pas-de-Calais to cancer screening: results of the National Health Survey, France, 2002. *BEH Thématique*. 2007;2–3:17–20.
25. Barghouti FF, Takruri AH, Froelicher ES. Awareness and behavior about Pap smear testing in family medicine practice. *Saudi Med J*. 2008;29:1036–40.
26. Lewis D, Mitchell H. An evaluation of cervical screening in general practice. *Med J Aust*. 1994;160:628–32.
27. F. Beck, A.Gautier. Les pratiques de dépistage des cancers en France - Baromètre cancer [<http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BaroCancer2010/pdf/depistages-cancers.pdf>]
28. Seidel D, Becker N, Rohrmann S, Nimptsch K, Linseisen J. Socio-demographic characteristics of participation in the opportunistic German cervical cancer screening programme: results from the EPIC-Heidelberg cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:533–41.
29. Nelson W, Moser RP, Gaffey A, Waldron W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for US women aged 25–64: data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health*. 2009;18:1759–1768.
30. Kim M-H, Song Y-M, Kim B-K, Park S-M, Ko GP. Trends in Cervical Cancer Mortality by Socioeconomic Status in Korean Women between 1998 and 2009. *Korean J Fam Med*. 2013;34:258.

31. 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*. 2012;21:82–8.
32. Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. [Which factors influence screening practices for female cancer in France?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56:303–13.
33. Jones NR, Lake IR. The combined impact of rural residence and socio-economic status on premature mortality. *Health Place*. 2013;24:90–6.
34. Stafford M, Badland H, Nazroo J, Halliday E, Walthery P, Povall S, et al. Evaluating the health inequalities impact of area-based initiatives across the socioeconomic spectrum: a controlled intervention study of the New Deal for Communities, 2002-2008. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68:979–86.
35. Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, Oriol M, Jacquin J-P, Fournel P, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget*. 2016;7:1055–65.









Prévention du cancer du col de l'utérus : médecin généraliste et inégalités de santé aux prémices de la mise en place nationale du dépistage organisé

Résumé :

Les inégalités de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) sont multifactorielles et la prévention primaire du CCU par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) oncogènes pourrait présenter des similarités. Médecin de premier recours de l'ensemble de la population, le médecin généraliste (MG) pourrait avoir une place importante dans la limitation de ces inégalités et nous voulions l'explorer avant l'implémentation du dépistage organisé national français (DONF) du CCU.

La comparaison des données de remboursement de deux départements français dont l'un participait à l'expérimentation de dépistage organisé, a mis en évidence une participation au dépistage plus importante dans le département d'expérimentation. Le gradient de participation diminuant avec l'augmentation du niveau de défavorisation était plus fort dans le département d'expérimentation, et plus encore en milieu rural. Nos données ne nous ont pas permis d'explorer ces aspects pour la vaccination contre les HPV.

Interrogés sur leurs préférences pour limiter ces inégalités dans le cadre du DONF, gynécologues et MG étaient favorables au ciblage des femmes non dépistées, par invitations centralisées impliquant le médecin traitant déclaré ou en leur fournissant la liste des femmes non dépistées de leur patientèle. Le ciblage des femmes de plus de 50 ans ou défavorisées, de même que les autoprélèvements de dépistage des HPV, étaient rejetés par les praticiens.

L'ensemble de nos travaux confirmaient l'importance d'un universalisme proportionné lors de l'implémentation du DONF. L'adhésion des praticiens, dont les MG, nécessitera une information sur la motivation des mesures proposées.

Mots-clés : cancer du col de l'utérus, médecin généraliste, inégalités de santé, dépistage organisé, papillomavirus humain, vaccins, autoprélèvements, universalisme proportionné

Prevention of cervical cancer: general practitioner and health inequalities at the beginning of the national implementation of organized screening

Abstract:

Unequal participation in uterine cervical cancer screening (UCC) is multifactorial and primary prevention of UCC by vaccination against oncogenic human papillomavirus (HPV) may have similarities. As primary care physicians for the overall population, general practitioners (GPs) could be a major contributor in limiting these inequalities. We aimed to explore these contributions before the implementation of the French national organized screening (FNOS) of UCC.

The comparison of reimbursement data from two French departments, one of which experimented a regional organized screening, revealed a greater participation in screening in the experimental department. The participation gradient decreasing with the increase of deprivation was stronger in the experimental department, and moreover in rural areas. Our data did not allow us to explore these aspects for HPV vaccination.

Asked about their preferences to limit these inequalities when implementing the FNOS, gynecologists and GPs were in favour of targeting unscreened women, by centralized invitations involving the declared attending physician, or by providing them with a list of unscreened women among their patients. Targeting women over 50 years old or deprived women, as well as HPV self-sampling, were options rejected by practitioners.

Our results confirmed the importance of a proportionate universalism when implementing the FNOS. The involvement of practitioners, including GPs, will require information on the rationale of the proposed measures.

Keywords: uterine cervical cancer, general practitioner, health inequalities, organised screening, human papillomavirus, vaccines, self-sampling, proportionate universalism