



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Niveau socio-économique et dépistage du cancer du col utérin :
approche centrée sur les cabinets de médecine générale des Flandres**
(étude transversale préliminaire à l'essai PaCUDAHL en 2013-2014)

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2017 à 14h
au Pôle Formation
par **Fanny Pignolé Serman**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Régis Beuscart

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Monsieur le Docteur Nassir Messaadi

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thibaut Raginel

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

[Q1 : Q3]	Premier et troisième quartiles (à 25% et 75%)
AGC	Atypie des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome <i>in situ</i>
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASC-H	Atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
ASC-US	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
CCU	Cancer du Col de l'Utérus
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIN 1,2,3	Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale de grade I, II ou III
CIS	Carcinome in situ
CMU	Couverture Maladie Universelle
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
EDI	<i>European Deprivation Index</i> (indice européen du niveau socio-économique)
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EU-SILC	Enquête européenne " <i>Statistics on Income and Living Conditions</i> "
FCU ou FCV	Frottis Cervico-Utérin ou Frottis Cervico-Vaginal
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
IC	Intervalle de confiance
IGN	Institut National de l'information Géographique et forestière

INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRIS	Îlots Regroupés pour l'Information Statistique
IST	Infection Sexuellement Transmissible
MEL	Métropole Européenne de Lille
MG	Médecin Généraliste
OR	<i>Odds Ratio</i>
PaCUDAHL	Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : intérêt d'un dispositif d'autoprélèvement HPV remis par le médecin généraliste (ou PaCUDAHL-Gé)
PMI	Protection Maternelle et Infantile
SIRS	Cohorte de franciliens "Santé, Inégalités et ruptures Sociales"
USA	États-Unis d'Amérique
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humain

Table des matières

Résumé	1
Revue de la littérature.....	3
Le ou les cancers du col de l'utérus ?	3
Epidémiologie	3
Physiopathologie du cancer du col utérin	4
Infection à HPV	4
Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	5
Diagnostic, évolution du cancer de l'utérus et survie relative	6
Prévention	8
Prévention primaire par vaccination	8
Prévention secondaire par dépistage par FCU	11
Bientôt un dépistage par recherche d'HPV oncogènes ?	13
Conduite à tenir devant un frottis anormal	13
Prise en charge des lésions précancéreuses	15
Prise en charge du cancer du col utérin invasif.....	15
Introduction	17
Résumé de la revue de la littérature.....	17
Rationnel.....	17
Faut-il discuter l'intérêt du frottis cervico-utérin ?	17
Le niveau socio-économique bas comme facteur de risque majeur du CCU.....	19
Une approche centrée sur le cabinet de médecine générale	20
Objectifs	21
Matériels et méthodes.....	23
Conception de l'étude	23
Contexte	23
Population	24
Variables	25
À l'échelle individuelle	25
À l'échelle des quartiers	25
Cartes choroplèthes des quartiers.....	31
Analyses statistiques	31
Résultats	33
Population	33
Données démographiques	33
Principaux résultats.....	35
À l'échelle individuelle (des médecins généralistes)	35
À l'échelle des quartiers (découpage en IRIS).....	40
Discussion.....	43
Résultats clés.....	43
Interprétation.....	43

Comparabilité des résultats démographiques médicaux et sociaux.....	43
Pertinence de l'indice socio-économique EDI.....	45
Acteurs du dépistage.....	45
Causalité entre niveau socio-économique et taux de dépistage ?.....	46
Limitations.....	46
Biais internes	46
Validité externe de l'étude.....	49
Perspectives.....	50
Amélioration du dépistage de populations ciblées	50
Vers un dépistage organisé du cancer du col utérin ?.....	52
Conclusion	55
Annexes.....	57
Annexe 1 : stadification FIGO du CCU	57
Annexe 2 : classification cytologique de Bethesda	59
Annexe 3 : liste des communes dépendant de la CPAM des Flandres.....	61
Agglomération dunkerquoise.....	63
Agglomération armentéroise	65
Flandres.....	67
Annexe 4 : constructions des cartes choroplèthes	71
Annexe 5 : description du projet de recherche PaCUDAHL	73
Annexe 6 : poster du congrès CMGF Paris 2016.....	75
Annexe 7 : serment d'Hippocrate.....	77
Bibliographie.....	79

Liste des figures

Figure 1 : infections vulvaires symptomatiques à HPV	5
Figure 2 : histoire naturelle du carcinome épidermoïde de l'utérus ¹⁶	6
Figure 3 : aspect clinique du cancer du col ⁵	7
Figure 4 : analyse des survies relatives à cinq ans du CCU selon le stade ²⁴	7
Figure 5 : survies relatives à cinq ans de 25 cancers en fonction de leur incidence annuelle ²³ ..	8
Figure 6 : incidence sur sept ans des lésions cervicales de haut grade en Victoria (Australie)	10
Figure 7 : taux nationaux de scepticisme vis-à-vis des vaccins en 2016 ³⁰	11
Figure 8 : classification cytologique de Bethesda ⁶	12
Figure 9 : synthèse de la conduite à tenir en cas de FCU anormal.....	14
Figure 10 : « <i>fact box</i> » pour le dépistage du cancer du col utérin ⁵⁰	19
Figure 11 : territoire géré par la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières.	24
Figure 12 : division en 122 communes du territoire de la CPAM des Flandres.....	26
Figure 13 : division en 234 IRIS du territoire de la CPAM des Flandres.	27
Figure 14 : schéma méthodologique de construction de l'EDI ^{64,69}	28
Figure 15 : score EDI comme somme pondérée de 10 variables de pauvreté relative.....	29
Figure 16 : carte de l'indice de défavorisation EDI sur 5 pays européens ⁷⁰	30
Figure 17 : diagramme de flux de l'étude	33
Figure 18 : distribution des MG des Flandres selon l'indice de défavorisation	34
Figure 19 : répartition géographique des MG sur le territoire de la CPAM des Flandres.....	35
Figure 20 : distribution du taux de dépistage en fonction de l'indice de défavorisation.....	36
Figure 21 : répartition des communes dans les zones urbaines ou rurales	38
Figure 22 : distribution du taux de dépistage du CCU dans les agglomérations urbaines	39
Figure 23 : distribution du taux de dépistage dans les Flandres	40
Figure 24 : inégalités socio-économiques en Flandres	41
Figure 25 : inégalités du taux de dépistage du cancer du col de l'utérus en Flandres.....	41

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques démographiques de la population des MG des Flandres	34
Tableau 2 : caractéristiques médicosociales moyennes des 343 médecins généralistes	36
Tableau 3 : analyses univariées et multivariées du taux de dépistage des MG	37
Tableau 4 : caractéristiques médicosociales moyennes selon les zones.....	38
Tableau 5 : analyses univariées du taux de dépistage des MG par zone géographique	40

Résumé

Introduction : En 2012 le cancer du col utérin (CCU) représentait le deuxième cancer mondial. En France, la mortalité annuelle était alors de 1 102 femmes. Le dépistage individuel par frottis cervico-utérin (FCU), recommandé mais opportuniste, touchait moins de 60 % des françaises en 2010-2013 et était réalisé par les gynécologues dans 80 à 90 % des cas. L'absence de dépistage était associée à des caractéristiques socio-économiques et géographiques individuelles : bas niveau socioéconomique, faible revenu, isolement, résidence en zone défavorisée. L'objectif de cette étude était d'étudier la corrélation entre le niveau socio-économique autour des cabinets de médecine générale des Flandres et le taux de participation au dépistage du CCU des patientes du cabinet.

Méthodes : La population étudiée était l'ensemble des médecins généralistes (MG) en activité libérale au 1er janvier 2015 et inscrits à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) des Flandres. Le niveau socio-économique du quartier où était implanté le cabinet du MG était estimé par l'EDI (*European Deprivation Index*). Le taux de dépistage du CCU de chaque cabinet de médecine générale était mesuré sur la base des remboursements de frottis pour les patientes de 25 à 65 ans en 2013-2014.

Résultats : Il existait une corrélation significative entre un faible taux de dépistage et un faible niveau socio-économique ($p < 0,001$) avec un *odds ratio* OR = 2,5 [1,6 : 3,8]. Ce lien statistique restait significatif dans les zones urbaines et rurales, ainsi que dans un modèle statistique multivarié incluant le genre du MG et sa propre pratique du FCU.

Discussion : Ce travail était basé sur les premières données de l'étude PaCUD AHL-Gé dont l'objectif était la comparaison de deux dépistages du CCU, ciblés chez 2 000 femmes non précédemment dépistées, et proposés par leur médecin traitant : 1) par la méthode conventionnelle du FCU et analyse cytologique ou 2) par un dispositif d'autoprélèvement puis recherche de papillomavirus oncogènes. Une corrélation entre EDI et taux de dépistage du CCU apportait un argument fort pour un dépistage organisé ciblant directement les patientes des cabinets de MG des quartiers caractérisés comme défavorisés par cet indice agrégé.

Revue de la littérature

Le ou les cancers du col de l'utérus ?

Les cancers invasifs du col utérin regroupent toutes les formes histologiques de tumeurs pouvant atteindre l'endocol ou l'exocol¹. Dans moins de 1 % des cas, il existe des tumeurs très rares de types sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires, adénomes à cellules claires (dus à l'exposition de la mère au DISTILBENE®). Cependant la majorité des cancers du col utérin sont des carcinomes dus à l'évolution péjorative de lésions précancéreuses induites par les *Human Papillomavirus* (HPV), parmi lesquels : 1) 80 à 90 % sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, 2) 10 à 20 % sont des adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol¹.

Dans cette thèse il ne sera fait mention que du cancer du col de l'utérus dû à l'infection sexuellement transmissible à HPV et qui représente plus de 99% des tumeurs invasives du col utérin.

Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus était le deuxième cancer féminin au niveau mondial², et le 11^e en France avec 3 028 cas et 1 102 décès en 2012³.

En France, l'incidence et la mortalité spécifique du CCU baissaient régulièrement depuis 30 années, probablement grâce à une augmentation du nombre de dépistage par frottis cervico-utérin (FCU), mais il existait cependant une stagnation de la baisse depuis 2000^{3,4}, l'absence de dépistage restant le facteur de risque principal de mortalité par CCU⁵.

Pour information l'incidence était en 2012 en France de 6,7 / 100 000 femmes. Plus spécifiquement dans la région Nord-Pas-de-Calais l'incidence était de 7,4 / 100 000 femmes³ et la mortalité spécifique y était en 2011 la plus importante française (taux de mortalité standardisé à la population mondiale de 2,5 / 100 000)⁶.

Physiopathologie du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin est une maladie d'origine virale dont l'agent pathogène identifié est un papillomavirus⁷. Sur 200 virus HPV connus, 40 infectent le col de l'utérus et parmi eux 18 sont oncogènes. Les deux oncogènes le plus courants (conduisant à 75 % des CCU) sont les HPV₁₆ (le plus agressif, 55 % des cas) et HPV₁₈ (12 % des cas)⁸.

Infection à HPV

Les papillomavirus infectent les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses, et sont transmis par la dissémination des cellules lors de la desquamation⁹. En particulier, les HPV affectant les voies génitales sont transmis par voie intime (préférentiellement par rapport sexuel mais aussi tout contact intime que ce soit oral, vaginal ou anal) et sont extrêmement fréquents puisque 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans ont été exposées aux HPV¹⁰⁻¹². En France, le pic de prévalence de l'infection à HPV se situait en 2004 à 20-24 ans (avec 19,4 % des infections)¹³. Les contraceptions de type barrière comme le préservatif (masculin ou féminin) diminuent de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV mais ne restent que partiellement efficaces car le virus peut être présent dans des zones ano-génitales non protégées et peut rester latent plusieurs années^{11,14-16}.

La majorité des infections à HPV sont asymptomatiques transitoires (virus indétectable à un an dans 70 % des cas et à deux ans dans 90 % des cas) ou latentes (10 % des cas). Les infections symptomatiques sont responsables de condylomes acuminés (verruques affectant à égalité hommes et femmes sur les organes génitaux, l'anus, le haut des cuisses), de condylomes plans, et plus rarement de néoplasies intra-épithéliales progressant en cancer du col de l'utérus mais aussi en cancer anal ou des voies aérodigestives.



Figure 1 : infections vulvaires symptomatiques à HPV
Condylome acuminé à gauche, condylome plan à droite¹⁷.

Des facteurs de risque liés à la vie sexuelle comme, entre autres, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires, l'infidélité, peuvent être considérés comme des facteurs de risque d'infections répétées à HPV mais ne sont pas des facteurs favorisant de la persistance de cette infection¹⁶.

Le terme d'infection sexuellement transmissible (IST) pour les infections à HPV est correct mais réducteur puisque ces infections fréquentes sont aussi possibles par des contacts publics (baignades) ou familiaux et par des vecteurs passifs de transmission¹⁸. De plus la latence et la clairance du virus sont encore incomplètement connues¹⁶.

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est un envahissement de l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux par des cellules anormales de l'épithélium malpighien (carcinome épidermoïde de l'exocol) ou de l'épithélium glandulaire (adénocarcinome de l'endocol). Il met en moyenne plus de quinze années à se développer après une infection persistante à HPV oncogène. Cette infection est une condition nécessaire mais non suffisante puisque seules 5 % des femmes infectées par HPV₁₆ développeront un cancer du col utérin¹⁹. Les facteurs de risque de cette persistance peuvent être^{6,11,19-21} :

- environnementaux : principalement le tabac, plus marginalement le déficit en vitamines B6, B9 ou B12, un régime pauvre en fruits et légumes, les contraceptions oestroprogestatives, une coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une autre IST

- viraux : infection par un HPV à haut risque (HPV16, 18, 33, 45, 31)
- endogènes : capacités de réponse immunitaires propres à chacun (dont déficits immunitaires innés ou acquis), âge, statut hormonal (puberté, grossesse, ménopause), nombre élevé de grossesses.

L'infection persistante à HPV peut être suivie par plusieurs lésions histologiques précancéreuses ou CIN (néoplasies cervicales intra-épithéliales) pouvant *in fine* progresser vers un carcinome épidermoïde *in situ*.

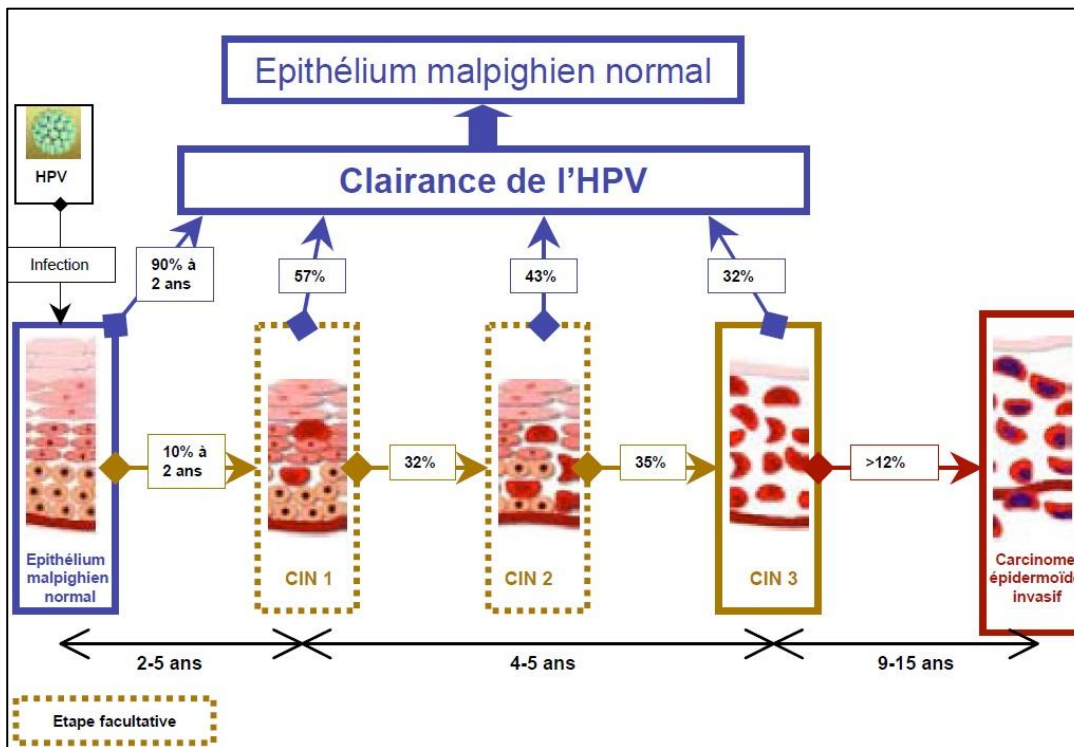


Figure 2 : histoire naturelle du carcinome épidermoïde de l'utérus¹⁶

Chaque lésion précancéreuse, y compris la CIN 3, peut régresser vers un épithélium normal en s'accompagnant d'une clairance virale. La lésion CIN 3 peut apparaître directement et est une étape nécessaire à l'apparition du carcinome épidermoïde *in situ*^{11,16,22}. Les adénocarcinomes du col utérin résultent aussi de la progression d'adénocarcinome *in situ* suite à une persistance d'infection à HPV mais leur histoire naturelle est moins connue que celle des carcinomes épidermoïdes^{6,16}.

Diagnostic, évolution du cancer de l'utérus et survie relative

Si la pratique du dépistage était idéale, le cancer du col utérin ne devrait être découvert qu'au stade asymptotique micro-invasif sur un frottis anormal. Les formes asymptotiques donnant lieu à un FCU positif peuvent présenter un examen anormal du col lors d'un examen

gynécologique systématique. Le col est alors rouge, irrégulier, parfois ulcéré, saignant au contact⁵.



Figure 3 : aspect clinique du cancer du col⁵

Les formes symptomatiques demeurent malgré tout existantes et se manifestent surtout de manière aspécifique et tardive par des métrorragies provoquées ou spontanées, ou des leucorrhées rosées. Dans des cas plus évolués, le cancer pourra être découvert sur une névralgie crurale, des œdèmes des membres inférieurs, des hématuries, pollakiuries ou épreintes. Il faut noter que le frottis n'a plus d'intérêt dès lors qu'une lésion est visible à l'œil nu ou à la colposcopie. Comme pour toute néoplasie, le diagnostic de certitude du CCU se fait sur une analyse anatomocytologique après une biopsie, et la stadification est fondée sur la classification FIGO (cf. annexe 1) en fonction des données cliniques et histologiques.

Le cancer du col utérin était jugé de pronostic intermédiaire avec une survie à cinq ans estimée à 75 % pour un diagnostic tous stades confondus (données françaises 1989-1997)²³. Cependant l'écart de survie entre le diagnostic au stade local ou régional est majeur dans ce cancer où le dépistage prend donc tout son intérêt. Des données américaines de 1999-2005 montraient une différence de 34 % de survie relative à cinq ans lorsque le cancer était découvert au stage régional.²⁴

Localisation Incidence France 2005	Données américaines (SEER)			
	Stades	Survie relative à 5 ans (%) 1999-2005	Répartition des diagnostics (%)	Estimation du nombre de patients potentiellement vivants à 5 ans
Col utérus 3 068	local	91,5	50	1 404
	régional	57,7	35	620
	métastatique	17,2	11	58
	nd	56,7	5	87

Figure 4 : analyse des survies relatives à cinq ans du CCU selon le stade²⁴

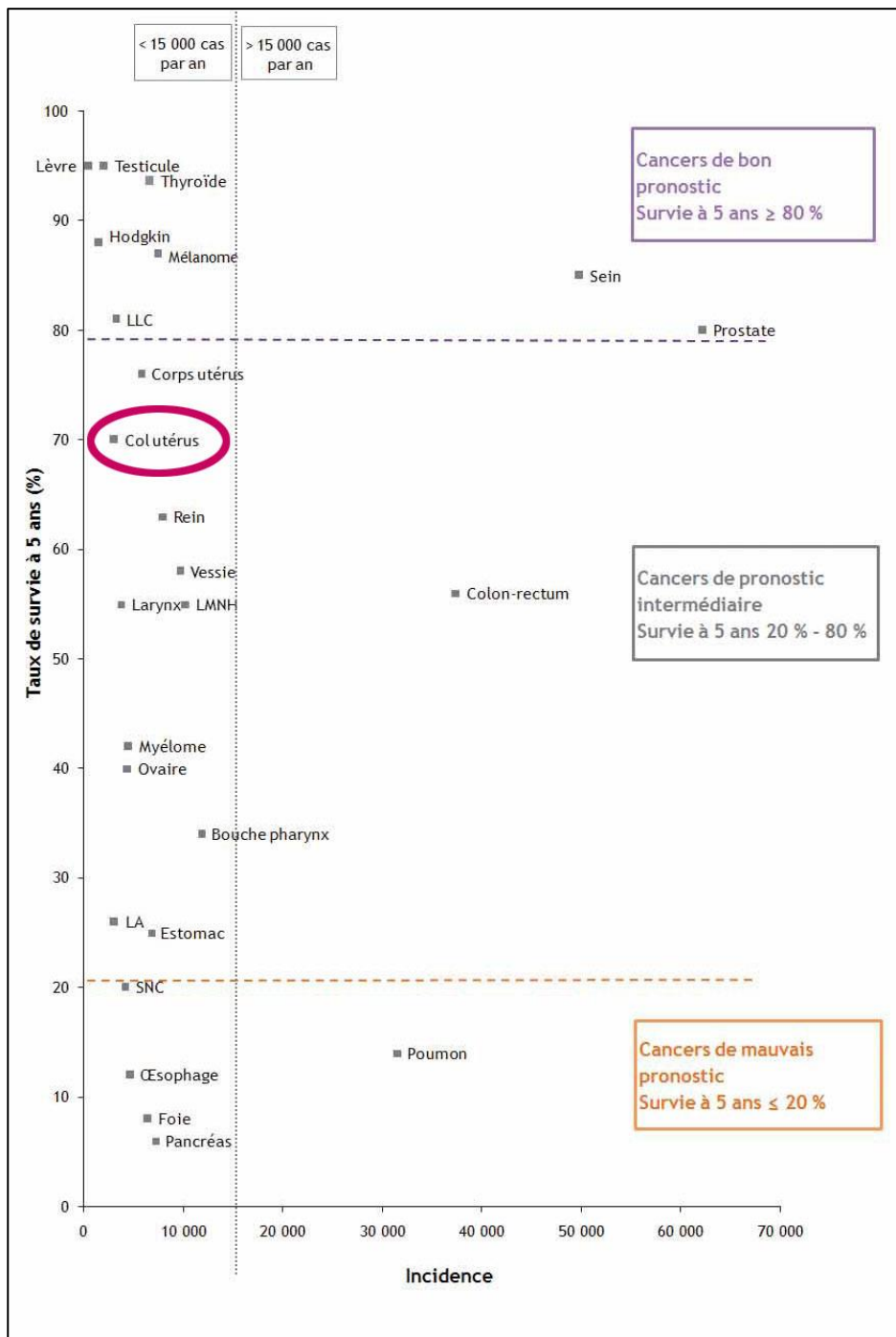


Figure 5 : survies relatives à cinq ans de 25 cancers en fonction de leur incidence annuelle²³

Prévention

Prévention primaire par vaccination

Il existait en avril 2017 trois vaccins prophylactiques recombinants multivalents: GARDASIL[®] (dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18) et GARDASIL9[®] (dirigé contre les HPV

6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) développés par le laboratoire Merck, et distribués par Sanofi-Pasteur en Europe ; CERVARIX[®] (dirigé contre les HPV 16 et 18) développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline^{16,25}. Seuls GARDASIL[®] et CERVARIX[®] avaient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, même si GARDASIL9[®] était déjà le vaccin recommandé par l'Institut National contre le Cancer et le Haut Conseil de Santé Publique (dès sa mise à disposition et son remboursement en France)^{25,26}.

Le calendrier de vaccination d'avril 2017 recommandait un schéma à deux doses pour les jeunes filles de 11 à 14 ans révolus et un schéma à trois doses pour les jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus ou pour les hommes âgés de moins de 26 ans ayant des relations sexuelles avec des hommes. Le vaccin était recommandé tout genre confondu pour les jeunes gens de 11-19 ans séropositifs au VIH.^{25,27}

Efficacité :

S'ils étaient administrés à une population de jeunes filles naïves concernant l'infection à HPV avec une couverture vaccinale de 100%, ces vaccins pourraient théoriquement prévenir plus de 80% des cancers du col utérin non évités actuellement par le dépistage¹⁶. L'efficacité en pratique sur la population générale était moins bien démontrée puisque les bénéfices attendus sur le cancer du col de l'utérus ne pourront pas être visibles avant plusieurs années. Il existait néanmoins l'exemple d'une étude de population entière réalisée sur un état australien²⁸ (publiée dans *The Lancet*), pays dans lequel le programme de vaccination avait été implémenté de manière particulièrement efficace chez toutes les jeunes femmes de 12 à 26 ans entre 2007 et 2009. L'Australie avait réussi à atteindre début 2009 des taux de couverture vaccinale (pour le schéma en trois doses) de 79 % pour les moins de 18 ans et de 56 % pour les 18-28 ans. De plus l'Australie ayant aussi un très haut taux de dépistage par FCU, les données collectées par les FCU à trois ans de l'introduction du programme vaccinal pouvaient donner une première idée de l'efficacité du vaccin sur les lésions précancéreuses : chez les femmes de moins de 18 ans il n'existait pas de diminution significative des lésions cervicales de bas grade (CIN 1) mais il existait une diminution significative des lésions cervicales de haut grade (CIN2, CIN3, carcinome épidermoïde *in situ*, adénocarcinome *in situ*).

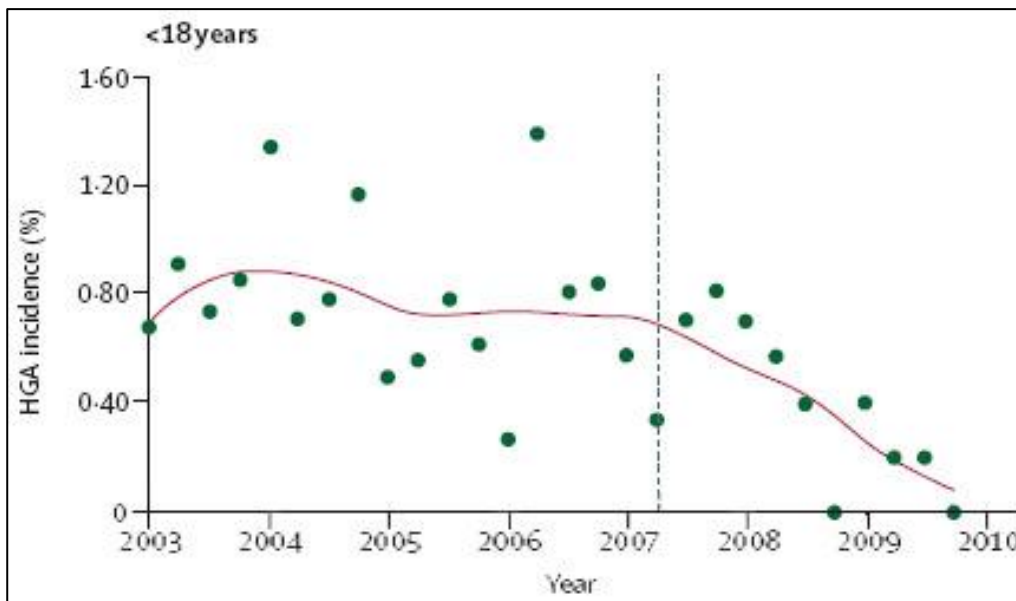


Figure 6 : incidence sur sept ans des lésions cervicales de haut grade en Victoria (Australie)

L'incidence (points verts) est le nombre de nouveaux diagnostics de lésions CIN3 (ou plus) sur trois mois pour 100 femmes testées dans l'état de Victoria (taux de participation de 74 %) entre 2003 et 2010. La ligne verticale marque l'introduction du programme vaccinal. La ligne rouge est la tendance moyennée.

L'efficacité du vaccin sur les lésions précancéreuses était donc déjà démontrée dans des pays comme l'Australie ou la Suède qui avaient d'excellentes couvertures vaccinales (respectivement 78 et 80 %). En France la couverture vaccinale de 14 % était insuffisante²⁹ pour permettre une démonstration des effets du vaccin à l'échelle de la population (même si les bénéfices individuels restaient clairs). D'après une étude de confiance internationale³⁰ menée en 2016, la méfiance vis-à-vis des vaccins était maximale en France ce qui rendait la prévention primaire du CCU malaisée.

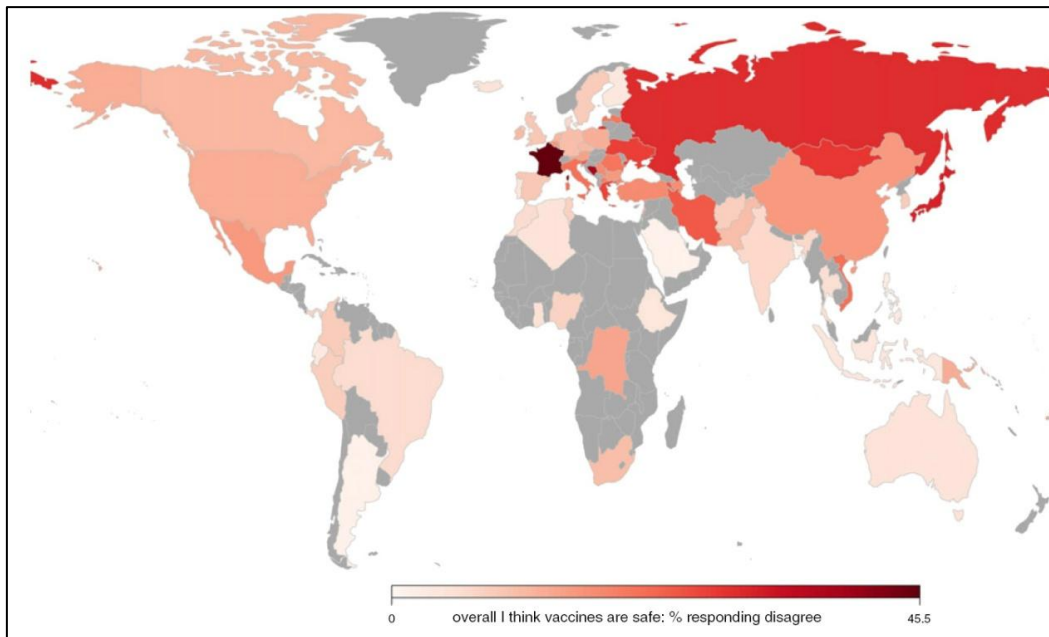


Figure 7 : taux nationaux de scepticisme vis-à-vis des vaccins en 2016³⁰

Tolérance :

Le profil de tolérance des vaccins GARDASIL[®] et CERVARIX[®], qui sont commercialisés et surveillés depuis dix ans avec plus de 200 millions de doses distribuées dans le monde, était jugé satisfaisant. Aucun élément n'avait pu remettre en cause leur balance bénéfices-risques. En particulier une étude spécifique française de l'ANSM avait montré l'absence d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes à l'exception d'une possible augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré (1 cas supplémentaire pour 100 000 vaccinées)³¹. Plusieurs méta-analyses portant sur les études internationales des dix dernières années ont regroupé les effets indésirables rapportés après une vaccination anti-HPV^{25,32,33}. Les principaux effets indésirables étaient une rougeur, une douleur, une démangeaison au point d'injection, un pic de fièvre, des céphalées, et plus rarement des syncopes vaso-vagales. Les effets indésirables systémiques ou graves n'étaient pas plus fréquents dans les groupes vaccinés que dans les groupes témoins.

Prévention secondaire par dépistage par FCU

Le dépistage demeurerait indispensable pour toutes les femmes de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou pas, puisque le vaccin ne couvrirait pas tous les génotypes existants d'HPV oncogènes. Le dépistage du CCU est réalisé par frottis cervico-utérin avec analyse cytologique des cellules exfoliées. La technique recommandée est le frottis avec cytologie en milieu liquide permettant un prélèvement simultané de l'endocol et de l'exocol, et une

réutilisation possible du matériel prélevé pour des analyses ultérieures (par exemple la recherche de virus HPV oncogènes). Le frottis dit « conventionnel sur lame » ou « de Papanicolaou », encore utilisé, nécessite l'étalement des cellules sur lame immédiatement après le frottis et la fixation des cellules par le préleveur. Il n'est pas inférieur en terme de sensibilité et spécificité mais ne permet pas de réaliser le test HPV sans nouveau prélèvement^{6,34-36}.

La fréquence recommandée était d'un **frottis tous les trois ans (après deux FCU annuels négatifs) pour les femmes de 25 à 65 ans**, à l'exception des femmes vierges ou ayant eu une hystérectomie totale, ou séropositive pour le VIH (suivi par frottis tous les six mois) ; et à l'exception temporaire des femmes enceintes de plus de 14 SA, ayant accouché il y a moins de huit semaines, ayant une IST en cours d'évolution, présentant des symptômes de cancer de l'utérus, étant en cours de traitement ou de suivi d'une lésion précancéreuse du col^{6,35}. Le dépistage du CCU était effectué en France de manière opportuniste (à l'exception de quelques départements pilotes où il était organisé). Les médecins et sages-femmes formés au FCU sont habilités à réaliser ce prélèvement (en particulier médecins généralistes, biologistes, gynécologues).

Les résultats du FCU comportent toujours une première partie sur la qualité du prélèvement : interprétable ou non. L'analyse cytologique est formulée selon le système de Bethesda. Un frottis négatif présente la mention « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité ». Un frottis est anormal lorsqu'il présente entre autres des anomalies de cellules malpighiennes ou glandulaires (classification complète de Bethesda présente en annexe 2) :

Lésions malpighiennes	
ASC-US	Atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée
ASC-H	Atypies des cellules épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
LSIL	Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade
HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
Carcinome épidermoïde ou malpighien	
Lésions glandulaires	
AGC	Atypies des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i>
Adénocarcinome invasif	

Figure 8 : classification cytologique de Bethesda⁶

Bientôt un dépistage par recherche d'HPV oncogènes ?

Plusieurs études et méta-analyses recherchaient l'efficacité d'un programme de dépistage basé sur une recherche d'HPV oncogènes plutôt que sur le FCU³⁷⁻³⁹ mais il restait difficile de prouver une diminution de la mortalité spécifique du CCU en changeant le programme de dépistage. Les deux dépistages répétés dans le temps avec un intervalle de cinq ans pour le test HPV (plus sensible mais moins spécifique) contre trois ans pour le FCU auraient des efficacités similaires⁶. En 2017 la Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommandait pas le test HPV en dépistage primaire excepté dans le cadre d'études pilotes (dont l'étude PaCUDAHL faisait partie)³⁵.

Conduite à tenir devant un frottis anormal

La conduite à tenir en cas d'anomalies des cellules malpighiennes est résumée de manière synthétique par le schéma ci-après. Pour plus de détails, se référer aux recommandations publiées par le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) et l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)^{6,40,41}. À l'exception éventuelle du frottis ASC-US (atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée) avec recherche d'HPV oncogènes négative, les femmes suivies au niveau gynécologique par leur médecin traitant devraient être adressés à un gynécologue devant un frottis anormal.

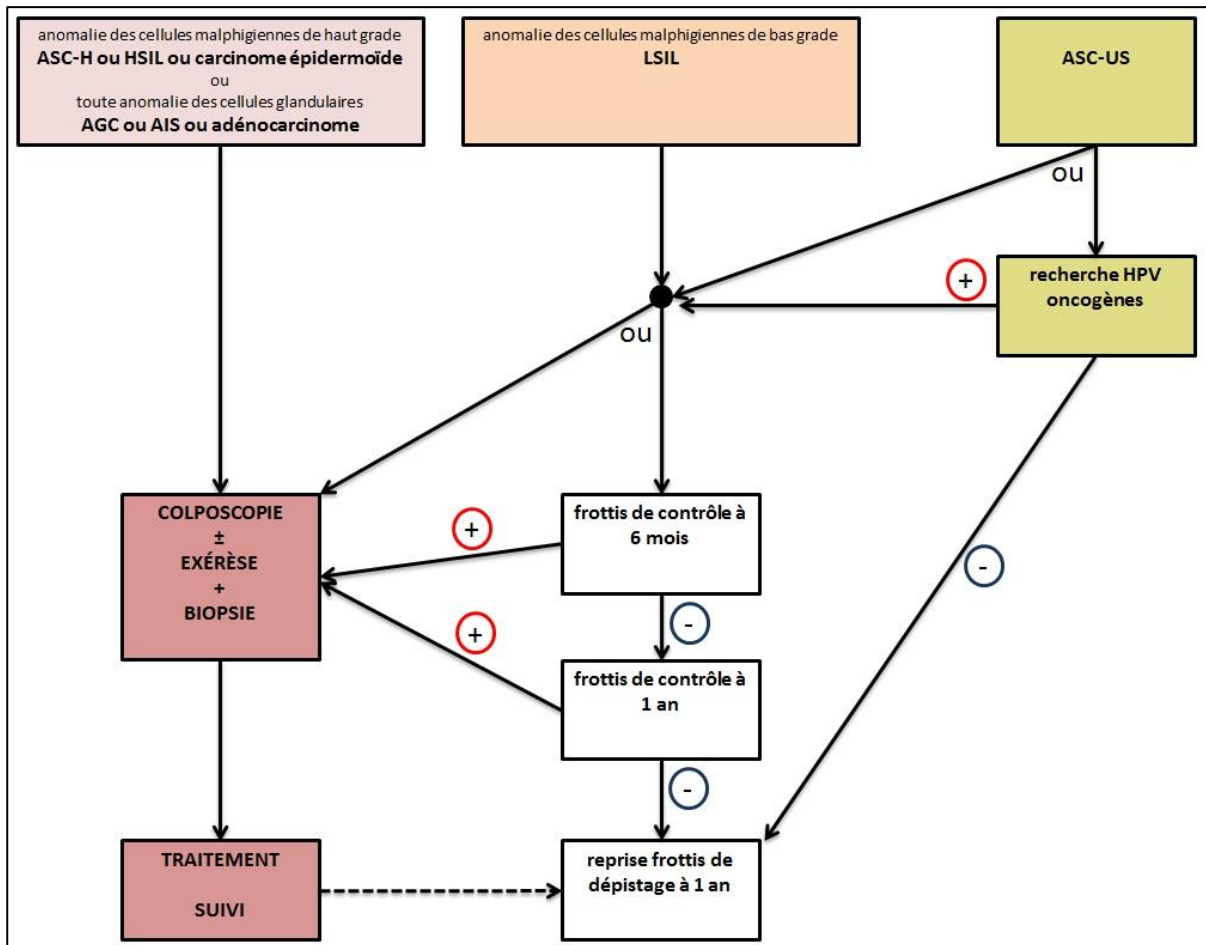


Figure 9 : synthèse de la conduite à tenir en cas de FCU anormal

Les atypies de cellules malpighiennes de haut grade (CIN2 ou plus dans 40% des cas) et toutes les anomalies de cellules glandulaires doivent conduire à une colposcopie d'emblée, qui sera suivie d'une exérèse à visée diagnostique si le repérage des lésions n'est pas satisfaisant.

Les atypies de cellules malpighiennes de bas grade peuvent donner lieu à un frottis de contrôle rapproché (à six mois) ou une colposcopie d'emblée selon le choix de la patiente et du gynécologue. La recherche d'HPV dans ce cas n'est pas recommandée en raison du taux élevé de positivité. Par contre la recherche d'HPV oncogène est recommandée (et maintenant réalisée d'office par les laboratoires) dans le cas des frottis ASC-US (risque de 10 % de lésions CIN2 ou plus). La négativité de la recherche d'HPV oncogènes permet, de part son excellente valeur prédictive négative, de reprendre immédiatement le dépistage recommandé après un premier frottis de contrôle à un an.

Prise en charge des lésions précancéreuses

Lésions de bas grade (CIN1)

Lorsque la biopsie confirme histologiquement une lésion de bas grade et si celle-ci est entièrement visible à la colposcopie, le choix peut être fait entre un traitement conservateur avec surveillance cyto-colposcopique à un an, ou une destruction préférentiellement par vaporisation laser. Sinon une exérèse (généralement par conisation) est nécessaire.

Lésions de haut grade (CIN2 et 3)

Le traitement chirurgical par conisation est préférentiel mais peut être remplacé, pour une lésion entièrement visible à la colposcopie chez une femme désirant une grossesse et prête à un suivi régulier, par une destruction laser.

Suivi

Après traitement des lésions précancéreuses et suivi cyto-colposcopique de contrôle pendant un à deux ans, les patientes traitées pourront être incluses à nouveau dans le dépistage habituel après deux frottis annuels normaux.

Prise en charge du cancer du col utérin invasif

Le schéma thérapeutique des femmes ayant un cancer invasif peut inclure une chirurgie conservatrice ou non (conisation ou hystérectomie totale), de la radiothérapie externe, de la curiethérapie et de la chimiothérapie. Il est décrit en détail dans le guide thérapeutique de l'ALD (affection de longue durée) publié par l'INCa (Institut National du Cancer) et la HAS en 2010 et destiné aux médecins traitants¹.

Introduction

Résumé de la revue de la littérature

Le cancer du col utérin était en 2012 la cause de plus de 1000 décès annuels en France avec une incidence particulièrement élevée dans le Nord-Pas-de-Calais. Ce cancer résulte de la progression lente de lésions intra-épithéliales dysplasiques des cellules du col de l'utérus suite à une infection persistante à un HPV oncogène. Sa prévention primaire reposait en 2017 sur la vaccination dirigée contre les HPV oncogènes les plus fréquemment retrouvés dans le développement de lésions de haut grade. Cependant le dépistage par FCU restait recommandé tous les trois ans (après deux frottis annuels normaux) pour les femmes de 25 à 65 ans pour réduire l'incidence du cancer invasif du col utérin en diagnostiquant et traitant les lésions de haut grade avant l'apparition d'un carcinome *in situ*.

Rationnel

Faut-il discuter l'intérêt du frottis cervico-utérin ?

Controverse sur les dépistages

Pour les cancers du sein et de la prostate, le dépistage était controversé en 2017 puisqu'il existait un risque iatrogène à traiter des cancers qui n'auraient pas ou très peu évolué. Cette problématique existait aussi pour le CCU dans la mesure où les traitements chirurgicaux induits par un dépistage positif pouvaient entraîner des effets indésirables sur la fertilité (une conisation multiplierait par deux le risque d'accouchement prématuré et par trois le risque de césarienne) dans le but de supprimer des lésions qui auraient pu parfois régresser spontanément⁶.

Effet du dépistage par FCU sur l'incidence et la mortalité du CCU

Le dépistage précoce permet de prévenir l'évolution des lésions avant même l'apparition du CCU : plusieurs études de grande taille (au Japon⁴², en Suède⁴³, en Angleterre⁴⁴) corrélaient fortement le dépistage par FCU à une réduction de l'incidence du CCU. En particulier, selon une étude cas-témoin britannique de 2016, un dépistage régulier par FCU était corrélé à une

diminution de l'incidence du CCU, d'autant plus fortement que les femmes avançaient en âge⁴⁴. Les auteurs britanniques affirmaient également que le dépistage était corrélé à une diminution de la mortalité mais celle-ci était seulement estimée selon le stade de découverte du CCU.

Peu d'études directes de l'effet du dépistage sur la mortalité ont pu être réalisées puisqu'elles nécessitent à la fois un suivi individuel de patientes ayant été diagnostiquées d'un CCU et l'historique des FCU chez ces mêmes patientes. Au Canada une telle étude cas-témoin montrait une diminution de la mortalité par CCU chez les femmes de plus de 30 ans ayant réalisé un FCU dans les trois dernières années avant le diagnostic⁴⁵. Deux autres études directes de la mortalité en Finlande⁴⁶ et aux États-Unis⁴⁷ retrouvaient une diminution de la mortalité par CCU chez les femmes de plus de 50 ans ayant été dépistées par FCU.

Finalement une méta-analyse⁴⁸ de 2015 sur l'ensemble des dépistages de cancer ou pathologies graves existants retrouvait une diminution des mortalités spécifique et absolue dans 3 cas dont le cancer du col utérin dépisté par examen du col.

Outil de démonstration de l'intérêt du dépistage du CCU

Un article de 2016⁴⁹ de la revue francophone **exercer** présentait un arbre décisionnel pour le médecin généraliste afin de décider de l'intérêt d'un dépistage pour ses patients, avec en particulier la nécessité d'une quantification précise de la diminution de mortalité pour la population concernée et une précision du nombre de sujets à dépister pour éviter un cas mortel. Cet article proposait aussi l'utilisation d'un outil visuel développé par le *Harding Center for Risk Literacy (Max Planck Institute for Human Development)*⁵⁰ : cet outil résumait sous forme d'une « *fact box* » (boîte à idées essentielles) les bénéfices et risques d'un dépistage en prenant l'exemple d'une population de 1000 femmes dépistées ou non sur une période donnée.

Cervical Cancer Early Detection		
By Screening with the Pap-test for women aged 20 years and older. All numbers show benefits and harms per year		
	100.000 without Screening	100.000 with Screening
Benefits		
How many women suffered from cervical cancer?	40	15
How many women died from cervical cancer?	6	3
How many women died from any type of cancer?	230	230
Harms		
How many healthy women were mistakenly classified as being at high risk or incorrectly diagnosed with cervical cancer due to screening*?	-	4950

Figure 10 : « fact box » pour le dépistage du cancer du col utérin⁵⁰

Ce tableau synthétisait les données actuelles de la recherche biomédicale pour permettre au praticien et à la patiente de prendre une décision partagée éclairée. Dans le cas du cancer du col utérin, avec le dépistage de 100 000 femmes, 25 cancers invasifs du col utérin et trois décès spécifiques à ce cancer seraient évités. Par contre 4 950 femmes pourraient être diagnostiquées à tort avec le stress psychologique et les effets indésirables des biopsies qui en découlent.

Le niveau socio-économique bas comme facteur de risque majeur du CCU

Une méta-analyse de 2003⁵¹ portant sur 57 études retrouvait des augmentations de 60 % et 100 % des risques respectifs d'être diagnostiquée pour une lésion dysplasique jusqu'au carcinome *in situ* et de développer un cancer du col utérin invasif, entre les classes sociales aisées et défavorisées.

De plus les jeunes femmes des milieux défavorisés, qui sont le plus à risque de développer des lésions dysplasiques du col, seraient aussi celles qui seraient le moins vaccinées, qui auraient le suivi gynécologique le moins rapproché et qui adhéreraient le moins au programme de dépistage^{52,53}. Un exemple particulièrement frappant aux USA en 2006 comparait l'état plutôt défavorisé du Mississippi à celui plutôt aisé de Rhode Island⁵⁴ : pour un taux de mortalité spécifique par CCU doublé dans le Mississippi (3,6 / 100 000 contre 1,8 / 100 000 femmes à Rhode Island), la prévalence de la vaccination chutait inversement de 55 % à 16 %.

Outre les facteurs de risque personnels ou environnementaux de persistance d'une infection à HPV oncogènes, le facteur de risque principal de développer un cancer invasif du col utérin

était l'absence de dépistage. En France début 2017 le dépistage du cancer du col de l'utérus était un dépistage individuel (opportuniste) par frottis cervico-utérin recommandé à toute femme de 25 à 65 ans tous les trois ans (après deux frottis normaux à un an d'écart). La réglementation française précisait que seuls les médecins et sages femmes formés étaient habilités à réaliser ce prélèvement. Dans la pratique, le FCU était réalisé à environ 85 % par les gynécologues³⁵ alors même que les femmes les plus à risque d'une infection persistante par HPV oncogènes se confondaient avec celles qui n'avaient pas de suivi gynécologique régulier⁵².

En synthèse une analyse des données actuelles de la littérature internationale montrait dans tous les cas que l'absence de participation au dépistage par FCU ou l'augmentation de mortalité spécifique par cancer invasif du col étaient associés à un faible niveau socio-économique⁵⁵⁻⁶². D'autres facteurs médicosociaux (développés lors de la discussion des résultats) apparaissaient (statut marital, co-morbidités, tabagisme, obésité...) mais le facteur socio-économique restait le plus récurrent et aussi le plus spécifique au cancer du col utérin (par rapport aux cancers du sein ou colorectal)^{61,62}.

Une approche centrée sur le cabinet de médecine générale

Le médecin traitant, plus accessible et disponible que les autres spécialistes, pourrait être un acteur privilégié de l'amélioration du taux de dépistage. Malheureusement début 2017 ce praticien réalisait encore trop peu de frottis avec par exemple plus de 30% des médecins généralistes du Nord Pas de Calais n'ayant pas le matériel nécessaire à un FCU⁶³. Au-delà des efforts actuels faits par les CPAM à l'échelle individuelle pour inviter les femmes non dépistées à venir consulter, un enjeu de santé publique pourrait être de cibler directement les médecins généralistes pour améliorer leur taux de dépistage, que ce soit par des formations au prélèvement ou encore par l'envoi du matériel nécessaire gratuitement (de façon similaire à l'envoi des kits de dépistage de saignement occulte dans les selles en dépistage du cancer colorectal ou des tests de diagnostic rapide des angines bactériennes). On pourrait imaginer que ces mesures cibleraient précisément les quartiers les plus défavorisés.

À notre connaissance aucune étude ciblée sur les cabinets de médecine générale n'a été faite pour analyser la corrélation entre participation au dépistage du CCU et niveau socio-économique. Une telle étude pourrait permettre de valider la concentration des efforts de dépistage du CCU vers les cabinets de soins de premier recours des quartiers défavorisés socio-économiquement.

Objectifs

Cette étude transversale rétrospective, menée sur l'ensemble des médecins généralistes du territoire de la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières, avec des données des deux années civiles 2013-2014, avait pour objectif principal de chercher un lien statistique entre le niveau socio-économique autour du cabinet de médecine générale et la participation des patientes du cabinet au dépistage du cancer du col utérin par frottis.

Les objectifs secondaires étaient :

- l'influence sur la participation au dépistage du genre du médecin généraliste, de sa propre pratique du frottis cervico-utérin, du nombre de patientes et du niveau socio-économique dans des modèles univariés et multivariés,
- la recherche d'un effet de l'environnement rural ou urbain sur le lien entre niveau socio-économique et participation au taux de dépistage,
- la confirmation du lien statistique entre niveau socio-économique et participation au dépistage à l'échelle agrégée des quartiers (concrétisés par le découpage le plus précis de l'INSEE ou Institut National de la Statistique et des Études Économiques),
- la construction informatique d'un outil graphique convivial de représentation de toute donnée quantitative sur le territoire étudié à l'échelle des quartiers.

Matériels et méthodes

Conception de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale rétrospective utilisant :

- 1) la base de données 2013-2014 de la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières,
- 2) les résultats d'un sondage téléphonique exhaustif sur la pratique du FCU des médecins inscrits à cette CPAM,
- 3) les indices de défavorisation de cette région à travers l'EDI (*European Deprivation Index*), calculés par l'unité INSERM U1086 de Caen⁶⁴ à partir des bases de données INSEE du recensement de 2007.

La question posée était celle de la corrélation entre le niveau socio-économique de la zone géographique d'implantation du cabinet de médecine générale et le taux de dépistage du CCU chez les patientes de ce cabinet, en incluant les facteurs de confusion potentiels suivants : sexe du médecin généraliste, pratique du FCU par le médecin généraliste.

Contexte

Cette étude de corrélation était ancillaire du projet PaCUDAHL-gé ou « Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : intérêt d'un dispositif d'autoprélèvement HPV remis par le médecin généraliste » (cf. annexe 5). L'objectif principal de l'essai clinique PaCAUDAHL (ouvert, contrôlé, randomisé en grappes) était de comparer les taux de participation au dépistage du CCU pour un dépistage passant par le médecin généraliste utilisant le test de recherche d'HPV oncogènes sur un autoprélèvement *versus* le frottis cervico-utérin classique chez des femmes de 25 à 65 ans, précédemment non dépistées pour le CCU⁶⁵. Les investigateurs de l'essai étaient 24 médecins généralistes séparés en deux groupes et recrutant parmi leurs patientes les femmes identifiées par la CPAM comme non précédemment dépistées dans les trois dernières années.

Cette thèse analysant la corrélation entre taux de dépistage et niveau socio-économique permettait de cerner en partie la population cible des femmes non précédemment dépistées.

Un des objectifs secondaires de l'essai PaCUDAHL était d'ailleurs d'identifier la typologie des femmes refusant le dépistage et les facteurs associés à ce refus.

Plusieurs autres thèses d'exercice ancillaires du projet PaCUDAHL complétaient les analyses préliminaires, en particulier deux thèses déjà soutenues : 1) Pratique du frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus par les médecins généralistes de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Flandres : taux de réalisation, cotation, caractéristiques (soutenue par Estelle Souères le 7 octobre 2016) ; 2) Influence de la pratique du frottis cervico utérin par les médecins généralistes de la CPAM de Flandre sur le taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus de leurs patientes (soutenue par Marine Pelletier le 1^{er} janvier 2017). Les autres thèses en cours d'élaboration sont présentées dans les perspectives de la discussion.

Population

Le territoire couvert par la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières correspondait à la moitié nord du département du Nord.

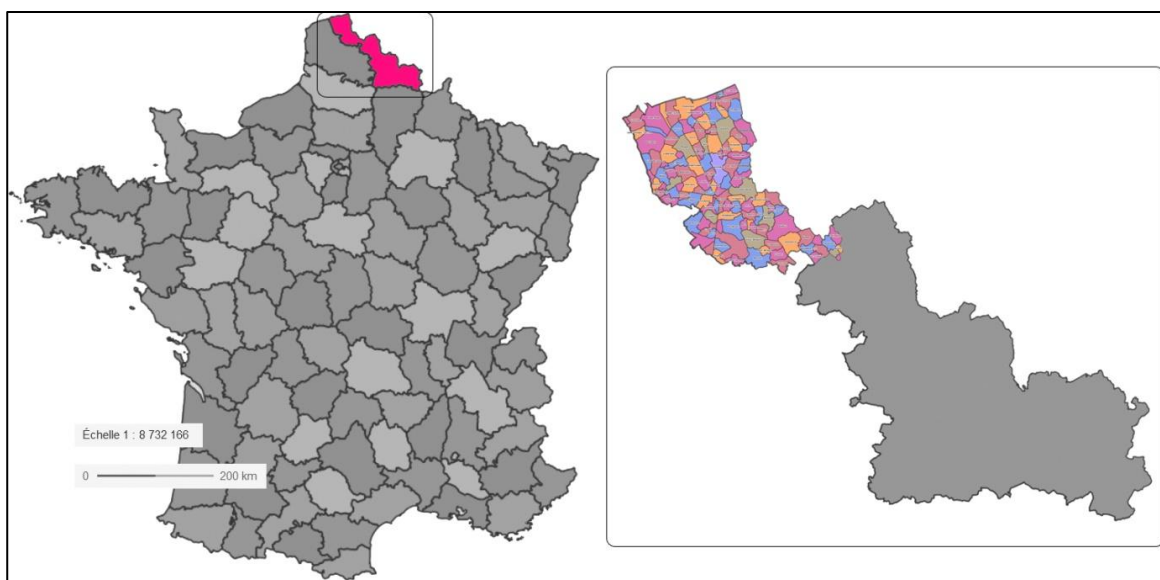


Figure 11 : territoire géré par la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières.

À gauche en rose le département du Nord sur la carte de France, et à droite en couleurs les 122 communes du Nord gérées par la CPAM des Flandres au sein du département du Nord.

Ce territoire comportait 440 419 habitants sur 122 communes dont les deux plus grandes sont Dunkerque (89 882 habitants) et Armentières (25 978 habitants)⁶⁶. La liste des communes est donnée en annexe 3. Les agglomérations dunkerquoise et armentiéroise représentaient la majeure partie (60 %) de la population du territoire des Flandres, soit respectivement 45 % et 14 % de la population totale des Flandres.

La base de données fournie par la CPAM comportait 402 médecins généralistes installés sur ce territoire au 30 janvier 2015. Les médecins dont moins de 100 femmes les avaient déclarés comme médecins traitants, ainsi que les médecins retraités avant le 31 juillet 2015, ou refusant de répondre au sondage téléphonique sur la pratique du FCU avaient été exclus.

Variables

À l'échelle individuelle

Pour chaque médecin généraliste inclus, la base de données fournie par la CPAM a permis d'extraire les données quantitatives suivantes :

- nom et genre du médecin ;
- adresse postale du cabinet ;
- nombre de patients vivants, relevant du régime général de Sécurité Sociale, l'ayant déclaré comme médecin traitant au 19 janvier 2015 ;
- nombre de femmes parmi la variable précédente ;
- nombre de femmes de 25 à 65 ans parmi la variable précédente ;
- nombre de femmes parmi les précédentes ayant eu au moins un remboursement de cytologie de FCU ou d'acte de FCU entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014 soit sur deux ans (données de remboursement des actes de cytologie d'analyse du FCU ou de réalisation du FCU par le MG définis par les codes CCAM JKQP001, JKQP008, JKQX001, JKQX008, JKQX015, JKQX027 ou JKHD001).

Le taux de dépistage sur deux ans pour chaque médecin généraliste a été calculé comme le rapport des deux dernières variables.

Un sondage téléphonique exhaustif a été réalisé entre janvier et juillet 2015 par les internes associés au projet PaCUDAHL. Les médecins de la CPAM des Flandres qui avaient plus de 100 patientes (352 MG) ont tous été contactés avec une présentation rapide de l'appelant et du projet PaCUDAHL : « Bonjour, je suis interne en médecine générale et je participe à un projet de recherche du département de médecine générale visant à améliorer le dépistage du cancer du col de l'utérus » ; suivie de deux questions : « 1) Pratiquez-vous vous-même à votre cabinet des frottis cervico-utérin ? » ; « 2) Souhaitez-vous être recontacté pour participer à l'essai de recherche ? ».

À l'échelle des quartiers

Découpage en IRIS (ou Îlots Regroupés pour l'Information Statistique)

Chaque cabinet médical a été géolocalisé en utilisant le portail de l'Institut Géographique National⁶⁷ ce qui a permis d'attribuer à chaque médecin le code IRIS (version de l'année 2009) de son cabinet. Le découpage en IRIS constituait la plus fine partition statistique agrégée du territoire français de l'INSEE⁶⁸. Cette unité de base respectait des critères géographiques et démographiques : population de 1 800 à 5 000 habitants et types d'habitat homogènes (cas des IRIS d'habitat qui constituent 92 % du territoire français). Les communes de moins de 5 000 habitants n'étaient pas divisées et avaient donc un seul code IRIS. Ce découpage correspondait à des quartiers d'habitation relativement homogènes pour les communes de plus de 5 000 habitants. La France comportait environ 50 000 IRIS.

Les 122 communes du territoire de la CPAM des Flandres étaient divisées en 234 IRIS (99 communes avec un seul code IRIS et 21 subdivisées) ce qui constituait donc nos 234 quartiers.

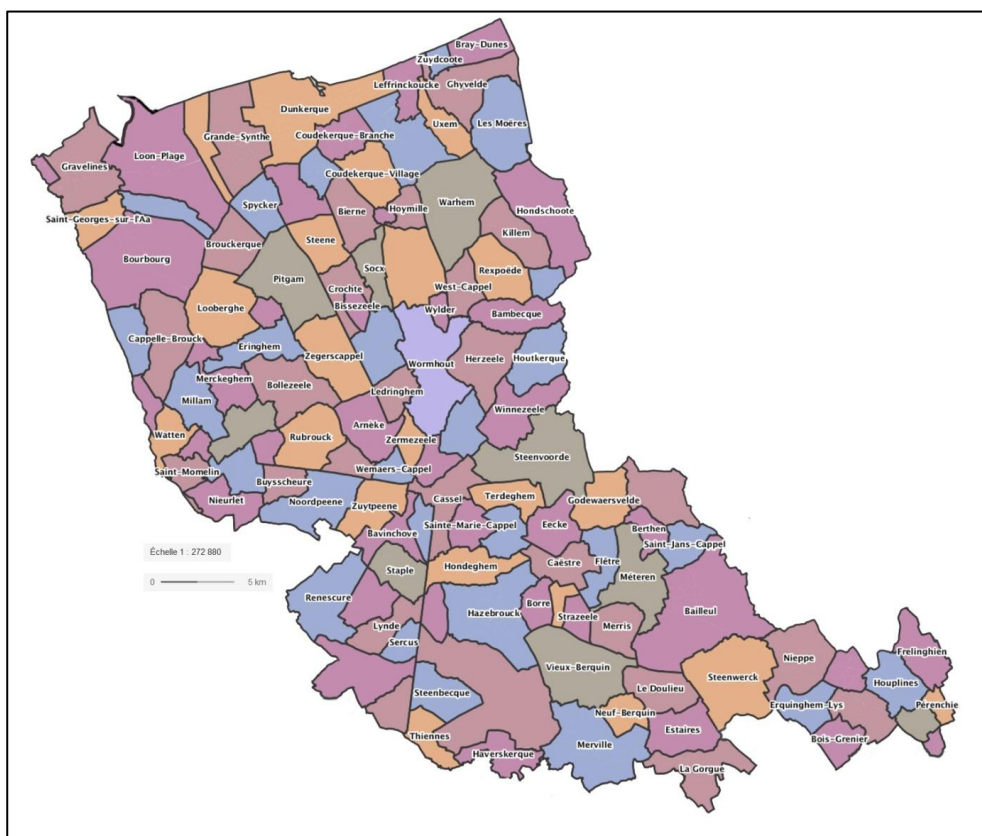


Figure 12 : division en 122 communes du territoire de la CPAM des Flandres

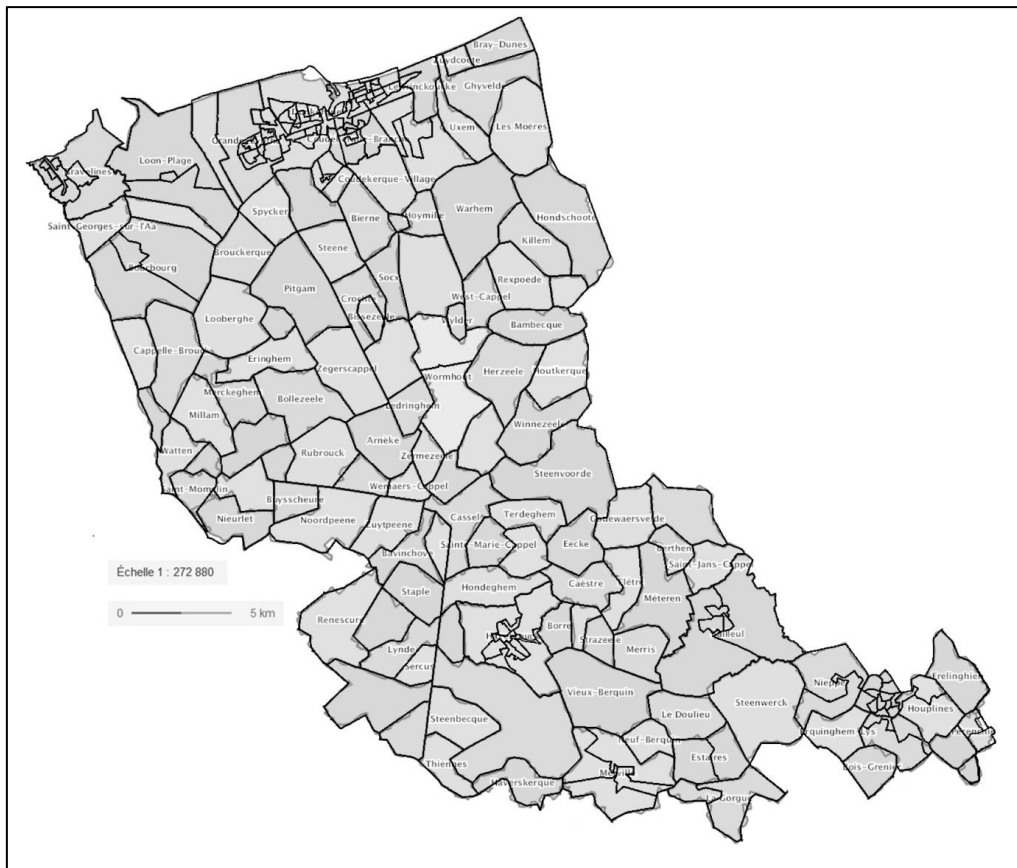


Figure 13 : division en 234 IRIS du territoire de la CPAM des Flandres.

Indice de défavorisation

Afin de disposer d'une mesure reproductible du niveau socio-économique, les unités INSERM U558 de Toulouse et U1086 de Caen, en collaboration avec le *Townsend Institute (University of Bristol)* ont construit un indice appelé EDI (pour *European Deprivation Index*) basé sur la sélection des variables les plus associées à un indicateur individuel de la défavorisation objective et subjective^{64,69}.

Sa construction a reposé sur une enquête européenne standardisée annuelle dénommée EU-SILC (version 2006) qui disposait d'un questionnaire spécifique à chaque pays et d'un questionnaire commun à tous les pays⁶⁴. Les variables choisies dans le calcul de l'EDI étaient à la fois bien représentatives d'indicateurs de pauvreté spécifique à chaque pays européen, et communes aux données de recensement de chaque pays.

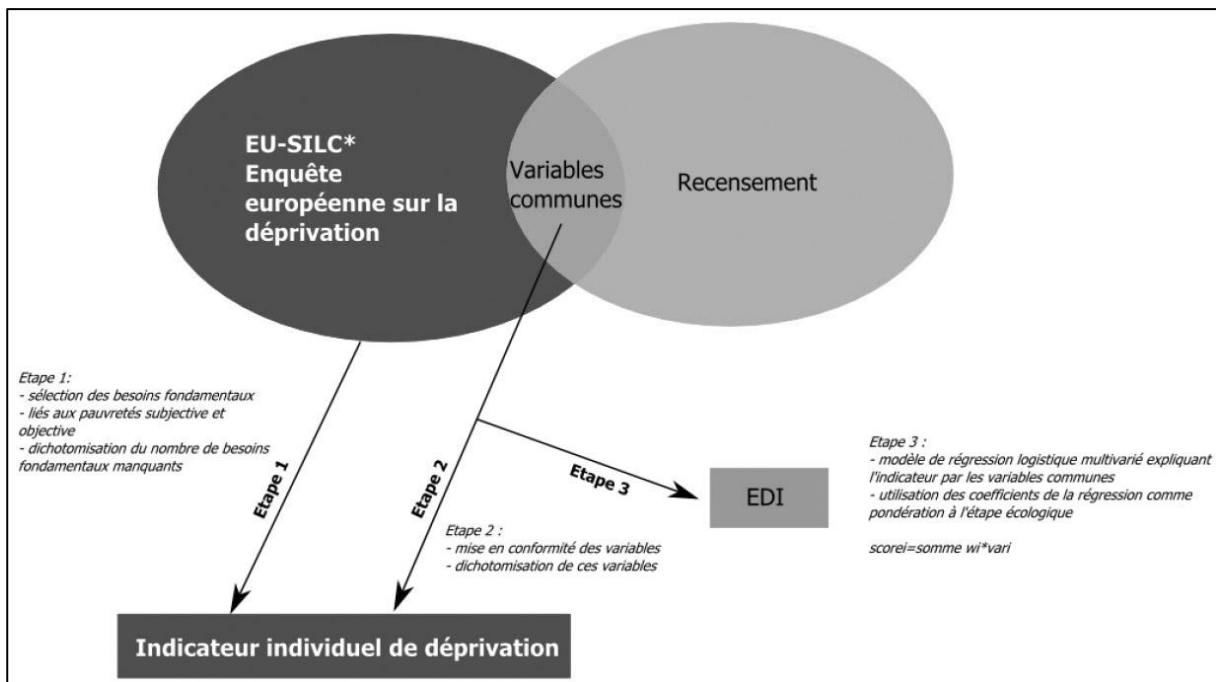


Figure 14 : schéma méthodologique de construction de l'EDI^{64,69}

Étape 1 : construction d'un indicateur individuel de pauvreté à partir de besoins fondamentaux individuels du questionnaire européen EU-SILC (comme par exemple "partir une semaine par an en voyage", "avoir un ordinateur" ou "chauffer chez soi"...) choisis car corrélés aux indicateurs de pauvreté objective (revenu moyen) et subjective (impression de réussir à "joindre les deux bouts").

Étape 2 : sélection des variables communes à l'enquête européenne et aux données de recensement, existantes aux échelles individuelles et agrégées, et corrélés significativement à l'indicateur individuel de pauvreté.

Étape 3 : construction de l'indice EDI comme somme pondérée de ces variables.

Plus précisément, cet indice a été construit comme la somme pondérée des dix variables suivantes quantifiant les besoins fondamentaux associés à une pauvreté objective et subjective (et dont les valeurs étaient issues des données du recensement 2007 de la population française) :

Score EDI =

$$\begin{aligned}
 &0,21 \times \text{"surpeuplement "(résidences principales avec plus d'une personne par pièce) +} \\
 &0,71 \times \text{"pas de douche ou de baignoire" +} \\
 &1,02 \times \text{" non propriétaires" +} \\
 &0,94 \times \text{"chômage" +} \\
 &0,41 \times \text{"nationalité étrangère" +} \\
 &0,71 \times \text{"pas d'accès à une voiture" +} \\
 &0,57 \times \text{"ouvriers non qualifiés ou agricoles" +} \\
 &0,97 \times \text{"ménages d'au moins 6 personnes" +} \\
 &1,17 \times \text{"faible niveau d'études" +} \\
 &1,00 \times \text{"familles monoparentales"}
 \end{aligned}$$

Figure 15 : score EDI comme somme pondérée de 10 variables de pauvreté relative

Calcul réalisé pour chaque IRIS à partir des données du recensement 2007 de la population en France. Exemples : 1) pour le surpeuplement, la variable utilisée est le rapport des habitations dites surpeuplées sur le total des habitations pour l'IRIS considéré ; 2) la variable « nationalité étrangère » est le rapport du nombre de personnes de nationalité étrangère sur le nombre total de personnes de l'IRIS.

L'EDI pouvait être calculé à plusieurs échelles agrégées (régions, départements, communes...). En France l'échelle la plus fine de calcul était celle du découpage en IRIS. Le calcul sur l'ensemble des 49 989 IRIS du territoire français retrouvait un indice moyen de $0,0 \pm 1,8$; un indice minimal de -5,3 (IRIS la plus favorisée) et maximal de 20,5 (IRIS la plus défavorisée).

L'atout majeur de l'EDI était d'être reproductible dans le temps et dans l'espace français et européen⁷⁰.

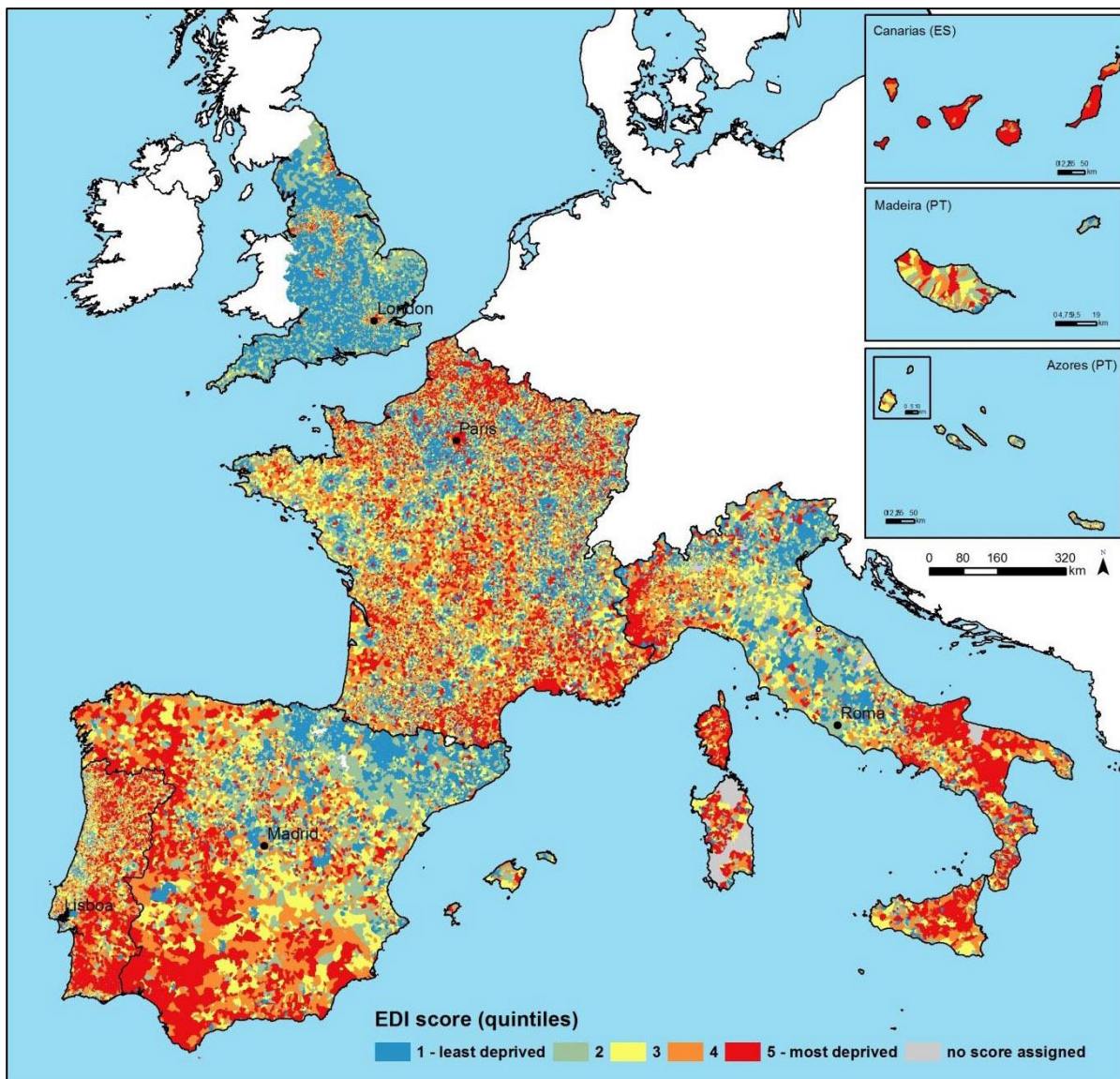


Figure 16 : carte de l'indice de défavorisation EDI sur 5 pays européens⁷⁰

Afin d'avoir un découpage homogène, l'EDI est calculé à l'échelle municipale en France, en Italie et en Espagne ; et à la plus petite échelle statistique au Portugal et en Angleterre.

Variables utilisées

L'indice EDI correspondant à l'IRIS du cabinet de médecine générale était utilisé dans les analyses statistiques comme variable individuelle du niveau socio-économique associé à ce cabinet. L'analyse à l'échelle individuelle permettait d'inclure dans l'étude de corrélation les facteurs de confusion individuels tels que le genre du médecin ou sa pratique du FCU.

Afin de vérifier la reproductibilité des résultats à l'échelle des quartiers, des analyses statistiques ont aussi été réalisées sur les variables de quartier suivantes :

- taux de dépistage du cancer du col de l'utérus pour un IRIS, calculé comme le rapport du nombre de femmes de 25-65 ans dépistées en 2013-2014 et ayant déclarés un des médecins de

l'IRIS comme médecin traitant, sur le nombre total de femmes de 25-65 ans ayant déclarés un des médecins de l'IRIS comme médecin traitant ;

- indice EDI du quartier / IRIS.

L'analyse à l'échelle des quartiers permettait de compléter les résultats et de donner une représentation graphique des variables étudiées.

Cartes choroplèthes des quartiers

Une carte choroplèthe est une carte thématique où les régions choisies sont colorées pour représenter une variable quantitative.

Le canevas de la carte de base du territoire de la CPAM des Flandres a été construit à partir des fonds de carte officiels de l'IGN⁶⁷ en utilisant les logiciels ImageJ et Photoshop (cf. figure 13 montrant la division en IRIS du territoire de la CPAM des Flandres).

Un module de construction de carte choroplèthe, utilisable dans le logiciel ImageJ et programmé en langage Java, a permis la construction des cartes de taux de dépistage et d'EDI par quartier / IRIS (cf. annexe 4 pour le module programmé en Java).

Toute variable quantitative à l'échelle des IRIS pourrait être représentée de la même manière.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques univariées du taux de dépistage, à l'échelle individuelle ou à celle du quartier, ont été réalisées avec des tests de corrélation de Pearson pour les variables quantitatives (indice de défavorisation, nombre de patientes) et des tests paramétriques de Student pour les variables binaires (pratique du FCU, genre du médecin) car la distribution du taux de dépistage suivait une loi normale. Les analyses de différence significative de moyenne pour les données médicosociales des trois zones géographiques ont aussi été réalisées à l'aide de tests de Student (distributions de loi normale). Tous ces tests univariés ont été faits à l'aide de l'outil statistique en ligne BiostatGV⁷¹ développé par l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP - UMR S1136) affilié à INSERM et à l'Université Pierre et Marie Curie. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Les calculs de risque en *Odds Ratio* (OR) pour les modèles univariés, à l'échelle individuelle ou à l'échelle de l'IRIS, ont été faits avec le logiciel Excel. Dans le cas des variables quantitatives, le choix de calcul était la dichotomisation des variables par la médiane : 1) pour le taux de dépistage, les cabinets de médecine générale ayant un taux inférieur au taux médian

étaient considérés comme « bas dépistage » et ceux ayant un taux supérieur au taux médian comme « haut dépistage » ; 2) pour l'indice EDI : un indice supérieur à l'EDI médian était considéré comme facteur de risque et un indice inférieur comme facteur de protection.

Les analyses statistiques en modèle multivarié expliquant le taux de dépistage ont été réalisées par l'unité de biostatistiques de la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille⁷² (Alain Duhamel, Valérie Deken) à l'aide du logiciel SAS (SAS institute Inc., Cary, NC, USA). Les variables explicatives étaient l'indice EDI de défavorisation du cabinet du médecin généraliste, le genre du médecin généraliste et la pratique du FCU par le médecin généraliste. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Population

La population cible était constituée de 343 médecins généralistes, inscrits à la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières au 30 janvier 2015, étant médecins traitants de plus de 100 patientes (relevant du régime général de la Sécurité Sociale) au 19 janvier 2015, étant encore en activité au 30 juillet 2015, et ayant accepté de répondre au sondage téléphonique.

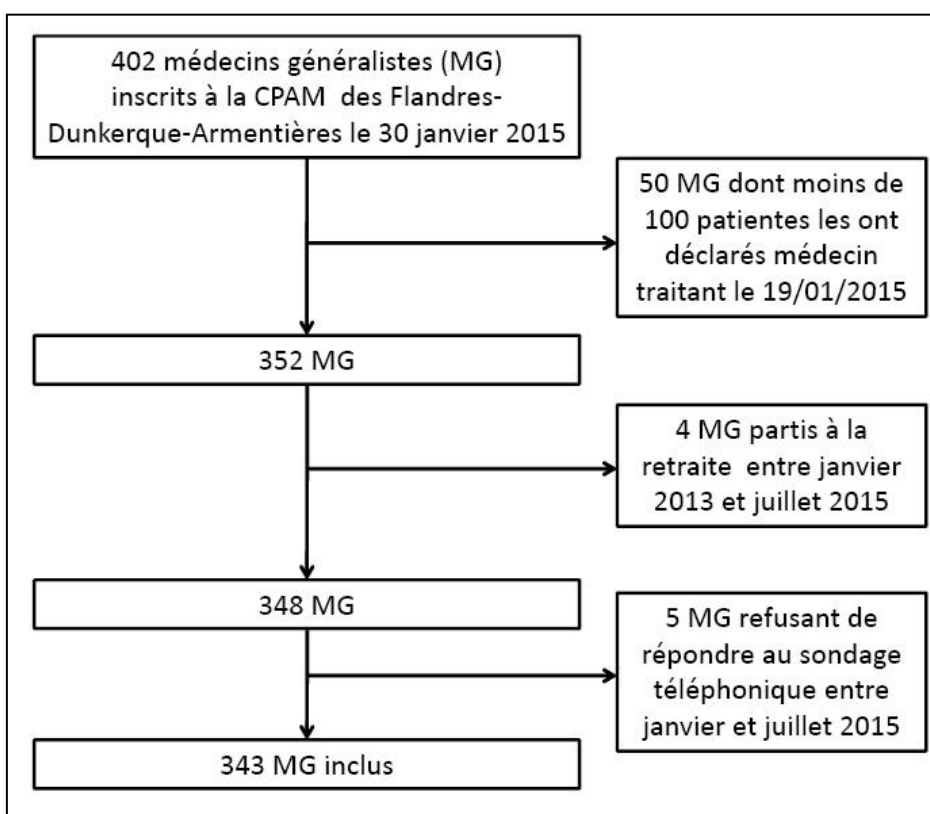


Figure 17 : diagramme de flux de l'étude

Données démographiques

Les médecins généralistes des Flandres étaient majoritairement masculins avec 269 hommes (78 %) pour 74 femmes (22 %).

182 MG (53 %) pratiquaient les FCU mais seulement 66 (19 %) les cotaient auprès de la CPAM.

MG		343	100 %
Genre			(%)
	Femme	74	22
	Homme	269	78
Frottis cervico-utérin			
	Pratique	182	53
	dont cotation à la CPAM	66	19
	Non pratique	161	47
Indice EDI de défavorisation			
	Quintile 1	le plus favorisé	21
	Quintile 2		21
	Quintile 3		67
	Quintile 4		69
	Quintile 5	le plus défavorisé	165
Implantation du cabinet			
	rurale	108	31
	urbaine	235	69
	agglomération dunkerquoise	148	43
	Hazebrouck	17	5
	Bailleul	12	4
	agglomération armentéroise	58	17

Tableau 1 : caractéristiques démographiques de la population des MG des Flandres

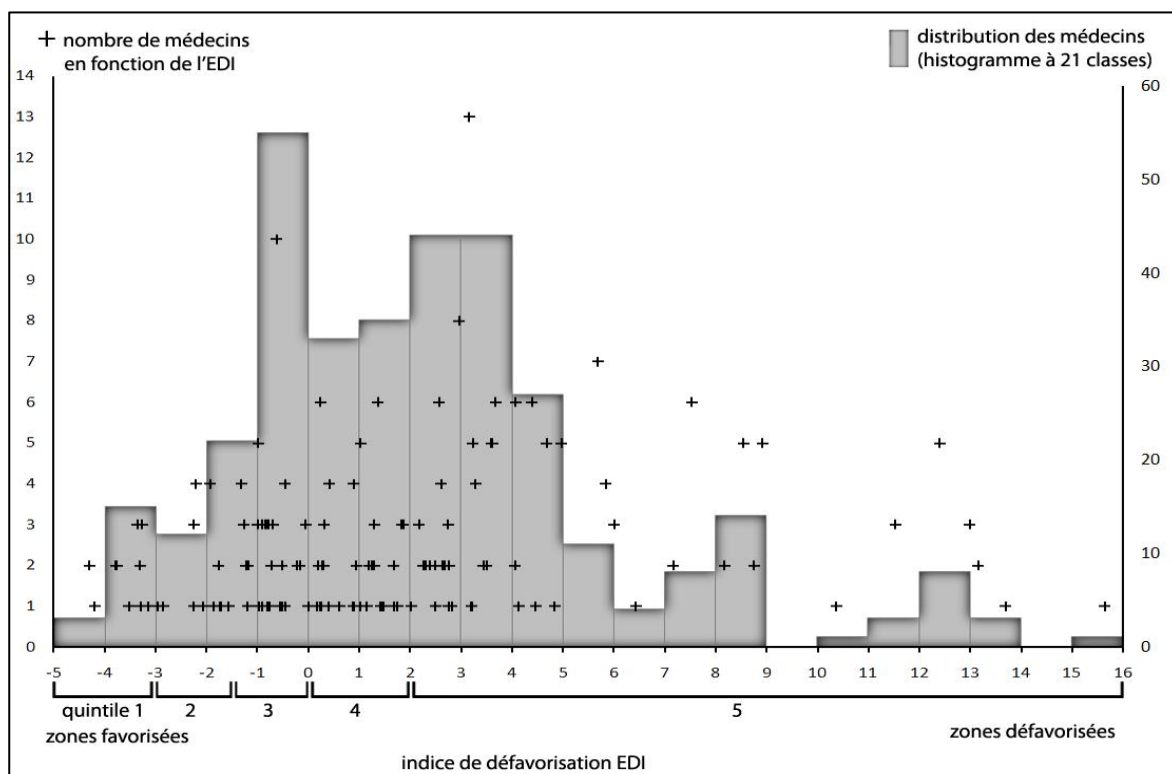


Figure 18 : distribution des MG des Flandres selon l'indice de défavorisation

Les MG étaient plus nombreux dans les IRIS les plus défavorisés avec 165 médecins (48 %) dans le dernier quintile de défavorisation.

Les quintiles étaient calculés en fonction de la distribution de l'indice EDI sur la France entière, cet indice étant lui-même construit pour que l'indice moyen français soit $0,0 \pm 1,8$. Sur le territoire des Flandres, l'indice EDI moyen était $1,5 \pm 3,9$ donc cette région était plus défavorisée que la France entière (significativité non calculable).

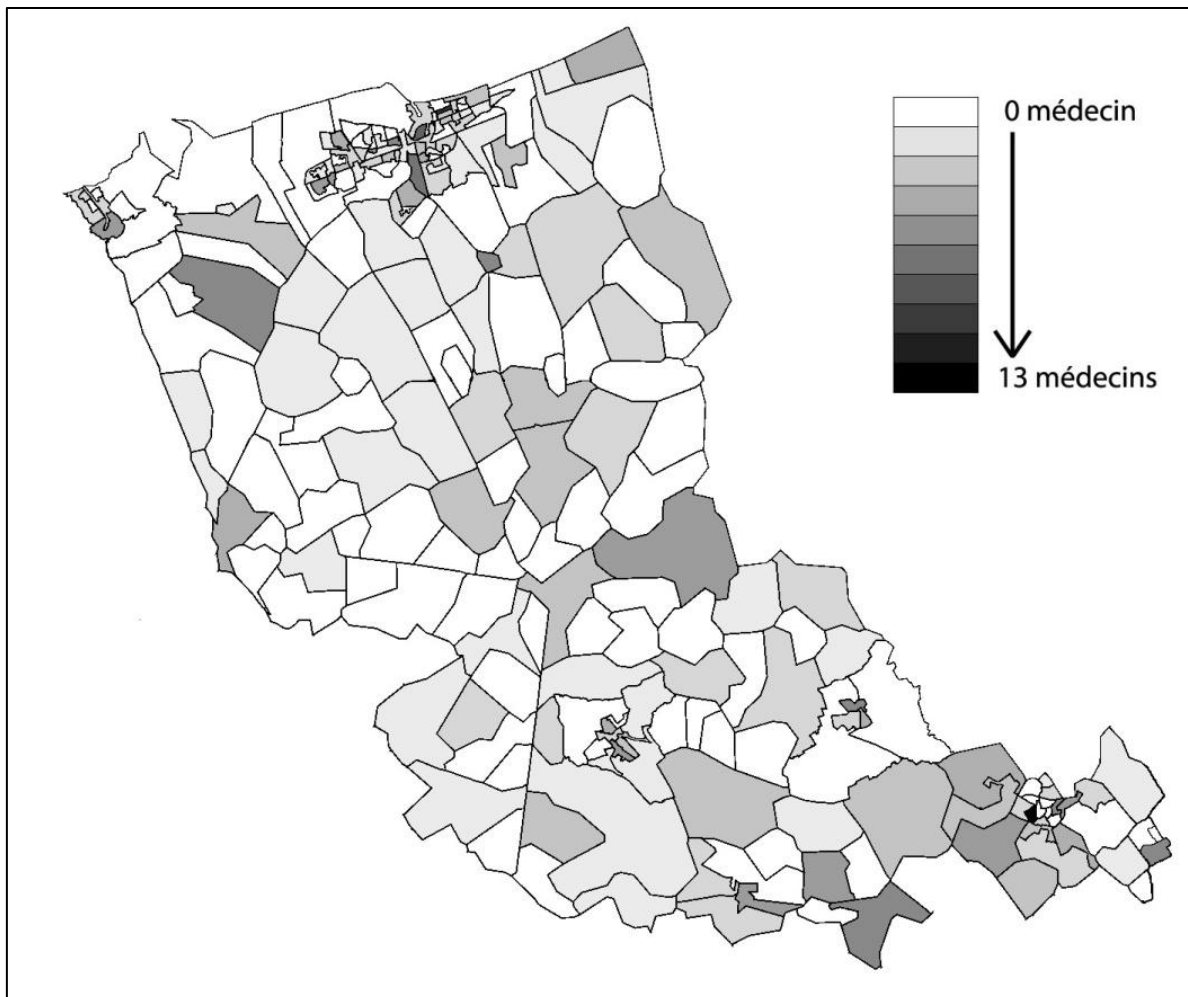


Figure 19 : répartition géographique des MG sur le territoire de la CPAM des Flandres

La répartition géographique retrouvait de plus fortes densités médicales dans les zones urbaines, particulièrement les agglomérations dunkerquoises (148 MG) et armentières (58 MG). Sur le reste du territoire, la répartition était relativement homogène avec plus de la moitié des communes des Flandres n'ayant pas du tout de médecins généralistes.

Principaux résultats

À l'échelle individuelle (des médecins généralistes)

Sur l'ensemble du territoire de la CPAM des Flandres

n = 343 MG		
taux de dépistage du CCU (%)	taux sur le total des patientes de 25-65 ans	42
	moyenne [Q1 : Q3]	43 [39 : 48]
	médiane (\pm écart-type)	44 (\pm 7)
	plage des valeurs	[20 : 62]
nombre de patientes	total sur les 343 MG	128 175
	total de 25 à 65 ans sur les 343 MG	88 152
	moyenne par MG [Q1 : Q3]	374 [265 : 450]
	médiane par MG (\pm écart-type)	241 (\pm 156)
	plage des valeurs par MG	[100 : 1104]
indice de défavorisation EDI	moyenne [Q1 : Q3]	2,2 [-0,6 : 3,6]
	médiane (\pm écart-type)	1,8 (\pm 3,7)
	plage des valeurs	[-4,3 : 15,6]

Tableau 2 : caractéristiques médicosociales moyennes des 343 médecins généralistes

Les 343 médecins généralistes inscrits à la CPAM des Flandres suivaient régulièrement 128 175 patientes du régime général (dont 88 152 patientes âgées de 25 à 65 ans) avec un taux de dépistage du CCU sur deux années et sur l'ensemble de ces patientes de 42,3 %.

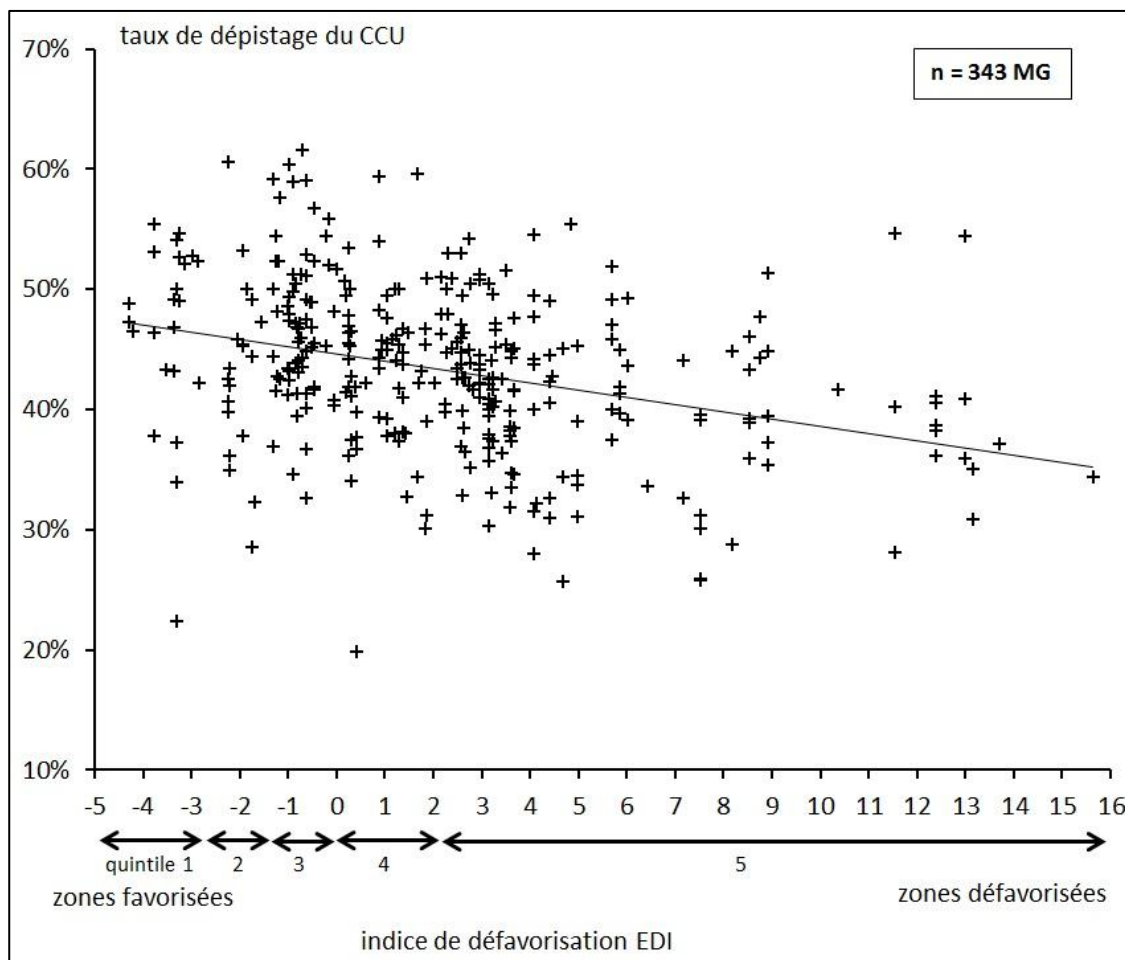


Figure 20 : distribution du taux de dépistage en fonction de l'indice de défavorisation

La distribution des 343 médecins généralistes, obtenue en traçant le taux de dépistage en fonction de l'indice de défavorisation, montrait déjà une corrélation linéaire visuelle entre ces deux variables.

n = 343 MG	analyse univariée		analyse multivariée	
	valeur du p	OR [IC 95%]	valeur du p	OR [IC 95%]
taux de dépistage du CCU				
indice de défavorisation EDI	< 0,001	2,5 [1,6 : 3,8]	< 0,001	-
nombre de patientes	0,772	-	-	-
genre masculin du médecin	0,009	2,2 [1,3 : 3,7]	0,088	-
non pratique du FCU par le médecin	0,002	1,7 [1,1 : 2,7]	0,020	1,7 [1,0 : 2,4]

Tableau 3 : analyses univariées et multivariées du taux de dépistage des MG

En analyse univariée, le test de corrélation de Pearson retrouvait une corrélation significative entre le taux de dépistage du CCU et l'indice du niveau socio-économique du cabinet de médecine générale ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le taux de dépistage du CCU et le nombre de patientes ($p = 0,772$). Il existait une corrélation significative entre le taux de dépistage et le genre du médecin traitant ($p = 0,009$) ainsi qu'entre le taux de dépistage et la pratique du FCU par le médecin traitant ($p = 0,002$). Les patientes d'un cabinet de médecine générale appartenant à une zone défavorisée avaient un sur-risque significatif d'être mal dépistées par rapport aux patientes d'un cabinet implanté dans une zone favorisée : risque multiplié par 2,5 (intervalle de confiance à 95% de [1,6 : 3,8]).

En analyse multivariée, il existait une corrélation significative entre le taux de dépistage du CCU et l'indice de défavorisation ($p < 0,001$) ; ainsi qu'entre le taux de dépistage et la pratique du FCU par le praticien ($p = 0,020$) mais pas entre le taux de dépistage et le genre du médecin ($p = 0,088$). Les patientes d'un médecin ne pratiquant pas lui-même les frottis avait un sur-risque significatif d'être mal dépistées. Même après ajustement sur l'indice de défavorisation et le genre du médecin, ce risque lié à l'absence de pratique des FCU par le médecin était multiplié par 1,7 (intervalle de confiance à 95% de [1,0 : 2,4]).

Sur les sous-territoires urbains et ruraux

Afin de préciser les résultats en milieu urbain (ou périurbain), et en milieu plus rural, le territoire a été divisé en trois zones : les agglomérations dunkerquoises et armentières soit un tissu urbain ou périurbain ; et le reste des Flandres soit un tissu plus grossièrement rural ou mixte. Les communes d'Hazebrouck et de Bailleul n'ont pas été incluses (zones urbaines au milieu des Flandres).

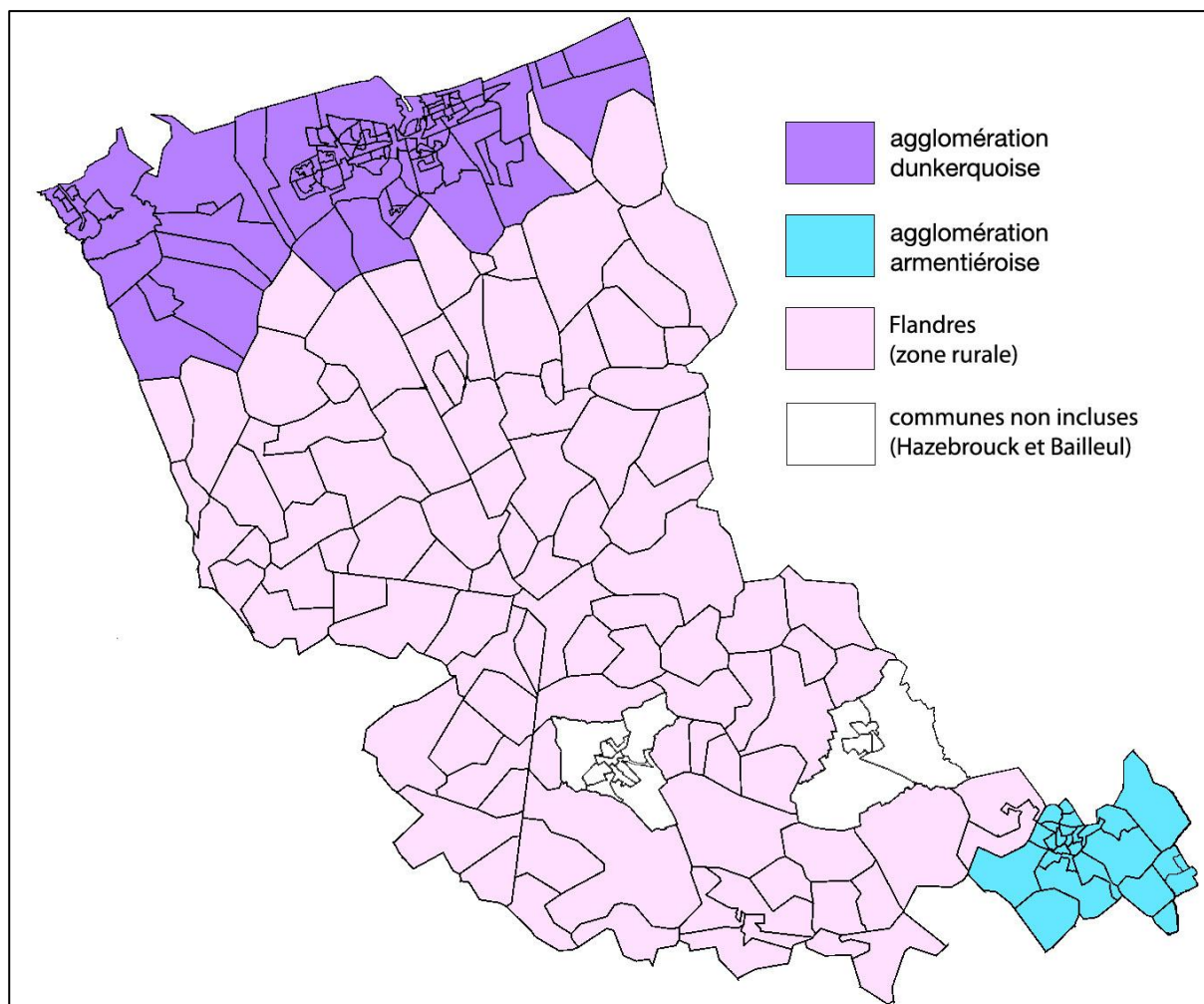


Figure 21 : répartition des communes dans les zones urbaines ou rurales

	agglomération n	dunkerquoise 148 MG	armentérioise 58 MG	Flandres 108 MG
taux de dépistage du CCU (%)				
taux sur le total des patientes de 25-65 ans		42	39	44
moyenne [Q1 : Q3]		43 [39 : 48]	41 [36 : 47]	45 [42 : 49]
médiane (± écart-type)		43 (± 7)	41 (± 8)	45 (± 6)
plage des valeurs		[20 : 62]	[22 : 60]	[28 : 60]
nombre de patientes				
total		63 896	16 831	37 217
total de 25 à 65 ans		42 896	12 078	25 816
moyenne [Q1 : Q3]		432 [325 : 524]	290 [214 : 352]	345 [239 : 421]
médiane (± écart-type)		409 (± 164)	279 (± 106)	317 (± 142)
plage des valeurs		[100 : 1104]	[102 : 567]	[134 : 774]
indice de défavorisation EDI				
moyenne [Q1 : Q3]		3,5 [0,3 : 5,7]	1,6 [-0,9 : 3,1]	0,7 [-1,0 : 2,6]
médiane (± écart-type)		2,9 (± 4,3)	0,3 (± 3,6)	0,3 (± 2,5)
plage des valeurs		[-3,8 : 15,6]	[-3,5 : 8,2]	[-4,3 : 5,9]

Tableau 4 : caractéristiques médicosociales moyennes selon les zones

Il n'existait pas de différence significative sur le taux de dépistage entre les deux zones urbaines de Dunkerque et Armentières ($p=0,130$). Par contre les femmes étaient significativement mieux dépistées dans la zone rurale des Flandres que dans la zone dunkerquoise ($p=0,020$) ou dans la zone armentérioise ($p=0,003$).

Au niveau socio-économique, la zone urbaine dunkerquoise comportait les quartiers les plus défavorisés (EDI maximal à 15,6) tandis que la zone plus rurale des Flandres et la zone urbaine armentérioise avaient des quartiers plus homogènes et plus favorisés socio-économiquement. Il existait une différence significative pour l'indice de défavorisation EDI entre la zone urbaine de Dunkerque et la zone rurale des Flandres ($p<0,001$), ou entre les deux zones urbaines dunkerquoise et armentérioise ($p=0,002$). Par contre il n'y avait pas de différence socio-économique significative entre la zone urbaine d'Armentières et les Flandres ($p=0,080$).

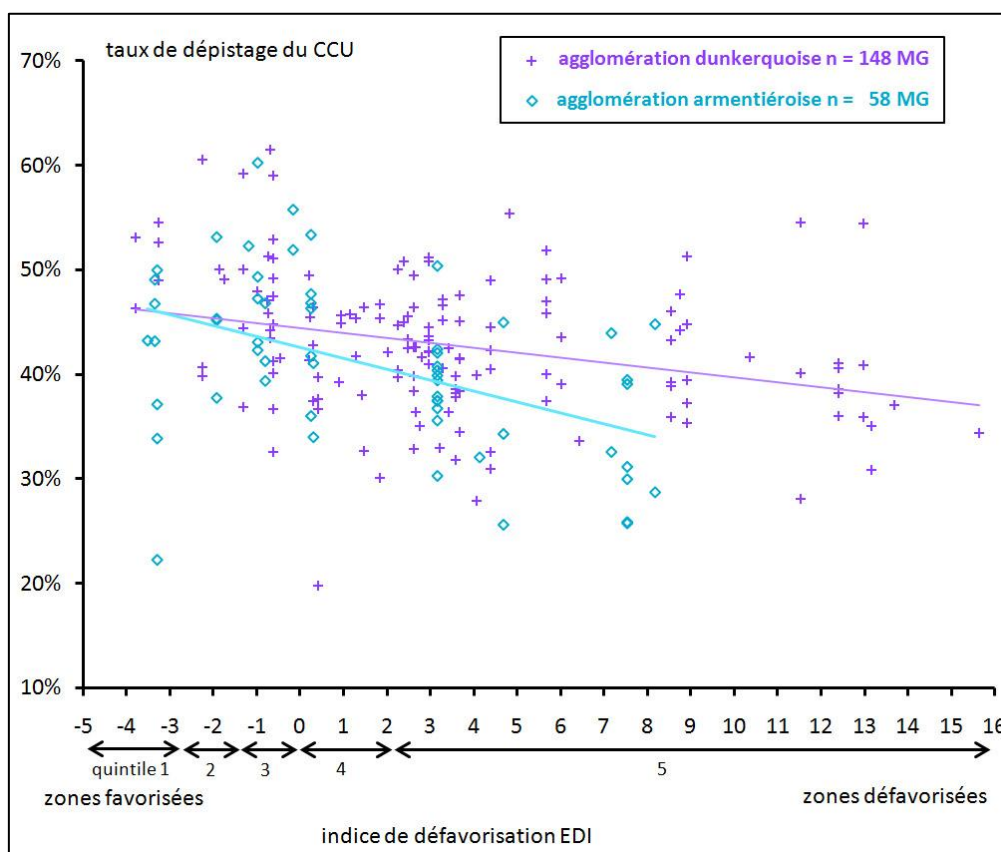


Figure 22 : distribution du taux de dépistage du CCU dans les agglomérations urbaines

La zone urbaine dunkerquoise comportait les inégalités sociales les plus importantes d'où un étalement important des indices de défavorisation mais aussi des taux de dépistage. Dans la zone urbaine armentérioise les quartiers étaient plus homogènes avec cependant une tendance à un taux plus haut de dépistage dans les quartiers plus favorisés.

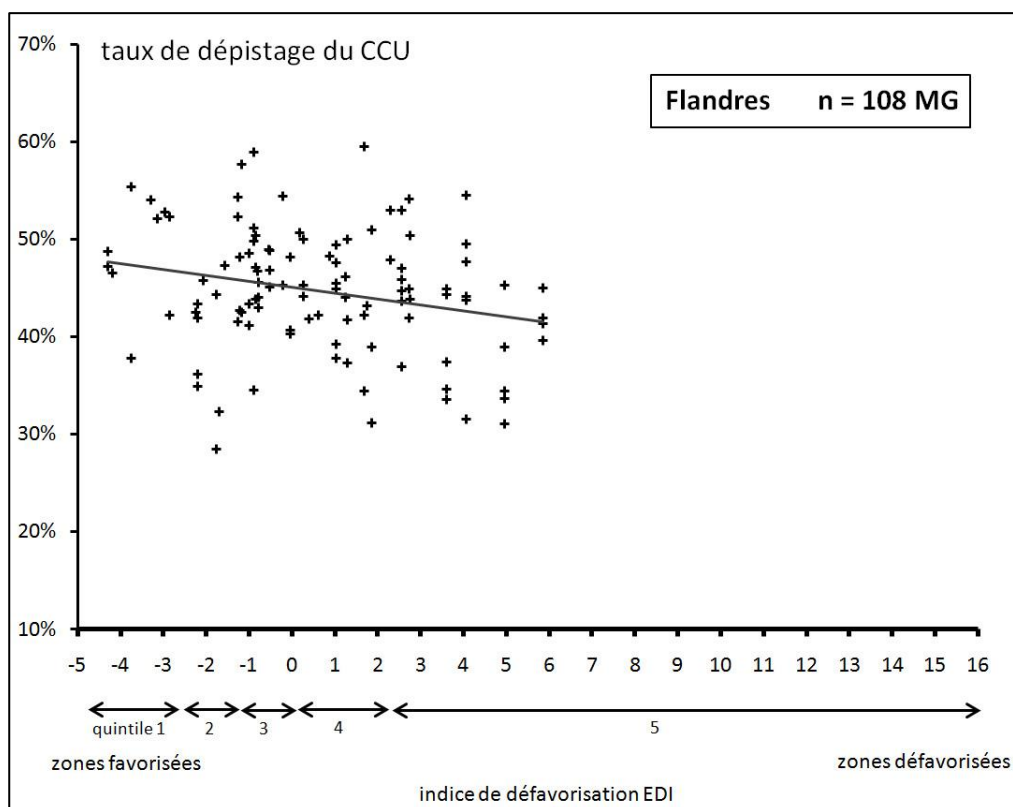


Figure 23 : distribution du taux de dépistage dans les Flandres

La distribution dans la zone rurale des Flandres était la plus homogène tant sur le niveau socio-économique que sur les taux de dépistage du CCU.

analyse univariée : agglomération	dunkerquoise		armentéroise		Flandres	
	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]
taux de dépistage du CCU						
indice de défavorisation EDI	< 0,001	2,4 [1,2 : 4,7]	< 0,001	14,7 [4,1 : 52,4]	0,010	2,1 [1,0 : 4,6]
nombre de patientes du MG	0,300	-	0,200	-	0,900	-
genre masculin du MG	0,008	2,8 [1,2 : 6,6]	0,200	-	0,800	-
non pratique du FCU par le MG	0,006	2,3 [1,2 : 4,4]	0,900	-	0,100	-

Tableau 5 : analyses univariées du taux de dépistage des MG par zone géographique

Malgré cette homogénéité, il existait une corrélation significative entre niveau socio-économique et taux de dépistage du CCU ($p = 0,010$) avec cependant un *odds ratio* assez faible. Dans les deux zones urbaines, la corrélation entre niveau socio-économique et taux de dépistage était significative ($p < 0,001$) avec un risque d'être mal dépistées multiplié par deux pour les dunkerquoises et par 15 pour les armentéroises.

À l'échelle des quartiers (découpage en IRIS)

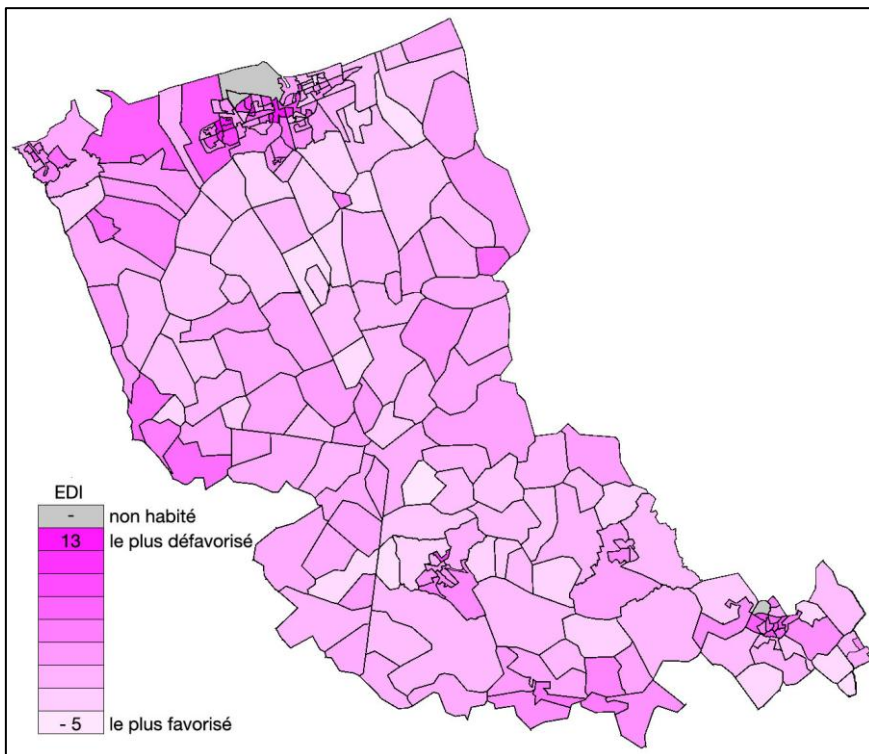


Figure 24 : inégalités socio-économiques en Flandres

Une échelle colorimétrique représente le niveau socio-économique de chaque IRIS par l'indice EDI.

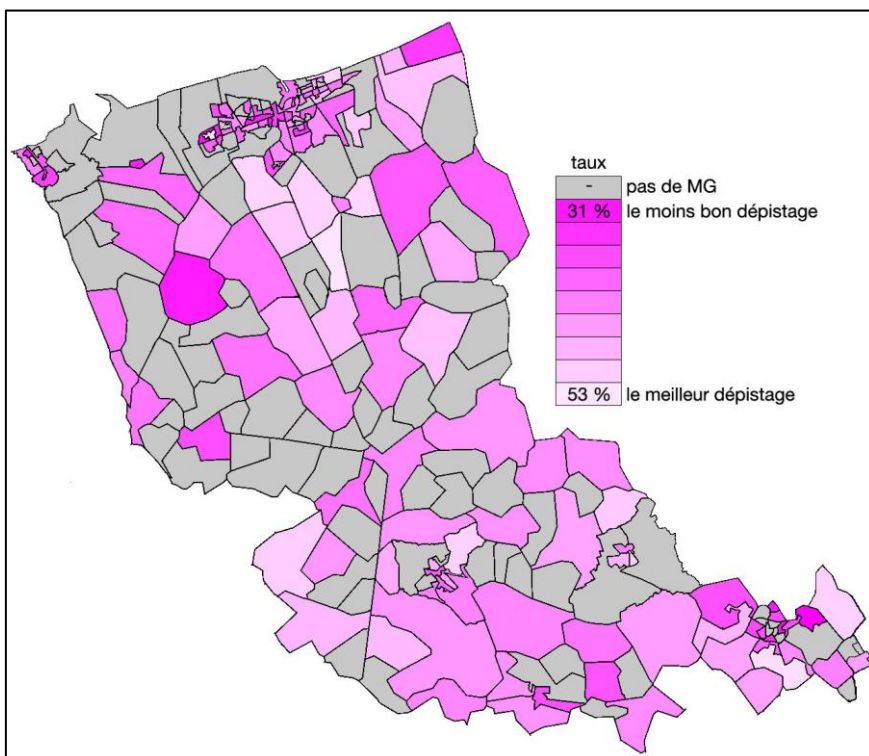


Figure 25 : inégalités du taux de dépistage du cancer du col de l'utérus en Flandres

Pour chaque IRIS, le taux de dépistage moyen a été calculé sur l'ensemble des patientes de 25 à 65 ans suivies par un MG de cet IRIS et relevant du régime général de l'assurance maladie.

Les cartes colorimétriques permettaient de retrouver visuellement les inégalités socio-économiques et médicales. Les zones les plus défavorisées et de plus faible dépistages se retrouvaient dans les quartiers de Dunkerque et d'Armentières.

À l'échelle agrégée des IRIS, le taux de dépistage du CCU et l'indice de niveau socio-économique restaient significativement corrélés ($p < 0,001$).

Discussion

Résultats clés

La population des 343 médecins généralistes du territoire de la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières se répartissait à 31 % dans les zones rurales et à 69 % dans les zones urbaines, avec un total de 48 % de médecins exerçant dans le quintile des quartiers les plus défavorisés. Le niveau socio-économique global de la région était plus bas que le niveau socio-économique moyen national. Le taux de dépistage du cancer du col de l'utérus sur deux ans était dans cette zone de 42 % en 2013-2014.

Cette étude rétrospective exhaustive des 343 médecins généralistes sur les deux années 2013-2014 retrouvait une corrélation significative entre niveau socio-économique et taux de dépistage du cancer du col de l'utérus, dans un modèle multivarié incluant le genre du médecin généraliste et sa propre pratique du frottis cervico-utérin en cabinet.

La zone urbaine de Dunkerque était caractérisée par une participation au dépistage du CCU (42 %) et un niveau socio-économique significativement plus bas que les mêmes variables dans la zone rurale des Flandres (taux de dépistage 44 %). Par contre la corrélation entre taux de dépistage et niveau socio-économique restait significative dans ces deux zones.

Interprétation

Comparabilité des résultats démographiques médicaux et sociaux

Démographie médicale globale, par genre, par zone urbaine ou rurale

Le territoire de la CPAM des Flandres comptait 402 médecins généralistes inscrits à la caisse primaire (et donc ayant une activité libérale totale ou partielle) soit une densité médicale de 91 MG pour 100 000 habitants (en 2013 cette zone comptait 440 418 habitants⁶⁶). La densité médicale pour les MG en activité libérale du département Nord était de 92 MG et celle de la France entière de 83 MG pour 100 000 habitants en 2016^{73,74}. La densité médicale retrouvée dans notre étude pour une portion du département était donc cohérente avec celle indiquée par l'atlas démographique du Conseil de l'Ordre, et supérieure à la densité nationale. Cette

densité n'incluait pas les médecins salariés (MG à l'hôpital, MG dans centres de PMI, médecins scolaires, médecins salariés des mairies, etc.). Une densité inférieure à celle du département entier (qui inclut Lille) était attendue mais les médecins semblaient finalement bien répartis entre les parties nord et sud du département.

La répartition par genre (pour les généralistes en activité libérale) était en 2016 caractérisée par 59 % d'hommes MG dans le département du Nord et 54 % d'hommes MG sur la France entière⁷⁴. Par contre en se limitant aux généralistes libéraux pour le Nord-Pas-de-Calais, le Conseil Régional de l'Ordre des Médecins indiquait en 2015 le pourcentage de 72 % de MG hommes⁷⁵, là aussi pourcentage identique à celui retrouvé dans la population plus restreinte de médecins de notre étude. Par ailleurs, la différence importante entre les pourcentages selon les modes d'exercice semblait indiquer que le mode d'exercice salarié était plébiscité par les femmes.

Enfin la densité médicale restait dans le territoire considéré relativement homogène selon les zones avec des densités respectives de 108, 87 et 89 MG / 100 000 habitants dans les agglomérations urbaines armentières, dunkerquoises et dans la zone rurale des Flandres. L'agglomération urbaine armentière semblait donc légèrement mieux dotée en médecins généralistes mais il ne semblait pas y avoir de déficit de médecins dans les zones plus rurales de ce territoire. Le même constat était retrouvé sur la France entière où l'installation des médecins généralistes libéraux était globalement proportionnelle à la distribution de la population globale⁷⁶. À l'échelle nationale les statistiques montraient plutôt que les zones sous dotées étaient les couronnes périurbaines qui correspondaient aussi globalement aux zones défavorisées socio-économiquement⁷⁶.

Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique de la région étudiée, caractérisé par l'indice de défavorisation EDI, était plus bas que la moyenne nationale (significativité non calculable). Dans l'agglomération dunkerquoise les zones les plus défavorisées étaient aussi les plus défavorisées à l'échelle nationale ce qui rendait la zone étudiée représentative des inégalités socio-économiques nationales les plus extrêmes. D'autres indicateurs sociodémographiques relevés dans la littérature (revenu médian, taux de chômage, taux de pauvreté, espérance de vie) plaçaient le Nord-Pas-de-Calais dans les régions les plus défavorisées de France⁷⁷. À l'échelle européenne la région étudiée était aussi dans le quintile le plus défavorisé⁷⁰ ce qui rendait ce travail extrapolable dans des zones globalement défavorisées.

Pertinence de l'indice socio-économique EDI

L'indice EDI a été construit dans l'objectif de quantifier le niveau socio-économique agrégé des quartiers de manière reproductible dans le temps et l'espace européen^{69,70}. Il était utilisé par l'INCa pour mettre en évidence à l'échelle nationale un profil type socio-économique des femmes ne participant pas au dépistage du CCU⁷⁸.

Cependant cet indice était critiqué dans la littérature quant à sa pertinence pour caractériser des facteurs de risque socio-économiques individuels : par exemple son utilisation dans les délais d'accès aux soins pour cinq types de cancer (sein, prostate, poumon, colorectal, sarcome) ne montrait pas de corrélation entre les délais de diagnostic ou de traitement et le niveau socio-économique du quartier de résidence des patients⁷⁹. Une interprétation optimiste de ces résultats serait de penser que les délais de soins étaient équitables et ne dépendaient que des aspects médicaux des tumeurs. Mais une explication moins rassurante serait que l'indice EDI convient mal pour évaluer le niveau socio-économique individuel des patients : n'importe qui peut vivre dans un quartier défavorisé sans forcément l'être lui-même.

Cette critique pouvait s'appliquer à notre étude où des patientes ayant un haut niveau socio-économique pouvaient consulter dans un cabinet implanté dans une zone défavorisée. Cependant l'avantage de notre étude était de rester à l'échelle des cabinets de médecine générale sans aller jusqu'à l'échelle individuelle où l'indice agrégé était moins performant. Les cabinets identifiés dans des zones défavorisées pourraient donc être ciblés pertinemment par des actions visant à une amélioration globale du dépistage.

Acteurs du dépistage

Au niveau des professionnels de santé préleveurs de FCU à l'échelle nationale, le pourcentage de gynécologues était estimé entre 80 et 90 %, le reste des préleveurs étant majoritairement les médecins généralistes et dans une faible proportion les sages-femmes et laboratoires d'analyses médicales³⁵. Pourtant, dans notre étude, un des résultats secondaires était que la pratique du FCU par le médecin traitant constituait un facteur de protection d'un moindre dépistage. Cela impliquerait que, même si les patientes d'un médecin généraliste font majoritairement leur FCU chez un spécialiste, le fait que leur médecin traitant puisse les pratiquer lui-même les inciterait peut-être à mieux adhérer au suivi recommandé. Une explication possible serait que le MG, ayant lui-même le matériel et l'habitude du geste, serait plus prompt à vérifier régulièrement le suivi de ses patientes et à leur proposer les recommandations actuelles.

D'après la littérature, on aurait pu penser que le genre du médecin généraliste aurait un effet similaire. Pourtant l'analyse multivariée ne retrouvait pas de lien statistique significatif pour cette variable, soulignant que la prévention mise en place par les MG serait aussi efficace venant d'un homme ou d'une femme dans la population concernée par notre étude.

Causalité entre niveau socio-économique et taux de dépistage ?

Notre étude de corrélation statistique ne permettait d'établir qu'une présomption de causalité entre le facteur de risque du milieu socio-économique et la participation au dépistage du CCU. Un essai randomisé serait évidemment exclu pour une variable épidémiologique de ce type.

Par contre les différents critères renforçant cette hypothèse de causalité étaient :

- 1) qu'il existait une plausibilité sociale potentielle dans la mesure où le niveau socio-économique bas d'un quartier s'accompagnerait peut-être de conditions éducatives plus difficiles, compliquant l'organisation de séances d'information et de prévention à la santé.
- 2) que la force statistique de l'association était importante, et qu'il existait une relation dose-effet selon l'importance des inégalités socio-économiques pour les sous-régions étudiées. Sur l'ensemble des cabinets, l'*odds ratio* donnait un sur-risque $OR_{\text{global}} = 2,5 [1,6 : 3,8]$. Sur la zone rurale des Flandres, la plus homogène économiquement, l'*odds ratio* était assez bas ($OR_{\text{Flandres}} = 2,1 [1,0 : 4,6]$) tandis que sur l'agglomération armentéroise, ayant des indices de défavorisation très contrastés, le sur-risque était beaucoup plus fort ($OR_{\text{Armentières}} = 14,7 [4,1 : 52,4]$).
- 3) que cette corrélation était retrouvée dans d'autres populations et évoquée à maintes reprises dans la littérature^{51-62,78,80,81}.

Limitations

Biais internes

Biais de mémorisation

Cette étude étant basée sur les registres informatisés de la CPAM et sur un indice calculé à partir des données de recensement, il n'y avait pas de risque de biais de mémoire.

Biais de recrutement

Il existait un biais de recrutement sur la population des médecins généralistes puisque les médecins généralistes ayant moins de 100 patientes ou partant à la retraite avaient été exclus,

de même que ceux qui avaient refusé le sondage téléphonique. La première exclusion, décidée avant de commencer l'analyse des données, avait pour objectif d'exclure de très jeunes praticiens à peine installés, ou au contraire des médecins partant à la retraite, et enfin des médecins ayant des activités particulières et ne représentant pas une activité de médecin de famille. La deuxième exclusion concernait le refus de répondre au sondage téléphonique qui aurait entraîné des données manquantes sur la pratique du FCU. Le sondage était cependant quasiment exhaustif avec une participation de 98,6 % des MG appelés.

Biais de classement ou de mesure

Il n'apparaissait pas de biais de mesure pour le genre du MG et pas de façon péjorative pour le nombre de patientes suivies puisque les données étaient issues des registres de la CPAM et que le genre des médecins avait pu être vérifié lors du sondage téléphonique.

Pour la pratique du FCU par le MG, le sondage téléphonique consistait en une seule question à réponse binaire ce qui rendait peu probable une erreur de mesure, à l'exception éventuelle d'une erreur dactylographique lors de la cotation 1 ou 0 pour la réponse.

Pour l'indice de défavorisation, les données avaient été calculées automatiquement par la plateforme méthodologique de l'unité INSERM U1086 de Caen à partir du géocodage par IRIS des cabinets de médecine générale. Ce géocodage, ayant été réalisé manuellement à l'aide d'outils tels que le portail de l'IGN, il était donc sujet à un faible pourcentage d'erreur. Les données ont été vérifiées à deux reprises mais certains cabinets de médecine générale avaient déménagé ou étaient placés sur des zones contiguës (rue séparant deux IRIS par exemple) donc on ne pouvait pas exclure un faible pourcentage d'erreur dans les indices EDI.

Pour le taux de dépistage, les données provenaient des registres informatisés de la CPAM mais le calcul n'incluait que les actes cytologiques cotés auprès de la CPAM, c'est-à-dire tous les frottis envoyés à des laboratoires anatomo-pathologiques ou biologiques de ville, ou à des établissements de santé privés. Cela signifiait que les FCU imputés à d'autres budgets, et en particulier ceux des hôpitaux, n'étaient pas inclus dans le calcul du taux de participation au dépistage du CCU. Cela entraînait probablement une sous-estimation du taux de participation qu'il était difficile de quantifier et qui constituait un biais de mesure. Notre étude évaluait les variations de taux entre les différents quartiers étudiés. Si la sous-estimation du taux était répartie de manière homogène sur le territoire, il ne devrait pas y avoir d'effet significatif sur la corrélation avec le niveau socio-économique.

Toutefois on pourrait supposer que les patientes des zones urbaines soient amenées à consulter plus facilement dans les centres hospitaliers où elles pourraient avoir été dépistées de manière opportuniste et non comptabilisées par la CPAM.

Dans le cadre restreint de mon expérience personnelle dans un hôpital du territoire de cette étude (semestre hospitalier en gynécologie), les femmes consultant aux urgences gynécologiques bénéficiaient rarement d'un frottis de dépistage même quand elles avaient échappé au dépistage recommandé. Les kits de prélèvements de FCU existaient dans le service mais n'étaient pas présents dans les salles de consultation des urgences car la pratique du FCU était désapprouvée dans le contexte de l'urgence par le chef de service. Par contre ces patientes (ou celles en *post-partum* n'ayant pas de suivi gynécologique), étaient invitées à prendre un rendez-vous pour revenir consulter les gynécologues ou sages-femmes du service pour leur frottis de dépistage. Il est donc possible que les taux de dépistage dans les zones urbaines soient sous estimés par ce suivi gynécologique hospitalier. De plus les femmes les plus susceptibles de choisir un suivi hospitalier (où aucune avance des frais n'est nécessaire) pourraient potentiellement être aussi celles qui consulteraient dans les cabinets des zones défavorisées. La sous-estimation des taux dans ce cas constituerait alors un biais de mesure affectant directement les résultats de corrélation. Néanmoins les résultats de corrélation étaient aussi reproductibles dans la zone rurale des Flandres où l'accès hospitalier était moins direct.

Pour limiter ce biais, il aurait fallu que les hôpitaux transmettent aux CPAM ou à un organisme indépendant les résultats cytologiques des FCU pour centraliser les données et obtenir des taux de dépistage fiables. C'était d'ailleurs la méthode choisie pour l'évaluation du dépistage organisé dans 13 départements français : une structure dédiée de gestion départementale récupérait et centralisait tous les frottis de dépistage des femmes de leur territoire par contact avec les laboratoires aussi bien privés qu'hospitaliers⁸².

Enfin les taux de dépistage calculés par les CPAM pour les Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) des médecins généralistes seraient sujets au même biais⁸³. Au moment de l'étude, les MG n'ayant pas refusé le système conventionnel des ROSP touchaient des rémunérations à l'atteinte d'objectifs définis nationalement. Pour le cancer du col utérin, l'objectif final du taux de dépistage était de plus de 80 %, avec un objectif intermédiaire de 65 à 80 %. Mais les taux calculés par les CPAM (qui incluaient les mêmes cotations que celles utilisées dans notre étude) étaient forcément sous-estimés par rapport aux taux réels incluant les FCU réalisés à l'hôpital.

Biais de confusion

Le niveau socio-économique, caractérisé dans notre étude par l'EDI, ne dépendait pas directement dans son calcul de l'accessibilité aux soins ou de la connaissance des dépistages préventifs par les patientes. Pourtant ces deux variables avaient une corrélation connue d'une part avec le taux de dépistage^{52,58,81} et d'autre part avec le niveau socio-économique^{79,84,85} et constituaient donc des biais de confusion potentiels dans la corrélation mise en évidence. Cependant l'objectif de cette étude n'était pas d'établir une corrélation entre le niveau socio-économique et le taux de dépistage du CCU indépendamment de l'ensemble des caractéristiques des femmes non participantes. Au contraire son but était de montrer qu'un lien statistique fort entre ces deux variables, quels que soient les autres biais de confusion, permettait d'utiliser pertinemment l'indice EDI d'un cabinet de médecine générale comme marqueur de risque d'un faible dépistage.

Validité externe de l'étude

Notre étude transversale basée sur les cabinets médicaux permettait une représentation importante des femmes de 25 à 65 ans des Flandres françaises. Les 343 cabinets de médecine générale suivaient 88 152 femmes de 25 à 65 ans, assurées au régime général de sécurité sociale et les ayant déclarés comme médecin traitant.

Les données du recensement INSEE de 2013⁸⁶ (femmes de 20 à 64 ans) et la pyramide des âges⁸⁷ de l'INSEE pour le Nord Pas de Calais en 2013 permettaient d'estimer à $116\,000 \pm 2\,000$ le nombre de femmes de 25 à 65 ans sur le territoire de la CPAM des Flandres.

Il existait donc $27\,000 \pm 2\,000$ femmes de 25 à 65 ans résidant en Flandres ($23 \pm 2\%$) non prises en compte dans notre étude. La cause majeure de cet écart était probablement que ces femmes ne relevaient pas du régime général de la sécurité sociale. En effet le régime général de la sécurité sociale couvrait 75 % des assurés tous régimes confondus^{88,89} au 1^{er} juin 2009, soit $87\,000 \pm 2\,000$ femmes de 25 à 65 ans sur le territoire de la CPAM des Flandres, ce qui correspondait aux nombre de patientes de cette tranche d'âge suivies par les MG de cette étude. Les autres causes (très minoritaires) d'une différence pouvaient être que ces femmes :

- n'avaient pas de suivi médical ;
- ne voulaient pas déclarer de médecin traitant ;
- avaient déclaré un médecin spécialiste comme médecin traitant ;

- étaient suivies par un médecin d'un autre territoire (territoire de la CPAM de Lille Douai ou du Pas de Calais).

La limitation majeure sur la validité externe de cette étude était la restriction des données au régime général de la Sécurité Sociale.

Une autre limitation à l'extrapolabilité des données était le niveau socio-économique globalement plus bas de notre territoire par rapport au territoire national.

Enfin nos données étant calculées sur deux ans, elles ne pouvaient être directement comparées aux données départementales ou nationales qui étaient systématiquement calculées sur trois années (rythme du dépistage régulier recommandé).

Perspectives

Amélioration du dépistage de populations ciblées

Au sein des populations identifiées comme ne participant pas au dépistage, l'absence de connaissance de l'existence même d'un dépistage constituait un frein majeur à la participation et cette méconnaissance augmentait même au cours du temps dans le cas du dépistage du CCU⁸¹. Ce qui apparaissait comme une simple question de bon sens, à savoir commencer par informer les patientes non dépistées de l'existence du dépistage et des bénéfices attendus, se heurtait à la faisabilité pratique d'identifier et d'agir sur les sous-groupes de population les plus concernées.

Une analyse de l'EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires) en 2010-2013 avait permis à l'INCa la caractérisation des 40 % de françaises bénéficiaires du régime général de la sécurité sociale qui ne participaient pas au dépistage du CCU⁵⁸ :

- femme âgée de plus de 50 ans ;
- vivant dans une commune défavorisée au niveau socio-économique ;
- faible densité médicale du lieu de résidence ;
- dépendance ;
- suivie pour une affection de longue durée ;
- perception de la CMU (Couverture Maladie Universelle) ;
- absence de dépistage du cancer du sein par mammographie
- alcool-dépendance
- rareté des consultations médicales ou gynécologiques.

De plus les résultats d'une analyse de cohorte francilienne (cohorte SIRS qui suit depuis 2005 environ 3000 franciliens sur 50 quartiers avec une surreprésentation des quartiers défavorisés⁹⁰) avaient permis de compléter cette caractérisation : une étude transversale lors de l'hiver 2010 des femmes de 25-65 ans de cette cohorte montrait que 9 % n'avaient jamais fait de FCU et 16 % n'en avaient pas fait dans les trois dernières années, avec un sur-risque pour les femmes immigrantes (étrangères ou françaises d'origine étrangère)⁸⁰.

Finalement la caractérisation sociale partielle des populations par l'EGB ou la cohorte SIRS pouvait être complétée et renforcée par la littérature, qui montrait une corrélation entre l'absence de dépistage du CCU (ou la mortalité par cancer invasif du col utérin) et les facteurs médicaux et sociaux individuels suivants^{55-57,59,60,80} :

- femme migrante ou d'origine migrante ;
- faible niveau d'étude ;
- célibataire ;
- sans activité professionnelle ;
- obésité ;
- fumeuse ;
- mauvaise connaissance du dépistage ;
- troubles thymiques.

De façon pragmatique les femmes ne participant pas au dépistage pouvaient être divisées en plusieurs sous-groupes cibles^{58,78} :

- mauvais recours aux soins chez des populations globalement intégrées mais défavorisées ;
- populations vulnérables très éloignées du système de santé (migrantes, prostituées, etc.) ;
- femmes enceintes ;
- sous-groupes à risque augmenté d'infection persistante (immunodépression innée ou acquise dont VIH, hépatites) ;
- femmes homosexuelles ;
- femmes âgées polypathologiques ou en situation de handicap.

Le premier sous-groupe ciblé intéresserait tout particulièrement les médecins généralistes et correspondait bien aux patientes des MG de notre étude (patientes ayant un suivi médical sporadique mais ayant tout de même déclaré un médecin traitant).

Les populations éloignées du système de santé étaient probablement peu représentées dans les patientes des MG dans notre étude et devraient faire l'objet de projets de recherche spécifiques incluant les associations intervenant dans ces milieux.

Les sous-groupes restants étaient probablement représentés dans les patientes des MG de l'étude mais n'étaient pas identifiés par les données dont nous disposions. Pour ces femmes qui ignorent parfois qu'elles ont aussi un bénéfice à être dépistées (homosexuelles, femmes âgées, femmes enceintes), les MG devraient être particulièrement vigilants à leur fournir systématiquement une information claire sur le dépistage pour les inciter à participer.

Quel que soit le découpage proposé, l'identification des cabinets de zones défavorisées (et donc de bas dépistage) pourrait permettre une action ciblée des pouvoirs publics en terme d'information des professionnels de santé (par exemple information sur la typologie des femmes ne participant pas), de formation au FCU pour diversifier et augmenter l'offre de prélèvement, d'expérimentation d'un dépistage par kits d'autoprélèvements et tests de recherche d'HPV oncogènes.

Par ailleurs, il existait déjà une incitation financière de l'Assurance Maladie aux médecins ayant de forts taux de dépistage chez leurs patientes (sous la forme des ROSP). Cependant dans une étude faite sur les médecins généralistes de Dordogne et Gironde, la mise en place de ces incitations financières n'apportait aucune amélioration sur les taux de dépistage, et les MG étaient majoritairement favorables à un dépistage organisé⁸³.

Vers un dépistage organisé du cancer du col utérin ?

Le dépistage opportuniste (ou individuel) du CCU était en 2007 la seule option pour les françaises et plus de la moitié des européennes⁹¹. En France, seuls deux programmes de dépistage de cancer étaient organisés par les pouvoirs publics début 2017 : le dépistage du cancer du sein tous les deux ans par mammographie pour les femmes de 50 à 74 ans ; le dépistage du cancer colorectal tous les deux ans par recherche de sang dans les selles pour les français de 50 à 74 ans. Une étude de 2010 a montré que les barrières économiques sont plus fortement corrélées à un faible dépistage du cancer du col que du cancer du sein⁶². De plus une évaluation d'un dépistage organisé dans 13 départements de 2010 à 2014 montrait que l'organisation du dépistage par les pouvoirs publics permettait une amélioration de 50 à 62 % du taux de participation au dépistage avec cependant de grandes disparités interdépartementales (taux de 42 à 73 %) ⁸². Le plan national cancer 2014-2019 recommandait la mise en place d'un programme national avec l'envoi d'invitations aux femmes pour réaliser

un frottis et envisageait l'alternative par autoprélèvement et recherche d'HPV oncogènes pour les femmes ne réalisant pas de frottis⁹². Cette généralisation du dépistage organisé était prévue pour 2018 avec publication du cahier des charges fin 2017 pour une généralisation effective l'année suivante⁹³. Le dépistage généralisé par autoprélèvement et recherche d'HPV oncogènes n'était pas encore recommandé par la HAS³⁵. Cependant chez les femmes non précédemment dépistées, l'envoi à domicile d'un kit d'autoprélèvement semblait plus efficace et coût-efficace qu'une lettre de relance pour augmenter la participation au dépistage^{94,95}. À notre connaissance, il n'existait pas encore d'étude de l'efficacité sur la participation au dépistage de la mise à disposition de kits d'autoprélèvements *via* les médecins traitants. C'était justement l'objet de l'essai PaCUDAHL.

Confirmation de notre étude sur les données à trois ans

Les données actuelles sur deux ans donnaient des résultats robustes de corrélation entre le taux de dépistage et le niveau socio-économique autour des cabinets de médecine générale. Par contre ces résultats étaient difficilement comparables aux moyennes nationales et internationales car l'intervalle de deux ans ne correspondait pas à la cible de trois ans attendue entre deux FCU. La thèse de Pauline Beauvallet devrait permettre de compléter ce travail en utilisant les données 2013-2015 fournies ultérieurement par la CPAM des Flandres.

Corrélation entre taux de dépistage et offre de soins gynécologique

Le taux de dépistage restait corrélé au niveau socio-économique aussi bien dans les zones urbaines que rurales, avec une densité de médecins généralistes relativement homogènes sur le territoire de la CPAM des Flandres. Par contre, dans la mesure où 85 % des préleveurs seraient des gynécologues, il semblerait important de savoir si l'offre de soins gynécologiques pourrait influencer la participation au dépistage du CCU. C'est l'objet de la thèse de François Quersin dans la même région géographique.

Corrélations entre les participations aux dépistages organisés

Le dépistage du CCU est en voie d'être organisé par un programme national de dépistage comme c'était déjà le cas pour les dépistages des cancers du sein et colorectal. Dans le territoire couvert par la CPAM des Flandres-Dunkerque-Armentières se poserait alors la question de savoir si le dépistage du CCU serait associé à la réalisation des deux autres dépistages. C'est l'objet de la thèse de Maxime Lamirand.

Conclusion

Le cancer du col utérin était le deuxième cancer féminin mondial et le 11^{ème} français en 2012, avec 1 102 décès annuels féminins en France. Son incidence régionale était parmi les plus hautes de France dans la région du Nord-Pas-de-Calais. Ce cancer résulte de la progression sur dix à quinze ans de lésions dysplasiques des cellules du col de l'utérus suite à une infection persistante à un HPV oncogène. Sa prévention primaire reposait en 2017 sur la vaccination durant l'adolescence contre les HPV oncogènes les plus fréquemment retrouvés dans le développement de lésions de haut grade. Cependant le dépistage par FCU restait indispensable à la réduction de la mortalité spécifique de ce cancer. Ce dépistage était opportuniste et recommandé tous les trois ans (après deux frottis annuels normaux) pour les femmes de 25 à 65 ans afin de diagnostiquer et de traiter les lésions de haut grade avant l'apparition d'un carcinome *in situ*.

Un des facteurs de risque principal de ne pas bénéficier de la vaccination dirigée contre les HPV oncogènes, mais aussi de ne pas être dépistée par frottis cervico-utérin, et enfin de développer un cancer invasif du col utérin, était d'appartenir à une classe sociale défavorisée. Les médecins généralistes pourraient être des acteurs privilégiés de l'amélioration du dépistage dans les populations de bas niveau socio-économique mais réalisaient en 2012 moins de 15 % des frottis cervico-utérins.

Cette étude transversale rétrospective sur l'ensemble des médecins généralistes de la région des Flandres en 2013-2014 montrait une corrélation significative entre le niveau socio-économique du quartier du cabinet de médecine générale et la participation au dépistage du cancer du col utérin dans ce cabinet. Cette corrélation existait aussi bien dans les zones rurales qu'urbaines, et persistait dans un modèle multivarié incluant le genre du médecin généraliste et sa propre pratique du frottis de dépistage. Le niveau socio-économique avait été quantifié à l'échelle agrégée des quartiers par l'utilisation de l'EDI (*European Deprivation Index*). Cet indice de défavorisation pourrait donc être utilisé comme marqueur de risque d'un faible dépistage du cancer du col utérin pour faciliter des actions ciblées des pouvoirs publics vers les professionnels de santé de soins premiers des quartiers défavorisés.

Annexes

Annexe 1 : stadification FIGO du CCU

Le stade du cancer est l'un des indicateurs de pronostic les mieux connus. La stadification est fondée sur le système de classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), en fonction des données cliniques (examen clinique + colposcopie).

Stade I. Localisation stricte au col

- Stade IA : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope).
- Stade IA1 : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins.
- Stade IA2 : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et inférieur à 5 mm, largeur de 7 mm ou moins.
- Stade IB : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du stade IA2.
- Stade IB1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- Stade IB2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.

Stade II. Extension extra-utérine sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- Stade IIA : extension vaginale sans atteinte des paramètres.
- Stade IIA1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- Stade IIA2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.
- Stade IIB : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres.

Stade III. Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- Stade IIIA : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes.
- Stade IIIB : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

Stade IV. Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- Stade IVA : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale.
- Stade IVB : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).

Annexe 2 : classification cytologique de Bethesda

Le système de Bethesda 2001 est recommandé pour formuler le compte rendu d'analyse cytologique des frottis cervico-utérins de dépistage. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis.

Qualité du prélèvement

Satisfaisant pour évaluation ou Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison).

Interprétation et résultats

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).
- Avec présence éventuelle de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens évoquant une candidose ; anomalie de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type *actinomyces* ; modifications cellulaires évoquant un virus *Herpès simplex*
- Avec d'autres modifications non néoplasiques éventuelles : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

Anomalies des cellules malpighiennes

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant les dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN2 et CIN3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision).
- Carcinome malpighien.

Anomalies des cellules glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS).
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision (NOS).
- Adénocarcinome endocervical in situ (AIS).
- Adénocarcinome.

Autres (liste non limitative)

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

Annexe 3 : liste des communes dépendant de la CPAM des Flandres

Le territoire de cette CPAM est divisé en 122 communes et subdivisé en 234 IRIS. Il compte 440 419 habitants. Les communes de moins de 5 000 habitants ont un seul IRIS.

Lorsque la commune de plus de 5 000 habitants est divisée en plusieurs IRIS, les intitulés de ceux-ci sont précisés entre parenthèses.

Agglomération dunkerquoise

L'agglomération dunkerquoise correspond à la communauté urbaine Dunkerque Grand Littoral soit 18 communes et 198 814 habitants.

- Armbouts-Cappel
- Bourbourg
 - o (divisée en 3 IRIS : centre, nord, sud)
- Bray-Dunes
- Cappelle-la-Grande
 - o (divisée en 4 IRIS : Centre, Sud, Est, Cite des Cheminots-Cural)
- Coudekerque-Branche
 - o (divisée en 9 IRIS : vieux coudekerque, centre nord 1, centre nord 2, centre nord 3, centre ville 2, centre ville 1, Saint-Pierre 1, Saint-Pierre 2, steendam)
- Coudekerque-Village
- Craywick
- Dunkerque
 - o (divisée en 43 IRIS : Zone Portuaire, Citadelle-Victoire, Centre, Sud-Gare, Malo Turenne Nord, Glacis, Stade Tribut, Malo Turenne Sud, Malo Sud, Rosendael-Anatole France, Malo Bagatelle, Malo Meridien, Malo Britannia, Rosendael Centre, Zamenhoff, Malo Terminus, Rosendael Tente Verte, Rosendael Maraichais, Rosendael Hopital, Rosendael Felix Coquelle, Jeu de Mail-Carre-Ile Jeanty, Basse Ville, Louis XIV, Banc Vert, Ps-Mairie Annexe, Pont Loby, Dessinguez, Meunerie, Nord, Meunerie Sud, Fort Mardyck est et ouest, gare de triage, plaine bayard, cheminots, jardins, bazennes, quai wilson, Saint-Gobin, jean bart, guynemer, Saint-Benoit, romain roland, carnot)
- Ghyvelde
- Grande-Synthe
 - o (divisée en 10 IRIS : Ecart, Saint-Jacques Centre, Saint-Jacques Exterieur, Europe, Albeck Sud, Albeck Nord, Courghain Centre, Courghain Exterieur, Moulin, Basroch)
- Grand-Fort-Philippe

- (divisée en 3 IRIS : Centre, Stade, Banc à Groseilles)
- Gravelines
 - (divisée en 5 IRIS : petit fort philippe, polder, centre, les huttes-nord banc, pont de pierres-charles leure)
- Leffrinckoucke
 - (divisée en 2 IRIS : centre, village)
- Loon-Plage
 - (divisée en 3 IRIS : Les Kempes, Grande Vacquerie, Centre)
- Saint-Georges-sur-l'Aa
- Spycker
- Tétéghem
 - (divisée en 3 IRIS : de Groote-Chapeau Rouge, Village Nord, Village Sud)
- Zuydcoote

Agglomération armentéroise

Armentières fait partie de la communauté urbaine de Lille (MEL ou Lille Métropole) dont la plus grande partie n'appartient pas au territoire de la CPAM des Flandres. Le choix fait ici est de considérer dans l'agglomération armentéroise les neuf communes du territoire de la CPAM adhérant à la MEL soit 63 338 habitants.

- Armentières
 - (divisée en 12 IRIS : base de loisirs des pre du hem,pres du hem, quartier salengro, bizet 1, bizet-leo lagrange, route d'houplines 1, route d'houplines 3, route d'houplines 4, route d'houplines 2, centre republique 1, centre republique 2, centre republique 3)
- Bois Grenier
- Capinghem
- Erquinghem-Lys
- Frelinghien
- Houplines
 - (divisée en 3 IRIS : nord, sud, ouest)
- La Chapelle-d'Armentières
 - (divisée en 3 IRIS : Le Bourg-Les Masures, Sud, Nord)
- Pérenchies
 - (divisée en 3 IRIS : nord-ouest, est, sud)
- Prêmesques

Flandres

Le reste du territoire intérieur des Flandres comporte 95 communes et 178 267 habitants.

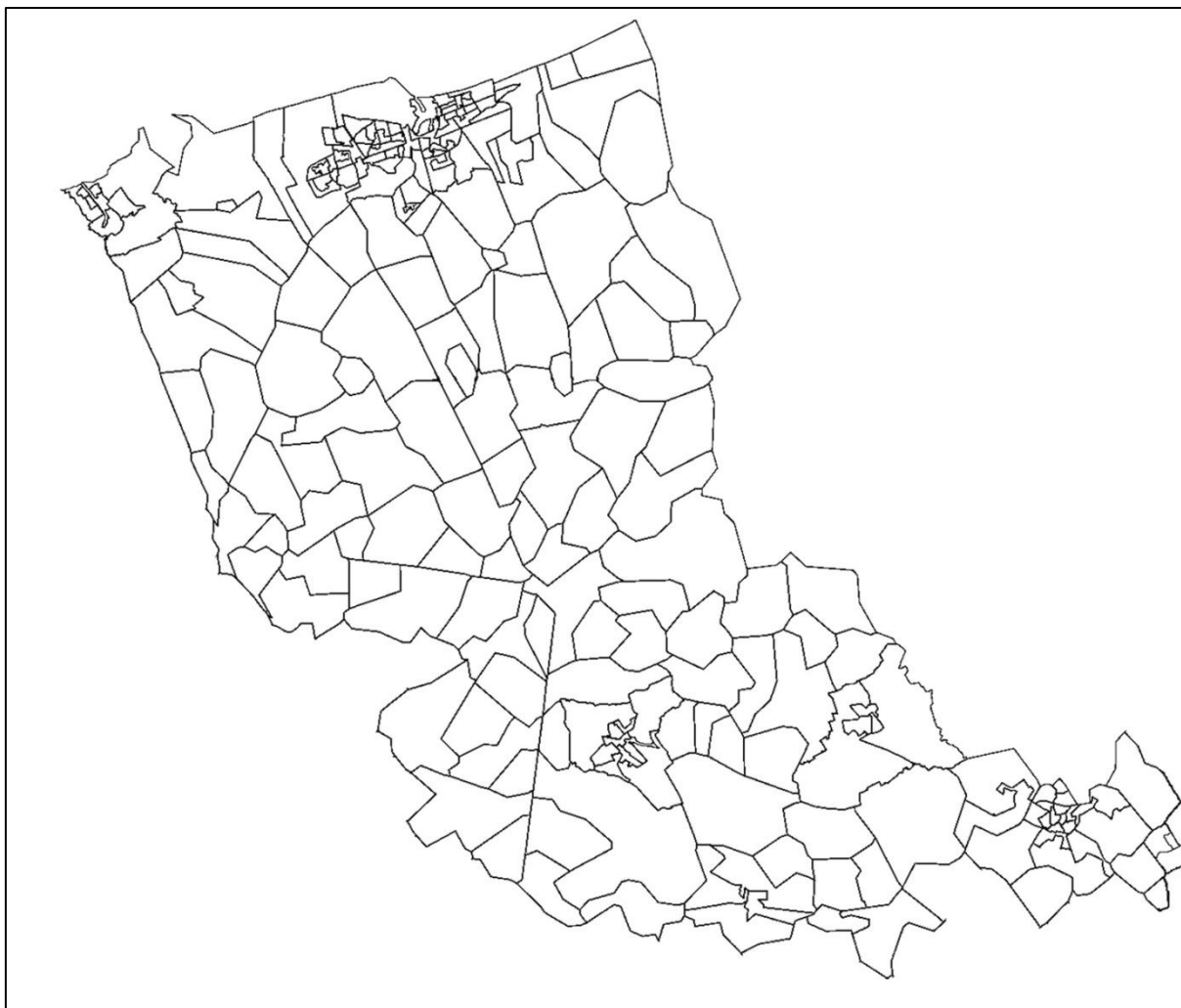
- Arnèke
- Bailleul (divisée en 5 IRIS : Saint-Vaast, pre aux chenes, sud, centre, nord)
- Bambecque
- Bavinchove
- Bergues
- Berthen
- Bierne
- Bissezeele
- Blaringhem
- Boeschepe
- Boëseghem
- Bollezeele
- Borre
- Brouckerque
- Broxeele
- Buysseure
- Caëstre
- Cappelle-Brouck
- Cassel
- Crochte
- Drincham
- Ebblinghem
- Eecke
- Eringhem
- Esquelbecq
- Estaires (divisée en 2 IRIS : est, ouest)
- Flêtre

- Godewaersvelde
- Hardifort
- Haverskerque
- Hazebrouck (divisée en 10 IRIS : hazebrouck 1 à 10)
- Herzeele
- Holque
- Hondeghem
- Hondschoote
- Houtkerque
- Hoymille
- Killem
- La Gorgue (divisée en 2 IRIS : est, ouest)
- Le Doulieu
- Lederzeele
- Ledringhem
- Les Moères
- Looberghe
- Lynde
- Merckeghem
- Merris
- Merville (divisée en 4 IRIS : nord, sud, ouest, centre)
- Méteren
- Millam
- Morbecque
- Neuf-Berquin
- Nieppe (divisée en 2 IRIS : nord, sud)
- Nieurlet
- Noordpeene
- Ochtezeele

- Oost-Cappel
- Oudezeele
- Oxelaëre
- Pitgam
- Pradelles
- Quaëdypre
- Renescure
- Rexpoëde
- Rubrouck
- Sainte-Marie-Cappel
- Saint-Jans-Cappel
- Saint-Momelin
- Saint-Pierre-Brouck
- Saint-Sylvestre-Cappel
- Sercus
- Socx
- Staple
- Steenbecque
- Steene
- Steenwerck
- Strazeele
- Terdeghem
- Thiennes
- Uxem
- Vieux-Berquin
- Volckerinckhove
- Wallon-Cappel
- Warhem
- Watten

- Wemaers-Cappel
- West-Cappel
- Winnezele
- Wormhout (divisée en 2 IRIS : nord, sud)
- Wulverdinghe
- Wylder
- Zegerscappel
- Zermezele
- Zuytpeene

Annexe 4 : constructions des cartes choroplèthes

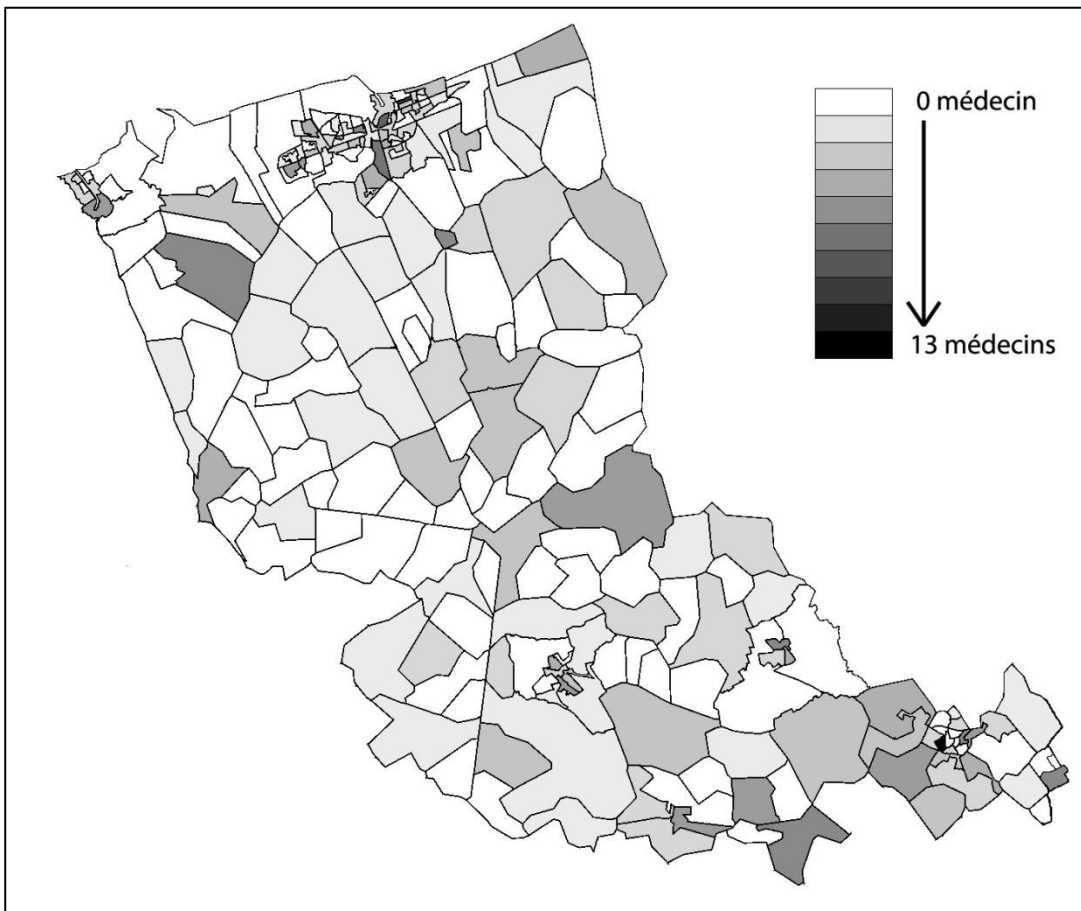


Carte de base des 234 IRIS du territoire de la CPAM des Flandres construite à partir des fonds de carte de Géoportail⁶⁷ à l'aide des logiciels Adobe Photoshop et ImageJ

Des coordonnées (x,y) ont été associées manuellement au centre de chaque IRIS de cette carte. Pour chacune de ces coordonnées, un jeu de 3 variables (R,G,B) est calculé automatiquement sous le logiciel Microsoft Excel à partir de la variable d'intérêt afin de créer les trois composantes de couleur associées à la variable pour la représenter graphiquement. À noter que les IRIS n'étant pas associés à une variable (par exemple les IRIS n'ayant pas de cabinet de médecine générale et donc pas de taux de dépistage) étaient représentés en gris.

Un module programmé sous le logiciel ImageJ permet alors de coloriser automatiquement avec les variables (R, G, B) la zone fermée autour de la coordonnée associée à l'IRIS

```
Macro_map.ijm
File Edit Font Macros Debug
table = newArray
(
ICI TABLEAU A 5 LIGNES ET 234 COLONNES
DES 234 COORDONNEES
X Y R G B DE CHAQUE IRIS
);
for (i=0; i<244; i++) {
//setTool("wand");
doWand(table[i], table[i+1*244]);
x=table[i];
y=table[i+1*244];
setForegroundColor(table[i+2*244], table[i+3*244], table[i+4*244]);
run("Fill", "slice");
}
}
```



Carte du nombre de médecins par IRIS sur le territoire de la CPAM des Flandres

Annexe 5 : description du projet de recherche

PaCUDAHL

(version du 14/09/2016)

- **Titre du projet**

Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : intérêt d'un dispositif d'autoprélèvement HPV remis par le médecin généraliste traitant

- **Acronyme**

PaCUDAHL-Gé

- **Porteur du projet / investigateur coordonnateur**

Christophe BERKHOUT, Professeur des Universités de Médecine Générale, Université de Lille
Courriel : christophe.berkhout@univ-lille2.fr

- **Promoteur**


CHRU de Lille, N°2015_08

- **Structures partenaires**

- Fédération de Recherche Clinique, CHRU Lille, 59000 Lille
- Normandie Univ, UNICAEN, Faculté de Médecine, Département de Médecine Générale, 14000 Caen
- Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, Cancers et Préventions, 14000 Caen
- Lille Univ, UDSL EA 2694, Département de Santé Publique, CHRU Lille, 59000 Lille
- Laboratoire de virologie, Institut de microbiologie, Centre de biologie pathologie, CHRU Lille, 59000 Lille
- Lille univ, USHS (Lille 3) UMR CNRS 9193 SCA-Lab , Equipe DEEP
- Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Flandres, Site de Dunkerque, Rue de la Batellerie, 59140 Dunkerque
- CNGE-Formation, 3 Rue Parmentier – 93100 Montreuil-sous-Bois

- ***Financement***
 - **Structure, type et identification du financement**
DGOS, PREPS : LIC-14-14-0615 (année 2014)
 - **Montant du financement**
€. 421 503,00
- ***Assurance***
SHAM Lyon
- ***Autorisation ANSM***
06/10/2015, N°2015-A01331-48
- ***Avis favorable CPP***
CPP Nord-Ouest III (Caen) : Avis favorable définitif du 03/02/2016, N°2015-23
- ***Version validée du protocole***
Version 1.1 du 12/10/2015
- ***Enregistrement Clinical Trials***
20/04/2016, NCT02749110

Annexe 6 : poster du congrès CMGF Paris 2016



31 MARS
02 AVRIL
2016
PARIS

10^e CONGRÈS
MÉDECINE GÉNÉRALE
FRANCE

Sous l'égide du Collège National des Médecins Généralistes

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 ?

Fanny Serman¹, Christophe Berkhout¹ & Thibaut Raginel^{2,3}

¹ Département de médecine générale, Université de Lille
² Département de médecine générale, Université de Caen
³ INSERM U1086, Cancers & préventions, Caen

Le cancer du col utérin (CCU) représente le 2^e cancer féminin mondial. En France, la mortalité était de plus de 1000 femmes en 2012. Le dépistage actuel par frottis cervico-utérin (FCU), recommandé mais non organisé, touche moins de 60 % des françaises et est réalisé à 95 % par les gynécologues. L'absence de dépistage est associée à des caractéristiques socio-économiques et géographiques individuelles : faible niveau socio-culturel, faible revenu, isolement, résidence en zone défavorisée. L'objectif est d'étudier la corrélation entre le taux de dépistage des femmes et le niveau socio-économique de la zone d'implantation de cabinets de médecine générale.


Méthode : Il s'agit d'une **étude épidémiologique analytique rétrospective**. La population étudiée est l'ensemble des médecins généralistes en activité libérale au 1^{er} janvier 2015 inscrits à la CPAM de Flandres. Les zones d'implantation géographique des cabinets sont identifiées par le découpage en IRIS (= Ilots Regroupés pour l'Information Statistique) défini par l'INSEE. Le niveau socio-économique de chaque IRIS est estimé par l'EDI (European Deprivation Index). Le taux de dépistage du CCU de chaque cabinet de médecine générale est mesuré sur la base des remboursements de frottis pour les patientes de 25-65 ans en 2013-2014.

Résultats : Il existe une **corrélation significative** entre faible taux de dépistage et faible niveau socio-économique ($p < 0.001$) avec un odds ratio **OR = 2.57 [1.66;3.98]**.

Discussion : Ce travail est basé sur les premières données de l'étude PaCUdAHL-Gé dont l'objectif est la comparaison de deux dépistages du CCU, ciblés chez 2000 femmes non précédemment dépistées et proposés par leur médecin traitant : 1) par la méthode conventionnelle du FCU avec analyse cytologique ou 2) par un dispositif d'auto-prélèvement puis recherche d'HPV. Une corrélation entre EDI et taux de dépistage du CCU apporte un argument fort pour un dépistage organisé ciblant directement les patientes des cabinets de médecine générale. Les IRIS caractérisés défavorisés par cet indice agrégé.

IRIS : îlots regroupés pour l'information statistique

- définis par l'INSEE
- plus petite «maille» statistique en France
- entre 1500 et 5000 habitants par IRIS
- correspondants à des communes ou découpages de communes
- unité de calcul de l'indice de «défavorisation»



Carte des IRIS sur le territoire de la CPAM des Flandres

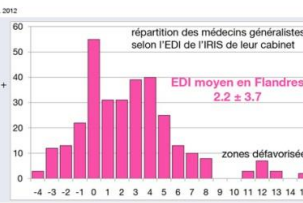
Score EDI «European Deprivation Index»

Formet C, Dequeiro C, Casarini G, Gasparducci R, Lacey L, Ballester L, et al. Construction of an aggregate European territorial ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012

calculé pour chaque IRIS comme une somme pondérée de variables de recensement

EDI = 0.11 x "surpeuplement (plus d'une personne/pièce dans le foyer)" + 0.34 x "pas d'accès au chauffage central ou électrique" + 0.55 x "non propriétaires" + 0.47 x "chômage" + 0.23 x "nationalité étrangère" + 0.52 x "pas d'accès à une voiture" + 0.37 x "ouvriers non qualifiés ou agricoles" + 0.45 x "ménages d'au moins 6 personnes" +

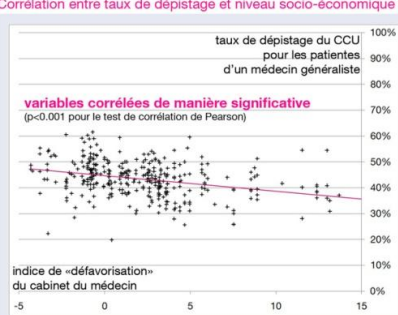
répartition des médecins généralistes selon l'EDI de l'IRIS de leur cabinet



EDI moyen en Flandres: 2.2 ± 3.7


zones défavorisées

Corrélation entre taux de dépistage et niveau socio-économique pour les médecins des Flandres




taux de dépistage du cabinet	"mauvais" dépistage (taux < taux _{moyen})	"bon" dépistage (taux > taux _{moyen})
facteur de risque zone défavorisée (EDI > EDI _{moyen})	106	64
facteur de protection zone favorisée (EDI < EDI _{moyen})	67	104


OR = 2.57 [1.66;3.98]




CPAM des Flandres
OR = 2.57 [1.66;3.98]



Bassin de vie Dunkerquois
OR = 2.72 [1.38;5.25]



Bassin de vie Armentérois
OR = 25.56 [5.65;115.7]



Poster présentant les résultats de l'étude le 1^{er} avril 2016 au CMGF à Paris

Annexe 7 : serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

(version 2012 du Conseil national de l'Ordre des médecins)

Bibliographie

1. INCa, HAS. Guide ALD : Cancer invasif du col utérin. 2010.
2. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* oct 2003;9(5):348-59.
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. Saint-Maurice (Fra). Inst Veille Sanit [Internet]. 2013 [cité 3 mars 2017]; Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
4. Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff A-S. Le cancer du col de l'utérus: état des connaissances en 2014. *Bull Epidémiologique Hebd.* 20 mai 2014;(13-14-15):220.
5. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens, Marès P, Body G, PHILIPPE H-J, Daraï E, Luton D. *Gynécologie Obstétrique*. Elsevier Masson; 2015. 644 p.
6. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). HAS. HAS; 2013.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):518-27.
8. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* oct 2009;45(15):2632-9.
9. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Fiche de l'Institut Pasteur. [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 23 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
10. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oct 2005;15(5):727-46.
11. Monsonog J. *Infections à papillomavirus: État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Springer Science & Business Media; 2007. 264 p.
12. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care.* déc 2006;12(17 Suppl):S462-472.
13. Boulanger J-C, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot J-P, Gondry J. [Epidemiology of HPV infection]. *Gynecol Obstet Fertil.* mars 2004;32(3):218-23.

14. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2006;15(2):326-33.
15. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 22 juin 2006;354(25):2645-54.
16. Duport N, others. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. *Etats Connaissances-Actualisation* [Internet]. 2008 [cité 23 avr 2017]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Nicolas_Duport/publication/255619832_Donnees_epidemiologiques_sur_le_cancer_du_col_de_l'uterus/links/56221b0c08aea35f2681bfdb.pdf
17. Sand FL, Thomsen SF. Skin diseases of the vulva: Infectious diseases. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 11 avr 2017;1-9.
18. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus: Non-sexual modes of HPV transmission. *J Obstet Gynaecol Res*. mars 2017;43(3):429-35.
19. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. août 2006;24:S1-10.
20. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol*. févr 2006;18 Suppl 1:s5-13.
21. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):35-40.
22. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. sept 2008;110(3, Supplement 2):S4-7.
23. Survie attendue des patients atteints de cancer : état des lieux 2010. INCa [Internet]. avr 2010 [cité 23 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/63488/571213/file/RAPSURVIE10.pdf>
24. Ries LAG, Young Jr JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-JD. Cancer survival among adults: US SEER program, 1988-2001. *Patient Tumor Charact SEER Surviv Monogr Publ*. 2007;07-6215.
25. La vaccination contre les infections liées au papillomavirus humains (HPV) pour prévenir le cancer du col de l'utérus - Agents infectieux | Institut National Du Cancer [Internet]. 2016 [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-du-col-de-l-uterus>
26. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains

- [Internet]. 2017 [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20170210_previnfecthpv_placegardasil9.pdf
27. GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. 2017 [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
 28. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet*. 2011;377(9783):2085–2092.
 29. L'essentiel sur la vaccination contre les infections liées au papillomavirus humains (HPV) - Décryptages | Institut National Du Cancer [Internet]. 2016 [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Decryptages/L-essentiel-sur-la-vaccination-contre-les-infections-liees-au-papillomavirus-humains-HPV>
 30. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.
 31. ANSM. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final [Internet]. 2015 sept [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/2/file/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf
 32. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2016;102:65-72.
 33. Nicol AF, de Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LSL, Oliveira NS, Provance DW, et al. HPV vaccines: their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. *Ann Diagn Pathol*. déc 2015;19(6):418-22.
 34. CNGOF. Recommandations pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. [Internet]. Paris; 2007 [cité 25 avr 2017]. (31e journées nationales). Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf
 35. HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. [Internet]. 2010 juill [cité 23 avr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf
 36. Cox JT. Liquid-based cytology: evaluation of effectiveness, cost-effectiveness, and application to present practice. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. nov 2004;2(6):597-611.
 37. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJLM, Ronco G, et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 15 févr 2006;118(4):791-6.

38. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ*. 2015;350:h2372.
39. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2009;45(15):2714-21.
40. Morcel K, Lavoué V, Harlicot J-P, Foucher F, Bauville E, Coiffic J, et al. Utilisation des tests HPV en pratique. *Extr Mises À Jour En Gynécologie Médicale CNGOF* [Internet]. 2008 [cité 27 avr 2017];2008. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_533_morcel.pdf
41. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal Actualisation 2002. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2002;31:974-985.
42. 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*. août 2006;36(8):511-8.
43. 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*. 1 mars 2012;344:e900.
44. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer*. 15 sept 2016;
45. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol*. mai 2014;133(2):167-71.
46. Dugué P-A, Lynge E, Rebolj M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *Int J Cancer*. 1 juin 2014;134(11):2674-82.
47. 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*. 1 mai 2014;179(9):1107-14.
48. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JPA. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol*. févr 2015;44(1):264-77.
49. Huas C, Aubin Auger I, Rat C, Boussageon R. Dépister ou ne pas dépister : comment s'y retrouver ? *Exercer*. 2016;27(127):216-25.
50. Early Detection Of Cancer | Harding Center for Risk Literacy [Internet]. [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.harding-center.mpg.de/en/health-information/fact-boxes/early-detection-of-cancer-0>
51. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 10 juill 2003;105(5):687-91.

52. 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.* mars 2012;54(3-4):259-65.
53. Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. [Which factors influence screening practices for female cancer in France?]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* oct 2008;56(5):303-13.
54. Bach PB. Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet Lond Engl.* 20 mars 2010;375(9719):963-4.
55. Limmer K, LoBiondo-Wood G, Dains J. Predictors of cervical cancer screening adherence in the United States: a systematic review. *J Adv Pract Oncol.* janv 2014;5(1):31-41.
56. 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.* avr 2009;135(4):533-41.
57. 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(11):1759–1768.
58. Barré S, Massetti M, Leleu H, Catajar N, de Bels F. Caractérisation des femmes ne réalisant pas de dépistage du cancer du col de l’utérus par frottis cervico-utérin en France. *Bull Epidémiologique Hebd.* 24 janv 2017;(2-3):39.
59. 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(4):258.
60. Martín-López R, Hernández-Barrera V, de Andres AL, Carrasco-Garrido P, de Miguel AG, Jimenez-Garcia R. Trend in cervical cancer screening in Spain (2003-2009) and predictors of adherence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* janv 2012;21(1):82-8.
61. Sicsic J, Franc C. Obstacles to the uptake of breast, cervical, and colorectal cancer screenings: what remains to be achieved by French national programmes? *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):465.
62. 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.* août 2014;25(8):977-83.
63. Vasseur M. Le matériel diagnostique et thérapeutique du médecin généraliste du Nord-Pas-de-Calais : quel taux d’équipement, quelle fréquence d’utilisation, état des lieux et propositions d’amélioration [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-2411>

64. Cancers et preventions INSERM 1086 [Internet]. Plate-forme méthodologique nationale pour l'étude et la réduction des inégalités sociales en cancérologie. 2017 [cité 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://cancerspreventions.fr/inegalites-sociales/plateforme-2/>
65. Berkhout C. Participation in Screening for Cervical Cancer: Interest of a Self-sampling Device Provided by the General Practitioner - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02749110>
66. Chiffres clés. Evolution et structure de la population. Recensement 2013. France. Données par communes. INSEE. Mis en ligne le 30/06/2016 [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044751>
67. Géoportail [Internet]. [cité 7 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.geoportail.gouv.fr/>
68. Définition - IRIS | Insee [Internet]. [cité 7 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>
69. 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*. nov 2012;66(11):982-9.
70. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health*. mai 2016;70(5):493-9.
71. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>
72. Plate-Forme d'Aide Méthodologique du Pôle de Santé Publique du CHRU de Lille [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: http://cerim.univ-lille2.fr/fileadmin/user_upload/statistiques/alain_duhamel/Plateforme.pdf
73. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas national de démographie médicale 2013 [Internet]. 2013 [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_national_2013.pdf
74. Démographie médicale interactive | Données de l'Atlas 2016 | Conseil national de l'Ordre des médecins [Internet]. 2016 [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: <http://demographie.medecin.fr/demographie>
75. Le Breton- Lerouillois G, Rault J-F. La démographie médicale en région Nord-Pas-de-Calais. Situation en 2015. Démographie médicale du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins. [Internet]. 2015 [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: http://demographie.medecin.fr/sites/default/files/atlas_demographie/atlas_nord-pas_de_calais_2015.pdf
76. Rican S, Simon M, Charraud A, Salem G. Les médecins généralistes libéraux dans les aires urbaines : des densités plus élevées dans le sud et les centres-villes. *Dir Rech Études Léévaluation Stat* [Internet]. mars 1999 [cité 7 mai 2017]; Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er009.pdf>

77. Nord-Pas-de-Calais : une région défavorisée et en très grande difficulté. Le Monde.fr [Internet]. 26 nov 2015 [cité 7 mai 2017]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/elections-regionales-2015/article/2015/11/26/nord-pas-de-calais-une-region-defavorisee-et-en-tres-grande-difficulte_4818291_4640869.html
78. INCa. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Synthèse/Étude médico-économique /Phase 1, appui à la décision [Internet]. 2015 déc [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/140156/1739615/file/Synthese-rapport-final-etude-medico-eco-DO-CCU-Phase%201.pdf>
79. 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*. 5 janv 2016;7(1):1055-65.
80. 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(1):e87046.
81. Finney Rutten LJ, Nelson DE, Meissner HI. Examination of population-wide trends in barriers to cancer screening from a diffusion of innovation perspective (1987-2000). *Prev Med*. mars 2004;38(3):258-68.
82. Beltzer M, Hamers F, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;((2-3)):26-31.
83. Jacquet E. Impact de la Rénumération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) sur le dépistage du cancer du col de l'utérus en médecine générale. Etude en Dordogne et en Gironde entre 2011 et 2014 [Internet]. 2015 [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01253194/document>
84. 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*. oct 2014;68(10):979-86.
85. Jones NR, Lake IR. The combined impact of rural residence and socio-economic status on premature mortality. *Health Place*. nov 2013;24:90-6.
86. Évolution et structure de la population en 2013 | Insee [Internet]. [cité 25 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044751>
87. Firlej A. Le vieillissement de la population du Nord-Pas-de-Calais se poursuit | Insee. Pages Profils INSEE Nord Pas Calais [Internet]. août 2013 [cité 25 févr 2017];(138). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1291626>
88. RNIAM: Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie | CNIL [Internet]. [cité 21 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/rniam-repertoire-national-interregimes-des-beneficiaires-de-lassurance-maladie-0>

89. De Roquefeuille L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires: Représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins*. sept 2009;40(3).
90. Sa méthodologie | SIRS : Santé, Inégalités, Rupture Social [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.programme-sirs.org/la-cohorte-sirs-en-ile-de-france/sa-methodologie/>
91. Lyng E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJM. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2012;48(5):743-8.
92. INCa. Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. févr 2014 [cité 8 mai 2017]; Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20061382/2015PPHA5045/fichier/5045F.pdf>
93. Bourdillon F, Ifrah N. Éditorial. Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'organiser. *Bull Epidemiol Hebd*. 23 janv 2017;2-3:5.
94. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, et al. L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : un essai randomisé en Indre-et-Loire. *Bull Epidemiol Hebd*. 23 janv 2017;2-3:59-65.
95. 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(11):2187-2196.

AUTEUR : Nom : PIGNOLÉ épouse SERMAN

Prénom : Fanny

Date de Soutenance : 30 juin 2017

Titre de la Thèse :

Niveau socio-économique et dépistage du cancer du col utérin :
approche centrée sur les cabinets de médecine générale des Flandres
(étude transversale préliminaire à l'essai PaCUDAHL en 2013-2014)

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : *dépistage précoce de cancer, tumeur du col de l'utérus, frottis vaginal, médecine générale, facteurs socio-économiques*

Résumé :

Introduction : En 2012 le cancer du col utérin (CCU) représentait le deuxième cancer mondial. En France, la mortalité annuelle était alors de 1 102 femmes. Le dépistage individuel par frottis cervico-utérin (FCU), recommandé mais opportuniste, touchait moins de 60 % des françaises en 2010-2013 et était réalisé par les gynécologues dans 80 à 90 % des cas. L'absence de dépistage était associée à des caractéristiques socio-économiques et géographiques individuelles : bas niveau socioéconomique, faible revenu, isolement, résidence en zone défavorisée. L'objectif de cette étude était d'étudier la corrélation entre le niveau socio-économique autour des cabinets de médecine générale des Flandres et le taux de participation au dépistage du CCU des patientes du cabinet.

Méthodes : La population étudiée était l'ensemble des médecins généralistes (MG) en activité libérale au 1er janvier 2015 et inscrits à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) des Flandres. Le niveau socio-économique du quartier où était implanté le cabinet du MG était estimé par l'EDI (European Deprivation Index). Le taux de dépistage du CCU de chaque cabinet de médecine générale était mesuré sur la base des remboursements de frottis pour les patientes de 25 à 65 ans en 2013-2014.

Résultats : Il existait une corrélation significative entre un faible taux de dépistage et un faible niveau socio-économique ($p < 0,001$) avec un odds ratio OR = 2,5 [1,6 : 3,8]. Ce lien statistique restait significatif dans les zones urbaines et rurales, ainsi que dans un modèle statistique multivarié incluant le genre du MG et sa propre pratique du FCU.

Discussion : Ce travail était basé sur les premières données de l'étude PaCUDAHL-Gé dont l'objectif était la comparaison de deux dépistages du CCU, ciblés chez 2 000 femmes non précédemment dépistées, et proposés par leur médecin traitant : 1) par la méthode conventionnelle du FCU et analyse cytologique ou 2) par un dispositif d'autoprélèvement puis recherche de papillomavirus oncogènes. Une corrélation entre EDI et taux de dépistage du CCU apportait un argument fort pour un dépistage organisé ciblant directement les patientes des cabinets de MG des quartiers caractérisés comme défavorisés par cet indice agrégé.

Composition du Jury :

Président : Pr Régis Beuscart

Assesseurs : Pr Christophe Berkhout

Dr Nassir Messaadi

Directeur de thèse : Dr Thibaut Raginel