

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2021

N° 2021-128

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de MEDECINE GENERALE

par

Linda ABES

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2021

Participation au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : mise en place d'une étude randomisée évaluant l'impact d'un courrier adressé au médecin généraliste, comportant la liste de ses patientes non à jour de leur dépistage.

Etude IMPACT GP : IMProving Patient Adherence to Cervical cancer screening : a randomized Trial based on GP notification for women who did not perform a PAP test in the last three years.

Président du Jury : Monsieur le Professeur Cédric RAT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Anne-Sophie BANASZUK

Membres du Jury : Madame le Docteur Charlotte GRIMAULT

Monsieur le Docteur Brice LECLERE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Cédric RAT,

Tu me fais l'honneur de présider mon jury de thèse et je t'en suis reconnaissante.
Je te remercie pour ton accompagnement et ton expertise tout au long de cette thèse.
Ce fut une belle opportunité de travailler sur ce projet.
J'espère que le résultat sera à la hauteur de tes attentes.

A Monsieur le Docteur Brice LECLERE,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Ce travail, je l'espère sera à la hauteur de vos exigences.
Soyez assuré de ma gratitude et trouvez ici le témoignage de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Charlotte GRIMAULT,

Vous avez accepté de juger de mon travail et c'est un honneur pour moi.
Merci pour votre accompagnement durant ce projet.
Soyez assurée de mon estime et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Anne-Sophie BANASZUK,

Tu as accepté de diriger cette thèse et de m'accompagner, je t'en remercie profondément.
Merci pour ta disponibilité, ainsi que pour ton aide et ta bienveillance tout au long de ce travail.
J'espère que le résultat sera à la hauteur de tes attentes.
Sois assurée de ma plus grande gratitude.

A Damien Fairier, Aurélie Gaultier, Aline Lebon : merci pour votre travail, votre aide et votre disponibilité.

A tous les médecins et soignants, qui m'ont tout appris durant ces années de formation : je mesure pleinement la chance que j'ai eu d'avoir un enseignement bienveillant et de qualité.

A ma mère et ma grand-mère qui sont mes modèles de courage et de persévérance. Merci de m'avoir transmis ces valeurs, d'avoir toujours su me réconforter et me rassurer dans les moments de doute et de m'avoir toujours soutenu. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

A mon beau-père Farid, merci pour ta présence et ton soutien sans faille, qui comptent beaucoup pour moi.

A mon père et ma belle-mère Véro, merci pour votre aide, votre soutien et vos conseils. Vous avez toujours su répondre présents quand j'en ai eu besoin, merci infiniment.

A mes grands-parents, mes étoiles, qui veillent sur moi.

A mes frères et sœurs : à Léa, mon acolyte de confinement, que de beaux moments passés et à venir, merci de ton soutien et d'être toujours là pour moi. A Manon et Marine, mes jumelles au grand cœur. A Diana, Maëva et Kenzo, merci de me faire autant rire, et de m'aider à rester toujours jeune dans ma tête !

A ma famille, mes cousins et cousines, Cylia, Sofiane, Lisa, Sarah, et tant d'autres : que de merveilleux souvenirs d'enfance avec vous, merci de m'avoir toujours soutenu.

A Zahia, bien plus qu'une cousine, tu es comme une sœur pour moi, merci pour tous ces fous rires et ces moments inoubliables, merci d'être toi.

A Marie et Arabiatou, plus de vingt ans d'une belle et solide amitié, inestimable à mes yeux, qui je l'espère durera encore très longtemps.

A Tracy, ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments, ton écoute et ton soutien depuis toutes ces années sont la plus belle preuve d'amitié.

A Emmanuelle, mon acolyte d'aventures, toujours présente malgré la distance. Merci pour tous ces beaux moments, ces soirées, ces fous rires, ces vacances inoubliables, merci pour tout Manue, ton amitié m'est précieuse.

A Benjamin, les années passent, mais rien ne change : tu es toujours aussi attentionné et à l'écoute, merci Benjam pour tous ces beaux moments passés.

A Sarah, merci d'être toujours présente et soutenante, ton amitié m'est devenue essentielle. Déjà de magnifiques souvenirs ensemble et je sais que ce n'est que le début. Et encore merci pour ton aide précieuse pour ma thèse, pour ta relecture, et tes conseils avisés.

A Astrid, l'internat m'aura apporté son lot de beaux cadeaux et ton amitié en fait partie : alors merci ma Tidou d'être aussi à l'écoute et de toujours répondre présente.

A Zoé, merci pour ces belles années coloc, pour ta bonne humeur, et d'être toujours là pour moi.

A Lucie, Marie-Charlotte, Mathilde, Matthieu, Paul et tous les copains de Lille et de Nantes : merci d'avoir rendu ces années si festives et joyeuses.

C'est grâce à vous tous, à votre amour et à votre soutien indéfectible, que je réalise mon rêve d'enfant aujourd'hui : alors, du fond du cœur, MERCI.

*A mon Papi, qui a été ma première motivation à devenir médecin.
J'espère que de là-haut, tu es fier de moi.*

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
EPIDEMIOLOGIE	7
PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A HPV ONCOGENE	8
PREVENTION PRIMAIRE.....	9
PREVENTION SECONDAIRE.....	11
CONTEXTE TERRITORIAL.....	13
OBJECTIFS	16
MATERIELS ET METHODES.....	18
DESIGN DE L'ETUDE	18
POPULATION	18
CRITERES D'INCLUSION	18
CRITERES DE NON INCLUSION.....	19
RANDOMISATION, INTERVENTION ET BRAS CONTROLE.....	20
CRITERES DE JUGEMENT.....	21
COLLECTE DE DONNEES	22
ANALYSE STATISTIQUE	23
DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES	23
JUSTIFICATION STATISTIQUE DU NOMBRE D'INCLUSIONS.....	24
ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE	25
RESULTATS.....	26
RANDOMISATION DES MEDECINS TRAITANTS ET DES PATIENTES	26
RESULTATS ATTENDUS.....	28
DISCUSSION	30
POINTS FORTS DE L'ETUDE	30
LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE.....	32
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXES.....	39
ANNEXE 1 : COURRIER D'INFORMATION AUX MEDECINS TRAITANTS	39
ANNEXE 2 : COURRIER D'INVITATION DESTINE AUX PATIENTES	41
ANNEXE 3 : ALGORITHME DE TRIAGE DES FEMMES AGEES DE 30 A 65 ANS AUXQUELLES UN TEST HPV A ETE PROPOSE EN DEPISTAGE PRIMAIRE DU CCU	43
ANNEXE 4 : ENREGISTREMENT CLINICAL TRIALS DE L'ÉTUDE IMPACT GP	44

Abréviations

ACS : Aide à la Complémentaire Santé

AGC : Atypical Glandular Cells

ALD : Affection Longue Durée

ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude High grade squamous intraepithelial lesion

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CCU : Cancer du Col de l'Utérus

CMU : Couverture Médicale Universelle

CRCDC-PdL : Centre Régional de Coordination de Dépistage des Cancers des Pays de la Loire

CSS : Complémentaire Santé Solidaire

DO CCU : Dépistage Organisé du Cancer du Col de l'Utérus

FCU : Frottis Cervico Utérin

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human PapillomaVirus

HPV- HR : Human PapillomaVirus à Haut Risque

HSIL : High grade Squamous Intra epithelial Lesion

INCa : Institut National du Cancer

IST : Infection Sexuellement Transmissible

MG : Médecin Généraliste

MT : Médecin Traitant

TNM : Tumor Node Metastase

INTRODUCTION

Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est l'un des rares cancers qui pourrait être éradiqué grâce au dépistage des lésions pré-cancéreuses et à la vaccination anti-HPV, de part sa physiopathologie d'infection virale par le virus HPV (Papillomavirus Humain) : l'enjeu de santé publique est majeur (1).

Le développement du dépistage par Frottis Cervico Utérin (FCU) a permis une baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer du col depuis les années 60. L'incidence augmente à partir de 20 ans, atteint un pic vers 45 ans puis décroît régulièrement. (Figure 1).

Les âges médians au diagnostic et au décès sont respectivement de 53 et 64 ans.(2)

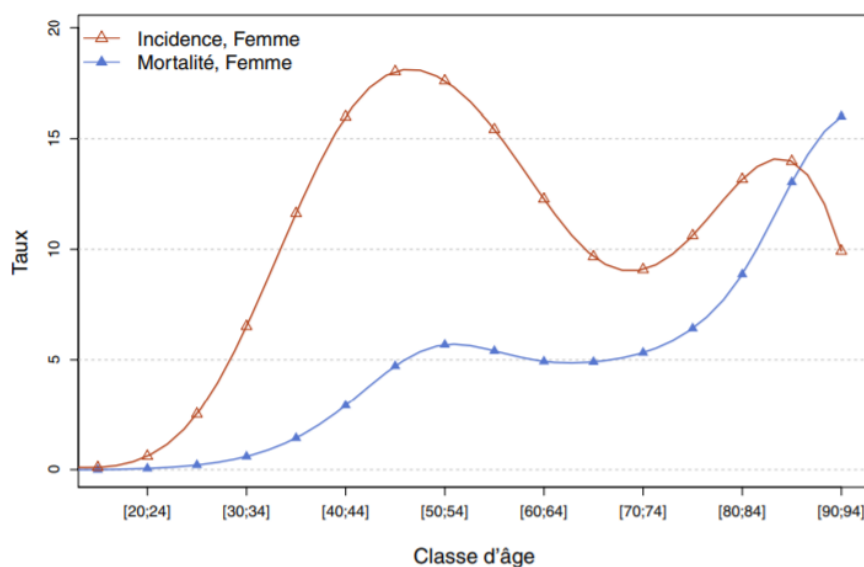


Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (2)

Néanmoins, à l'échelle mondiale, il reste le quatrième cancer de la femme en termes d'incidence, avec environ 570 000 cas estimés en 2018, et la quatrième cause de mortalité par cancer avec environ 310 000 décès recensés (3). En France, l'incidence est estimée à 2920 nouveaux cas par an (4) avec 1117 décès en 2018 (5). C'est l'un des seuls cancers pour lequel le pronostic se dégrade ces dernières années avec un taux de survie à 5 ans qui diminue, passant de 68% en 1991 à 64 % en 2004, notamment chez les patientes de plus de 50 ans (4).

On observe également un ralentissement de la baisse de l'incidence depuis les années 2000, qui semble être liée à une augmentation de la prévalence d'HPV (modification des comportements sexuels, recours à la contraception, augmentation du nombre de partenaires) mais aussi à une stagnation du taux de couverture du dépistage, avec un dépistage individuel qui atteint ses limites (2).

En 2017, on retrouvait environ 235000 cytologies anormales par an, dont 35 000 lésions précancéreuses (6).

Physiopathologie

Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection persistante par un ou plusieurs types de Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes.

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde : environ 80% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés par ce virus au cours de leur vie.

La transmission se fait par contact cutanéomuqueux, ce qui rend le préservatif insuffisant dans la prévention de cette IST (7). Cela explique l'importance des mesures de prévention par la vaccination anti-HPV et de dépistage du CCU. La plupart de ces infections et des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou glandulaires qu'elles induisent régressent spontanément.

Histoire naturelle de l'infection à HPV oncogène

Les HPV sont des virus à ADN, de petite taille, très résistants. Il en existe environ 200 dont 40 sous-types à tropisme ano-génital, qui sont classés en fonction de leur potentiel oncogène(8).

Ceux à faible risque oncogène (voire non oncogène) peuvent causer des condylomes.

Parmi les 12 HPV à haut risque oncogènes (HPV-HR), les HPV 16 et 18 représentent environ 70% de l'origine de lésions précancéreuses voire cancéreuses en l'absence de clairance virale. (Figure 2) (9)

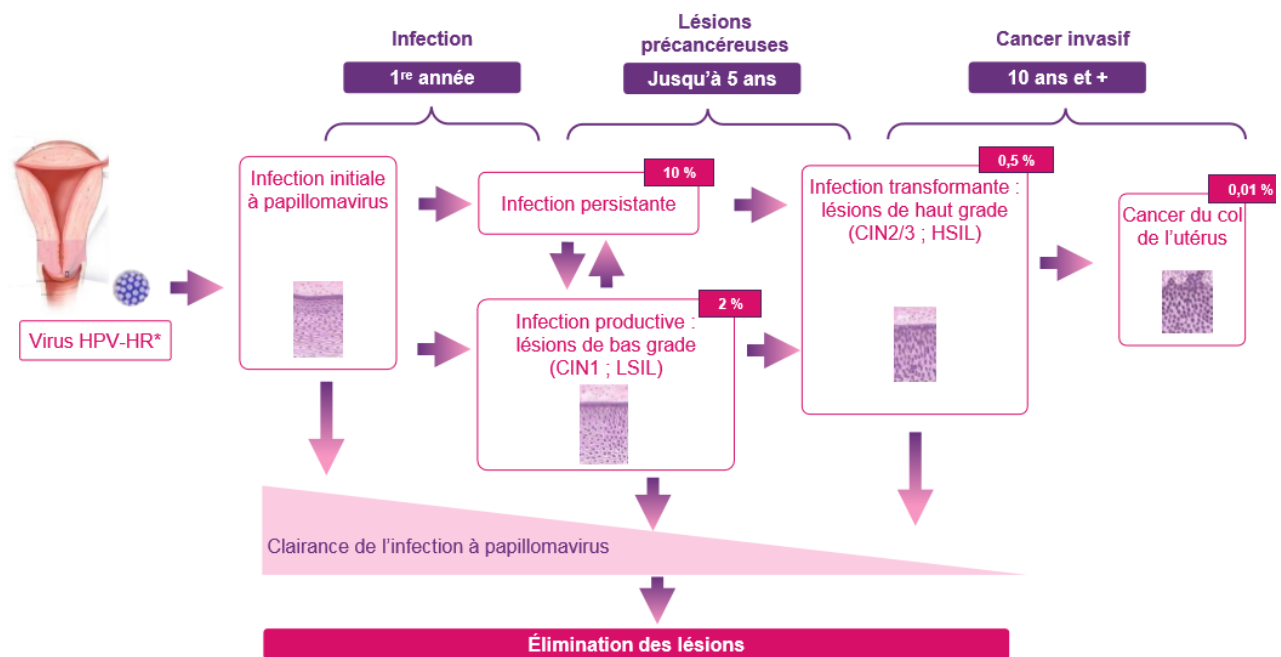


Figure 2. Histoire naturelle de l'infection à HPV. (9)

Les HPV sont responsables de la totalité des lésions pré cancéreuses du CCU. La persistance d'une infection génitale par l'HPV-HR est un facteur de risque nécessaire de CCU, mais insuffisant. En effet, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), a identifié des co-facteurs de risque : le tabagisme, l'usage d'une contraception orale (pilule combinée), l'exposition in utero au diethylstilbestrol et le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) (10). Les autres associations retrouvées dans la littérature sont la précocité des rapports sexuels, le nombre de partenaires et la multiparité (11).

Prévention primaire

En France, la vaccination contre certains HPV a été ajoutée au calendrier vaccinal en 2007, d'abord par un vaccin bivalent (Cervarix[®], qui cible les HPV 16 et 18) puis quadrivalent (Gardasil[®], qui cible les HPV 6-11-16 et 18) et enfin nonavalent, depuis 2018. (Gardasil9[®], qui cible les HPV 6-11-16-18-31-33-45-52 et 58).

Le taux de couverture vaccinale en Loire-Atlantique est de 33,7% pour le schéma complet à 16 ans selon les dernières données Santé Publique France de 2020, alors qu'il n'est que de 16,2% pour la région Pays de La Loire (12). En France, ce taux de couverture vaccinale est de 27,9% (13).

Cela augmente progressivement mais reste l'un des plus bas parmi les pays industrialisés. En comparaison, la couverture vaccinale est supérieure à 90% en Australie et au Royaume Uni, et elle est de l'ordre de 40-50% en Allemagne et aux Etats-Unis (14)(15).

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les garçons âgés de 11 à 14 ans révolus, avec deux doses espacées de 6 mois. La recommandation de vaccination pour les garçons a été émise par la HAS en 2019 (16), et ajoutée au calendrier vaccinal . Elle est applicable depuis le 1^{er} janvier 2021, avec une prise en charge par la Sécurité Sociale et la Complémentaire-Santé, au même titre que pour les jeunes filles. (17)

Un rattrapage vaccinal est possible de 15 à 18 ans révolus, avec un schéma à 3 doses : à 0, 2 et 6 mois. Ce schéma est également applicable aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, ainsi que pour les enfants âgés de plus de 9ans, transplantés d'organe. (18)

La couverture vaccinale contre les HPV reste insuffisante (<30 %) en France au regard des objectifs fixés à 60 % par le Plan Cancer 2014-2019 (4), puis à 80 % par la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. (19) Cela s'explique notamment par certains freins à la vaccination, identifiés dans la littérature : les doutes sur la sécurité du vaccin et l'absence de proposition systématique par un médecin (16).

Bien que la recommandation de cette vaccination sans considération de genre ni d'orientation sexuelle facilitera très probablement la proposition vaccinale, il convient également de renforcer les efforts autour du dépistage du CCU, avec notamment la mise en place du dépistage organisé généralisé en 2020.

Prévention secondaire

Depuis les années 1960 , la politique de dépistage du CCU est individuelle, c'est-à-dire proposée par un soignant (médecins généralistes, gynécologues, et, depuis 2009, les sage-femmes) ou à la demande de la patiente si elle est informée.

Il s'agit d'un frottis cervico-utérin, à un rythme triennal, entre 25 et 65 ans, après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle. Cependant, bien que le dépistage individuel ait permis une baisse du taux de mortalité, celui-ci reste insuffisant (20).

Depuis les recommandations de la HAS en juillet 2019 (7), les modalités de dépistage du CCU ont évolué, avec dorénavant un test de recherche d'HPV oncogènes vaginal recommandé en 1^{ère} intention (sur prélèvement cervico utérin, en milieu liquide), tous les cinq ans si le dernier test est négatif, pour les femmes de 30 à 65ans.

Si le test HPV est positif, il convient de réaliser un examen cytologique réflexe, qui permettra d'orienter la prise en charge (annexe 3).

Entre 25 et 30 ans, la réalisation de deux examens cytologiques à un an d'intervalle puis trois ans après (si le résultat des deux premiers est normal) est toujours recommandé.

Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (DO CCU) a fait l'objet d'expérimentations initialement dans quatre départements pilotes de France, au début des années 90, puis élargi à neuf autres départements en 2010, dont le département du Maine-et-Loire (21).

Le DO CCU comprend l'envoi de courriers d'invitation et de relances aux femmes âgées de 25 à 65 ans non à jour de leur dépistage, ainsi que le recueil et le suivi des résultats par les structures de gestion de tous les tests réalisés (suite à l'envoi d'un courrier ou spontanément) (22).

De 2010 à 2012, cette expérimentation a porté sur 2,4 millions de femmes soit 13.4 % de la population (23) et a permis une augmentation de plus de 10 points (en pourcentage) du taux de couverture global du dépistage (24) avec, sur cette période, 62,3% des femmes qui ont eu un frottis : 51,4% de façon individuelle et 10,8% suite à une invitation, avec une forte disparité entre les départements (Figure 3)

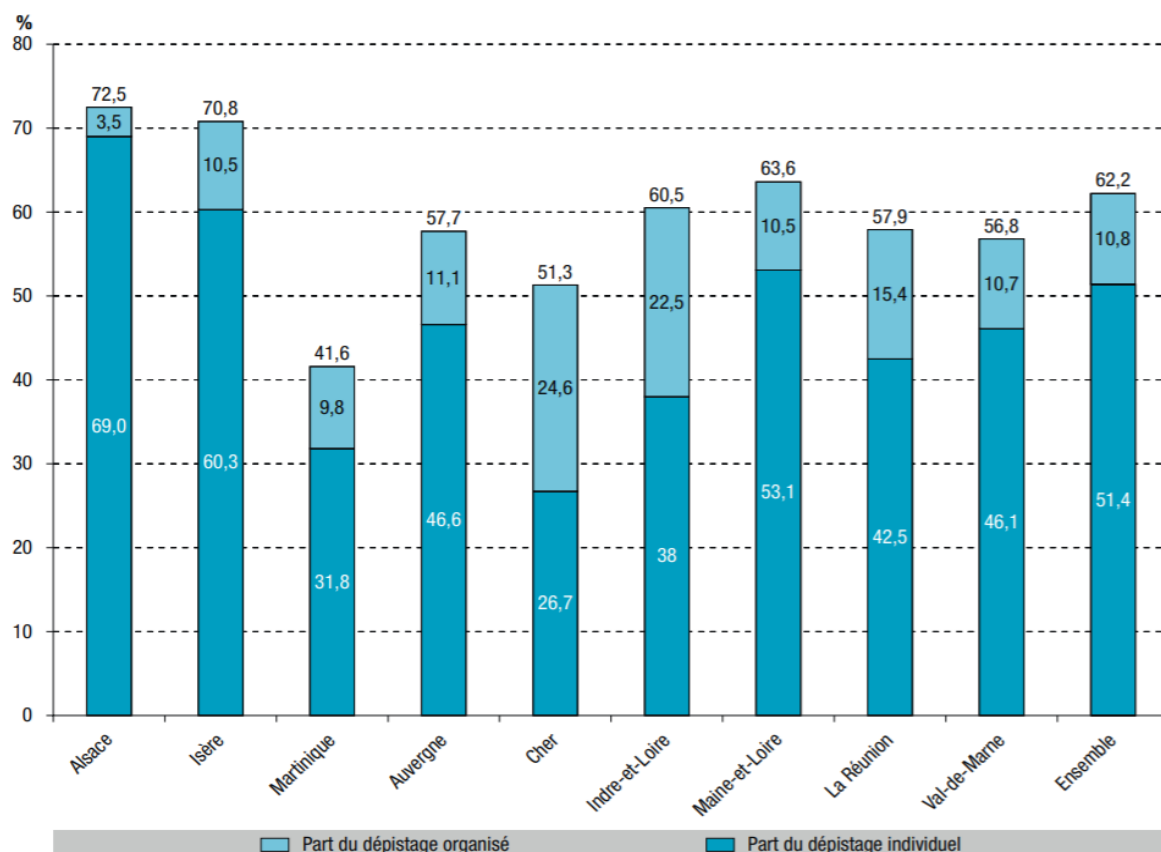


Figure 3. Part du dépistage individuel et du dépistage organisé dans la couverture de dépistage du cancer du col de l’utérus dans les 13 départements participant à l’expérimentation, 2010-2012 (23)

Aujourd’hui, le nombre de femmes ne bénéficiant pas de dépistage reste important. Certains facteurs sont associés à la non réalisation de prélèvement cervico-utérin (25) :

- âge supérieur à 50 ans,
- situation socio-économique précaire,
- comorbidités : Affections Longue Durée (ALD) notamment diabète, dépression, cancer, hépatites et/ou VIH,
- femmes en situation de handicap, de dépendance et/ou hébergées en institution.

Une revue systématique récente de la littérature de Jansen et Al. a réaffirmé l’impact du dépistage organisé du cancer du col de l’utérus sur la mortalité (26).

En France, l'année 2020 est celle de la mise en place du dépistage organisé à l'échelle nationale, afin d'augmenter le taux de participation et atteindre l'objectif de 70 % préconisé dans la stratégie Décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 (19) (cet objectif était de 80% dans le plan Cancer 2014-2019), et ainsi espérer diminuer l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans (4).

Contexte territorial

Le déploiement du Dépistage Organisé en Loire-Atlantique a débuté au dernier trimestre 2020 pour les femmes âgées de 30 à 65 ans.

En Loire-Atlantique, pour la période 2017-2019, la proportion des femmes de 25 à 65 ans ayant eu un FCU au cours des 3 dernières années était de 61,3%. L'analyse des données transmises par Santé Publique France montre que la participation est élevée jusqu'à 40 ans (66%) mais qu'elle diminue de plus de 10 points, pour les tranches d'âge après 40 ans. (27)

Tableau 1. Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de 25 à 65 ans standardisé sur l'âge (%), 2017-2019, selon les tranches d'âge, d'après les données de Santé Publique France. (28)

Tranches d'âge	Loire- Atlantique	France
25 -65 ans	61,3 %	N/A
40-44 ans	67,7 %	63,9 %
45-49 ans	65,5 %	61,8 %
50-54 ans	58,8 %	55,7 %
55-59 ans	53,7 %	48,9 %
60-65 ans	47,0 %	43,9 %

Le Plan Cancer 2014-2019 appelle à renforcer le rôle du médecin traitant dans l'initiation, la réalisation et le suivi du dépistage.

En Loire Atlantique, la densité médicale des médecins généralistes (MG) permet aux patientes de consulter facilement. L'accessibilité potentielle localisée moyenne (indicateur rendant compte de la possibilité d'accéder à un praticien) pour les MG libéraux âgés de moins de 65 ans s'élève à 4 consultations par habitant et par an, ce qui est légèrement supérieur à la moyenne nationale de 3,7 consultations (29). Dans ce département, un tiers des frottis sont assurés par les MG (en 2019, 23 000 frottis sur un total de 70 500) (30).

Parmi les pistes pour encore augmenter la participation, Sicsic et al. ont rapporté dans une publication de 2019 que les médecins généralistes souhaiteraient avoir à disposition un listing de leurs patientes non à jour du dépistage (31).

Le dépistage organisé prévoit exclusivement une communication par courrier à destination des patientes.

Mettre en place une organisation spécifique et complémentaire qui permette au médecin généraliste d'avoir à disposition la liste de ses patientes n'ayant pas réalisé de frottis au cours des trois années précédentes pourrait être pertinent.

L'hypothèse d'un effet favorable d'une intervention consistant à adresser aux médecins généralistes la liste de leurs patientes n'ayant pas réalisé de frottis au cours des 3 années précédentes est soutenue par plusieurs études (32) (33).

Un précédent essai randomisé mené à Nantes en 2016 (conjointement par le CHU de Nantes, le Département de Médecine Générale de Nantes, la structure départementale de gestion du dépistage organisé, et l'Assurance Maladie) avait permis de montrer que le fait d'adresser au médecin généraliste la liste de ses patients non à jour de leur dépistage du cancer colorectal augmentait de manière significative (de 4,2%) la participation au dépistage par test FIT (*Fecal Immunological Test* : test immunologique de détection de l'hémoglobine) comparativement à une simple sollicitation par un Centre de Coordination du Dépistage des Cancers (34).

Ce travail de thèse est le protocole de l'étude IMPACT GP : IMProving Patient Adherence to Cervical cancer screening : a randomized Trial based on GP notification for women who did not perform a PAP test in the last three years.

Dans le projet que nous souhaitons mener, nous postulons qu'une augmentation importante de la participation pourrait être obtenue en conjuguant les bénéfices d'une approche systématique (coordonnée par un Centre Régional de Coordination du Dépistage des Cancers) et les bénéfices d'une approche plus individualisée, centrée sur la patiente, portée par le médecin généraliste.

OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude IMPACT GP est d'évaluer l'augmentation de participation au dépistage organisé induite par l'envoi au médecin généraliste d'un courrier postal comportant la liste de ses patientes de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans, comparativement :

- 1) au seul envoi d'un courrier vers les femmes non à jour (selon les modalités habituelles du dépistage organisé),
- ou 2) à l'absence d'envoi de courrier (ni vers les femmes éligibles ni vers les médecins).

Les objectifs secondaires sont :

- Description des résultats des tests réalisés dans le cadre du dépistage :

- Répartition entre analyse cytologique et test HPV :

Dans le contexte où les recommandations de 2019 de la HAS incitent à modifier les pratiques pour proposer la recherche cervico-vaginale d'HPV oncogènes entre 30 et 65 ans, un objectif secondaire de l'étude sera d'évaluer la répartition des tests de dépistage réalisés, entre réalisation d'analyse cytologique et tests HPV oncogènes.

- Proportion de tests anormaux (cytologies, test HPV positif)

- Répartition des lésions cytologiques

- Description des résultats après test réflexe (réalisation d'une cytologie après test HPV positif ou inversement) :

Dès lors que l'organisation du dépistage prévoit la réalisation de tests « réflexes » (tout test de dépistage positif doit être associé à un test réflexe qui va orienter le suivi), notre étude analysera la proportion de tests initialement positifs qui seront secondairement négativés par le test réflexe (exemple d'une cytologie ASC-US et test HPV négatif).

- Description des examens diagnostiques complémentaires (biopsies, conisations, hysterectomies) avec des lésions histologiques de bas grade (CIN1), des lésions de haut grade (CIN 2, CIN 3 dont carcinome in situ), et des cas de cancers identifiés (invasif, stade TNM ou FIGO).

- Description des facteurs associés à une moindre participation au dépistage :

Plusieurs facteurs sont associés à une moindre participation au dépistage (2). Notre étude s'attachera à analyser l'impact du recours au listing des patientes non-participantes, spécifiquement au sein de ces populations : patientes de plus de 50 ans, patientes bénéficiaires de la Complémentaire santé solidaire (CSS)

- Description du parcours de soin des femmes réalisant le dépistage :

- Décrire à quel professionnel les femmes ont recours pour le dépistage : les médecins généralistes, les sages-femmes ou les gynécologues.
- Décrire dans quel délai les femmes ont eu l'examen de dépistage après l'invitation (délai entre la réception du courrier et la date du prélèvement cervico-utérin par le professionnel de santé).

MATERIELS ET METHODES

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective randomisée contrôlée, en ouvert, en 3 bras parallèles.

L'étude sera menée auprès de l'exhaustivité des médecins généralistes du département de la Loire-Atlantique répondant aux critères d'inclusion et non-inclusion, et de leurs patientes âgées de 40 à 65 ans éligibles au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

L'unité de randomisation sera le cabinet médical, caractérisé par une adresse d'exercice. La randomisation se fera sur les cabinets médicaux (et non les médecins) pour limiter le biais de confusion entre les bras. Ainsi, plusieurs médecins exerçant sur le même lieu d'exercice seront affectés au même bras, soit « liste médecin + courrier patientes », soit « courrier patientes seul », soit « dépistage individuel, sans courrier ».

L'unité statistique sera le patient.

L'analyse sera réalisée en intention de traiter. Il s'agit ici de mener une étude "en vie réelle" tenant compte (et rendant compte) du fait qu'une même intervention a un impact fluctuant selon les médecins destinataires de l'intervention.

Population

Critères d'inclusion

Les médecins éligibles pour notre étude seront les médecins généralistes hors Mode d'Exercice Particulier, exerçant en Loire Atlantique. La liste de ces médecins généralistes du territoire sera extraite des fichiers du CRCDC-PdL. La population des médecins éligibles est de 1395.

Les patientes éligibles auront les caractéristiques suivantes :

- âgées de 40 à 65 ans,
- ayant déclaré un médecin traitant parmi les médecins généralistes inclus,
- résidant en Loire Atlantique.

En pratique, la liste des patientes sera extraite de la base de données du Centre Régional de Coordination de Dépistage des Cancers Pays de la Loire, cette base de données étant alimentée par les caisses d'Assurance Maladie (Régime Général, Mutualité Sociale Agricole, autres régimes...).

Pour la Loire Atlantique, l'effectif des patientes âgées de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervico-utérin au cours des 3 années précédentes était de 113 615 femmes en septembre 2020 (selon les données extraites de la base du CRCDC-PdL).

Critères de non inclusion

Les médecins généralistes ont reçu une information par mailing sur la mise en place de l'étude 3 mois avant le lancement de l'étude, avec la possibilité de prendre contact avec l'investigateur principal s'ils devaient refuser de participer à l'étude. Les médecins généralistes ayant refusé de participer ne seront pas inclus et ne seront donc pas affectés à l'un des bras dans le cadre de la randomisation.

Les patientes ayant un antécédent d'hystérectomie totale et celles en cours de suivi pour une cytologie pathologique (ASC-US ou lésion plus importante) ne sont pas éligibles au dépistage et seront exclues.

Les femmes qui n'ont pas déclaré de médecin traitant ne seront pas incluses. En Loire-Atlantique, le nombre d'assurés n'ayant pas déclaré de médecin traitant a été évalué entre 7 et 15% à partir des données de l'assurance maladie, chiffre variable selon le territoire géographique. Dans cette étude, 8,3 % des femmes de 40 à 65 ans résidant en Loire Atlantique n'ont pas de médecin traitant.

Randomisation, intervention et bras contrôle

La randomisation portera sur les cabinets médicaux de sorte que les médecins seront répartis entre 3 bras.

A partir de la liste des médecins affectés aux différents bras, le CRCDC établira la liste nominative des femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus âgées de 40 à 65 ans pour chaque médecin généraliste, en excluant les patientes qui relèveraient des critères de non-inclusion.

Ainsi, au terme de la randomisation, les médecins participants et les femmes de leur patientèle seront affectés à l'un des 3 bras suivants de manière aléatoire :

Bras A : « Courrier Patientes uniquement » :

- . Les médecins généralistes ne recevront pas la liste de leurs patientes âgées de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervico-utérin au cours des 3 années précédentes.
- . Les patientes recevront un courrier : 1) les invitant à se rendre chez un professionnel de santé (leur médecin traitant, sage-femme ou gynécologue) afin de réaliser un test de dépistage, et 2) spécifiant que l'analyse du test de dépistage sera pris en charge à 100%.

Bras B : « Liste médecin + Courrier Patientes » :

- . Les médecins généralistes recevront la liste de leurs patientes âgées de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervico-utérin au cours des 3 années précédentes, avec une sensibilisation spécifique aux facteurs de non-participation.
- . Les patientes recevront un courrier : 1) les invitant à se rendre chez un professionnel de santé (leur médecin traitant, sage-femme ou gynécologue) afin de réaliser un test de dépistage, et 2) spécifiant que l'analyse du test de dépistage sera pris en charge à 100%

Bras C : « Dépistage spontané » :

- . Les médecins généralistes ne recevront pas la liste de leurs patientes âgées de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervico-utérin au cours des 3 années précédentes.
- . Les patientes ne recevront pas de courrier de la part du CRCDC. La consultation ainsi que l'analyse du test seront remboursées comme d'habitude par l'Assurance Maladie et la complémentaire-Santé selon les modalités de soins courants.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le taux de réalisation de prélèvements cervico utérins au terme de 6 mois après l'envoi de l'invitation, l'unité statistique étant la femme éligible au dépistage.

Les critères de jugement secondaires :

➤ Analyse des résultats de cytologie pathologique :

- Nombre et proportion de résultats anormaux dans les 3 bras : La proportion de résultats anormaux sera d'abord analysée pour l'ensemble de la population de l'étude (donc pour l'ensemble des femmes éligibles au dépistage). La proportion de résultats anormaux sera comparée entre les 3 bras de l'étude.

Définition des résultats anormaux : Pour les tests HPV, le résultat anormal est le test HPV positif, entraînant la réalisation d'un test réflexe : la cytologie cervico utérine. Pour la cytologie, les résultats anormaux sont les « ASC-US », les « ASC-H », les LSIL (lésions de bas grade) , les HSIL (lésions de haut grade), les cellules carcinomateuses ainsi que les lésions glandulaires de type AGC.

- Nombre de tests anormaux (cytologie, test HPV)
- Résultats d'anatomocytopathologie des tests anormaux (ASC-US, LSIL, HSIL, AGC, cellules carcinomateuses)
- Nombre de tests réflexes négatifs
- Nombre de lésions confirmées par l'histologie (biopsies, conisations, hysterectomies) : lésions de bas grade (CIN1) , de haut grade (CIN2 , CIN3, carcinome in situ) et cancers invasifs (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome, avec le stade TNM ou le FIGO)

- Répartition du type d'examen de dépistage réalisé, entre test HPV et cytologie : cette analyse sera réalisée pour l'ensemble des femmes éligibles au dépistage. Une analyse en sous-groupes portera sur la réalisation des examens spécifiquement chez les femmes initialement non à jour sollicitées par courrier (bras 1 et 2).
- Analyse des facteurs associés à la non-participation : Le taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus à 6 mois après l'envoi de l'invitation, sera étudié dans les groupes de patientes définies dans la littérature comme étant moins participantes : celles dont l'âge est supérieur à 50 ans et les patientes bénéficiaires de la CSS (Complémentaire Santé Solidaire, anciennement CMU et ACS).
- Délai de recours au dépistage après l'invitation (délai entre la réception du courrier et la date du test de dépistage), pour les patientes destinataires d'un courrier d'invitation (bras 1 et 2).
- Nombre et type de professionnels consultés pour la réalisation des tests de dépistage : médecins généralistes, sages-femmes ou gynécologues

Collecte de données

Les données seront extraites et/ou collectées par des modalités complémentaires et coordonnées :

Certaines données seront collectées auprès du CRCDC-PdL, selon les modalités de routine :

- Identification des patientes éligibles au dépistage organisé ayant désigné un médecin généraliste répondant aux critères d'inclusion comme médecin traitant ;
- Réalisation d'un prélèvement cervico-utérin : date de réalisation (le cas échéant) dans les 36 mois avant l'inclusion, date de réalisation (le cas échéant) dans les 6 mois après l'inclusion ;
- Adresse de la patiente et code IRIS pour attribution de l'indice de déprivation de l'EDI (European Deprivation Index).

L'étude exploitera les données transmises entre l'assurance maladie et le CRCDC, telles que définies dans le référentiel national « Types et contenu des fichiers nécessaires à la création des bases de données pour le dépistage du cancer du col de l'utérus » (35).

Ces autres données seront spécifiquement collectées auprès de l'assurance maladie :

- Caractéristiques des médecins généralistes : âge, sexe, classification de la commune d'exercice, activité en nombre d'actes annuel, secteur de conventionnement (1, 2), mode d'exercice (seul, en groupe) ;
- Caractéristiques des patientes : statut ALD (auprès du service médical de l'Assurance Maladie) , statut CSS (en vue de l'ajustement des analyses sur ces variables).
- Nombre de consultations auprès d'un médecin généraliste / auprès d'un gynécologue a) au cours des 24 mois précédant l'envoi de l'invitation et b) au cours des 12 mois suivant l'envoi de l'invitation.

Analyse statistique

Description des méthodes statistiques prévues

- Critère principal :

Une procédure hiérarchique sera utilisée pour tester successivement la comparaison entre les 3 bras, tout en conservant un risque alpha à 5%. Une première hypothèse testée sera la différence entre le bras « Liste médecin + courrier patiente » et le bras « Dépistage individuel spontané, sans courrier ». Si le test est significatif, un second test sera réalisé comparant le bras « Liste médecin + courrier patiente » au bras « Courrier patiente seul ».

Le pourcentage de patientes à jour de leur dépistage, 6 mois après l'intervention, sera comparé entre les bras à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé, afin d'ajuster l'analyse sur l'effet aléatoire du cabinet d'exercice.

Une analyse de sensibilité sera réalisée en supprimant de l'analyse les patientes pour lesquelles un retour de courrier a été reçu de type : « *N'habite pas à l'adresse indiquée* », ou « *Pli non distribué* ».

- Analyses secondaires exploratoires :

Le taux d'analyse cytologique et de tests HPV, le pourcentage de tests anormaux, les résultats d'anatomocytopathologie des tests anormaux, le pourcentage de tests réflexes négatifs, le pourcentage de cas de lésions CIN 1, CIN 2 et 3, et de cas de cancers identifiés, et le pourcentage du type de professionnel sollicité seront calculés et présentés avec leur intervalles de confiance à 95%, et comparés entre les différents bras à l'aide de modèle linéaire mixte généralisé, ajustés sur le cabinet d'exercice.

Un modèle linéaire mixte généralisé sera utilisé pour évaluer les facteurs associés à la participation au dépistage organisé. Afin de mieux comprendre les facteurs associés à une meilleure participation au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, l'ensemble des variables explicatives issues des données du CRCDC seront testées. Une procédure de sélection pas à pas basée sur le critère d'AIC sera mise en œuvre pour sélectionner les variables apportant une information significative à la participation.

Les délais de recours au soin, c'est-à-dire entre la date d'envoi des courriers de sollicitation et la réalisation du prélèvement cervico-utérin pour les patientes ayant reçu un courrier de sollicitation, seront décrits et comparés, selon les professionnels sollicités (médecin généraliste, sage-femme, gynécologue), par un modèle de Cox mixte ajusté sur le type de professionnel sollicité, le bras de randomisation, et le cabinet d'exercice comme effet aléatoire.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel R 3.6.

Justification statistique du nombre d'inclusions

La participation actuelle au dépistage des femmes de 40 à 65 ans est d'environ 56% en Loire Atlantique.

En 2020, nous comptons 1498 médecins généralistes en Loire-Atlantique, avec en moyenne 2.15 médecins par cabinet d'exercice, et environ 233 500 femmes de 40 à 65 ans, résidant en Loire-Atlantique. Le facteur multiplicatif dû à la randomisation en cluster est défini à 23.5 (coefficient de corrélation intra-classe de 0.05).

Avec un risque alpha à 5% et une puissance à 90%, nous serons en mesure de montrer une différence significative dès lors qu'il y aura une différence d'au minimum 4 points entre les bras de randomisation.

Les cabinets d'exercice des médecins généralistes seront randomisés dans les 3 bras parallèles (randomisation en cluster) avec un ratio 1 : 1 : 1. Chaque médecin sera associé au bras de randomisation et son lieu d'exercice, et chaque patiente au bras de randomisation de son médecin traitant. Cette randomisation a été faite en septembre 2020.

Ethique et réglementaire

Il s'agit d'une étude hors loi Jardé. Le traitement des données sera enregistré dans le registre du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) du CHU de Nantes. Le protocole entre dans le champ de la Méthodologie de référence MR004 à laquelle se conforme la CHU de Nantes.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Le protocole d'expérimentation a été analysé conformément aux impératifs éthiques réglementaires. Le projet a reçu, en septembre 2020, un avis favorable du Comité d'Ethique du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE).

L'étude a été enregistrée sur Clinical Trials le 30 décembre 2020, sous le numéro d'identifiant NCT04689178 (36).

RESULTATS

Randomisation des Médecins traitants et des patientes

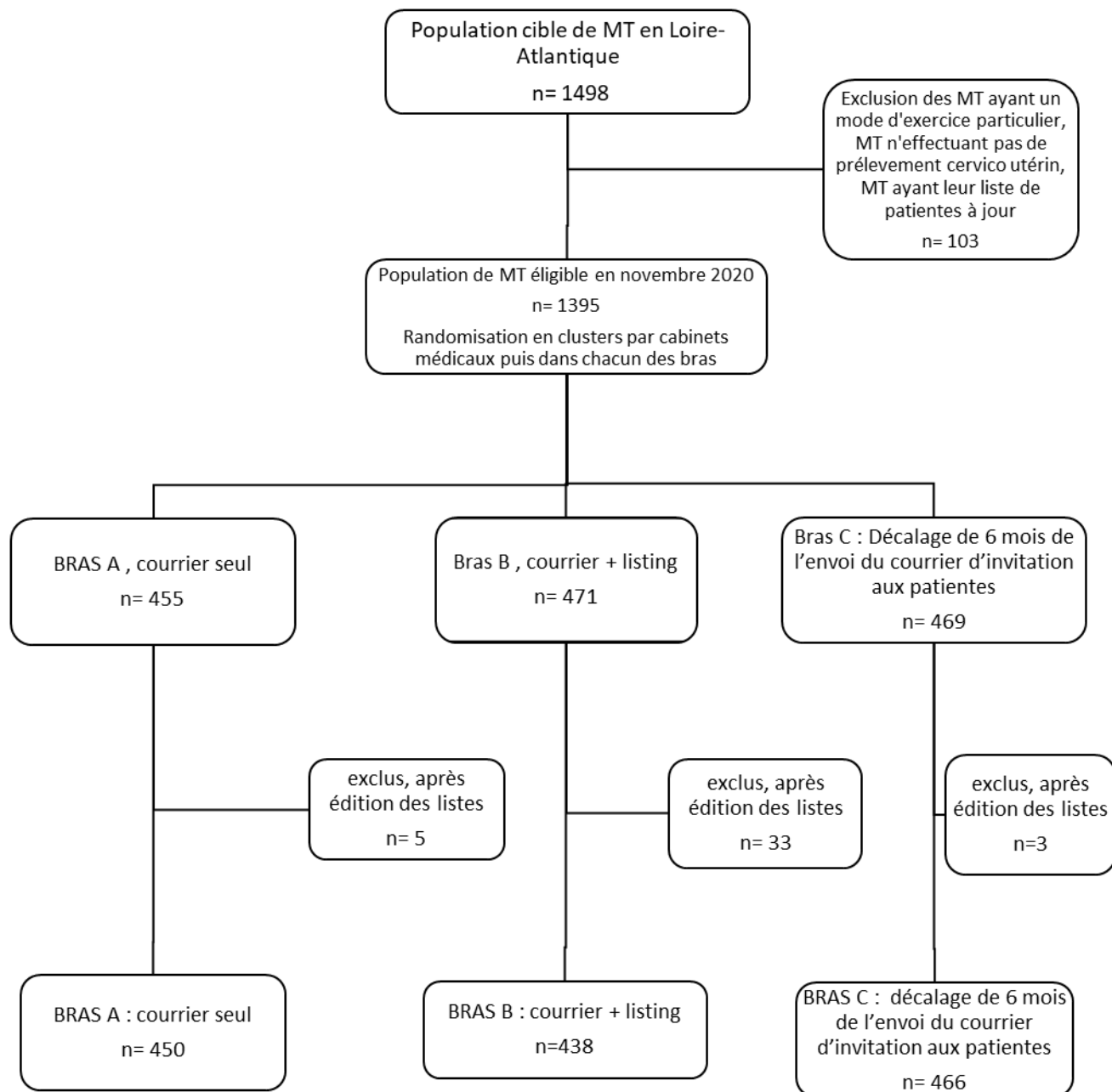


Figure 4. Diagramme de flux : Randomisation en trois bras des médecins traitants

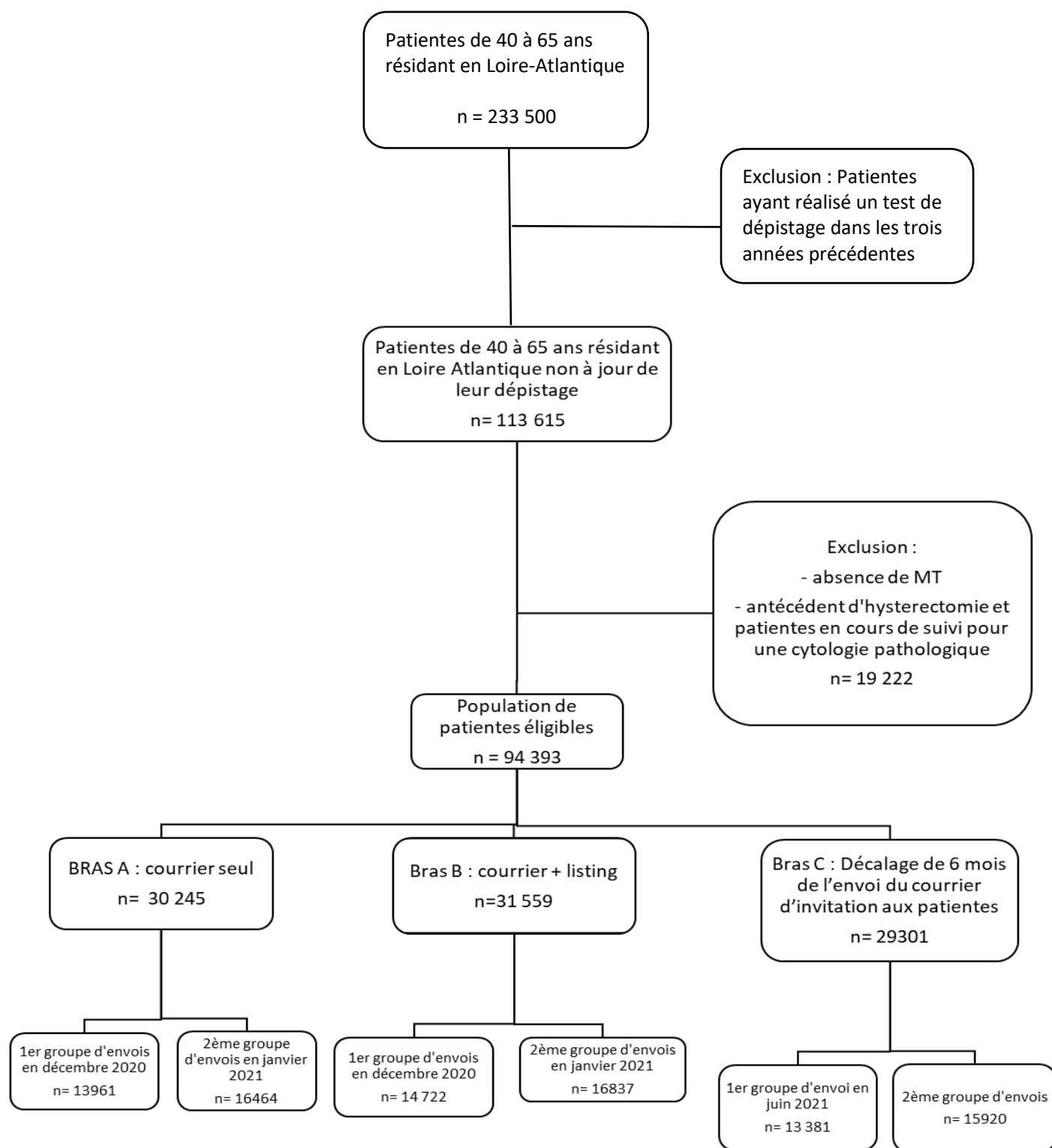


Figure 5. Diagramme de flux : Randomisation en trois bras des patientes.

Résultats attendus

Cette étude sera conduite à partir des premiers envois de courrier, en décembre 2020 (soit M0) avec une analyse du critère de jugement principal prévue à M10-M12.

Tableau 2. Calendrier prévisionnel de réalisation du projet IMPACT GP.

Actions	M-4 à M-2	M-2 à M-0	M0 à M2	M10	M10 à M12	M20	M20 à M26	M26 à M29	M29 à M32
Démarches réglementaires	X								
Mise à jour par le CRCDC du statut des femmes éligibles à l'étude vis-à-vis du DOCCU	X								
Randomisation des médecins généralistes en 3 bras parallèles		X							
Intervention : envoi des courriers dans les bras 1 et 2			X						
Gel de base pour les données du critère principal				X					
Analyse du critère de jugement principal					X				
Gel de base pour les données relative aux données d'anatomocytopathologie et autres critères d'analyse secondaires.						X			
Analyse des critères secondaires							X		
Rédaction du rapport final								X	
Ecriture d'articles scientifiques jusqu'à acceptation des publications									X

Sur la base d'éléments de littérature ((32), (33), (34), (37)), nous anticipons que la proportion de femmes qui réaliseront un test de dépistage alors qu'elles n'avaient pas eu frottis depuis plus de 3 ans pourrait atteindre 25% grâce à l'envoi d'un courrier aux médecins généralistes comportant la liste de leurs patientes non à jour (bras 1), alors que l'augmentation de la participation devrait être plus limitée (15%) suite au seul envoi d'un courrier vers les femmes non à jour (bras 2).

Sur la base d'une participation initiale en population générale dans le groupe contrôle à 56%, l'augmentation de la participation en valeur absolue pourrait ainsi atteindre $(1 - 0.56) \times 25\%$ dans le bras 1, et $(1 - 0.56) \times 15\%$ dans le bras 2, soit respectivement 11.0 % et 6.6 %.

DISCUSSION

Points forts de l'étude

Cet essai randomisé est réalisé pour évaluer le bénéfice de la transmission d'une liste nominative des femmes non à jour à leur médecin généraliste en Loire Atlantique. Nous postulons que cette liste permettra d'améliorer le dépistage organisé auprès des femmes âgées de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis depuis plus de 3 ans.

Toute stratégie visant à renforcer le dépistage semble importante à expérimenter : la cible de notre étude est ici le MG et non le patient, contrairement à la plupart des études interventionnelles dans le domaine de la prévention.

Du fait de la relation de confiance entre le médecin généraliste et ses patientes mais également grâce à ses compétences pour aborder les freins et leviers permettant les changements de comportement, il joue un rôle central pour augmenter la participation. Le place du médecin généraliste est primordiale, en tant que coordinateur de ce dépistage, et ce, même s'il ne réalise pas lui-même le prélèvement, dans certains cas.

Il s'agit ici d'une intervention simple, peu coûteuse, peu chronophage et facilement généralisable.

Dans la littérature, des arguments sont retrouvés en faveur d'un effet favorable de cette intervention.

Dans un essai randomisé mené par Somkin et al. en 1997 aux USA (3564 femmes incluses), le dépistage organisé avait augmenté d'environ 10% la participation et la sollicitation par le médecin généraliste avait permis de gagner encore 3 % de participation supplémentaire (28). Cependant, la comparaison est difficile, dès lors que la participation au dépistage était très faible dans le bras témoin (9,1 %).

Un autre essai randomisé mené en Italie en 1998 (2028 femmes incluses) a montré que la sollicitation des femmes par le médecin généraliste était associée à une participation plus élevée, comparativement à une sollicitation émanant du centre de dépistage (OR =1.13 [1.05,1.21]) (29).

Ces études pilotes sont peu nombreuses et anciennes : elles ont plus de 20 ans.

Par ailleurs, l'effectif de patientes est plus important dans notre étude, ce qui permettra d'obtenir des résultats plus robustes et plus facilement généralisables.

Dans le cadre de ce projet, nous proposons par ailleurs d'apporter un éclairage complémentaire sur les bénéfices du dépistage organisé.

La méta-analyse de Jansen et al. (26), datant de 2020, a montré qu'il n'y avait jamais eu d'essai randomisé en Europe documentant l'impact du dépistage organisé du cancer du col sur la mortalité.

La métanalyse Cochrane de Everett et al. (2011) a analysé les essais cliniques randomisés évaluant l'impact du dépistage organisé sur la participation (38). 12 essais (99 651 femmes incluses) avaient expérimenté un dépistage organisé reposant sur l'envoi d'une lettre d'invitation comme ceci doit être mis en place en France (Lettre d'invitation vs contrôle). La méta-analyse concluait à une augmentation significative de la participation grâce à cet envoi d'un courrier d'invitation adressé aux femmes non à jour : OR = 1.44 [1.24-1.67].

Toutefois, l'essai randomisé ayant inclus le plus de femmes (Morrell et al., 2005 : 58780 femmes dans le bras intervention, et 29 919 dans le bras témoin) avait été réalisé en Nouvelle Zélande (39), un environnement très différent du contexte français puisque les taux de réalisation de frottis, étaient au terme de l'étude de 4.44 % dans le bras intervention (vs 2.90 % dans le bras contrôle). Les patientes incluses dans cette étude n'avaient pas réalisé de test de dépistage depuis au moins quatre ans.

Le second essai randomisé le plus important a été mené par Burack et al. aux USA en 2003 et incluait 2471 femmes de plus de 40 ans (40). Les résultats montraient une augmentation de la participation au dépistage par frottis, la proportion de femmes à jour augmentant à 30% dans le bras intervention (vs 23% dans le bras contrôle).

Le contexte français est caractérisé par un niveau de participation initiale beaucoup plus élevé que celui retrouvé dans la littérature internationale (41) (45,4% de taux de couverture moyen en Europe, avec de grandes disparités entre pays, allant de 9,2% en Roumanie à plus de 80% dans

certaines pays nordiques), et plus particulièrement en Loire Atlantique, où la participation est plus élevée que la moyenne nationale (27).

Ainsi, alors que des études « avant-après » ont été menées dans d'autres départements français dans le cadre d'expérimentations pilotes (21)(42), l'originalité de notre étude repose sur la mise en œuvre inédite d'un essai randomisé à grande échelle en France mais également sur l'opportunité que constitue l'absence de déploiement du dépistage organisé dans ce département, à ce jour.

Limites et biais de l'étude

Une des limites de cette étude est la non-exhaustivité du recueil des résultats par le CRCDC-PdL pour l'analyse secondaire dans le contexte de la mise en place du programme national de dépistage organisé, notamment concernant les patientes n'ayant pas déclaré de médecin traitant, (critère de non inclusion).

Elles représentent 8,3 % des patientes de 40 à 65 ans en Loire Atlantique. Or, ces patientes ayant un moindre recours aux soins (de part l'absence de MT notamment) ont été identifiées comme moins participantes au dépistage. En effet, la proportion de femmes participantes au dépistage du CCU est plus importante chez les femmes ayant un MT déclaré (72,1 % vs 46,8%, avec un RR à 1,54) (30). Une femme ayant déclaré un MT a donc 1,54 fois plus de chance de se faire dépister qu'une femme n'en ayant pas déclaré.

Ainsi, le taux de participation dans les trois bras de cette étude sera plus élevé que les taux de participation totale de Santé Publique France (28) car ceux-ci incluent les femmes sans médecins traitants. Cela pourrait donc biaiser la comparaison entre ces deux résultats.

Néanmoins, les patientes sans MT déclaré restent incluses dans le dispositif de dépistage organisé, et recevront un courrier d'invitation (avec prise en charge à 100% de l'analyse par la sécurité sociale) si elles ne sont pas à jour de leur dépistage.

Une autre limite de cette étude est l'actualisation des listes de patientes. En effet, l'attribution du médecin traitant par l'Assurance Maladie peut ne pas être à jour, pour diverses raisons : déménagement récent, patiente n'ayant pas consulté depuis plusieurs années, changement de

médecin traitant sans avoir fait la déclaration. La qualité de cette liste dépend aussi de l'antériorité du recueil des exclusions comme des hystérectomies anciennes. Ces listes permettront une augmentation de la qualité du recueil des exclusions grâce aux retours des médecins généralistes.

Par ailleurs, l'arrêt au bout de six mois de l'analyse des résultats de participation pourrait induire un biais concernant les patientes qui ont pris un rendez-vous chez un gynécologue dont les délais de rendez-vous dépassent 6 mois. Le pourcentage de prélèvement par un gynécologue sera peut-être sous-estimé dans ce cas-là.

Enfin, en novembre 2019, la CPAM de Loire Atlantique a envoyé à toutes les patientes de 25 à 65 ans, c'est-à-dire à la population éligible au dépistage du CCU (patientes non à jour de leur dépistage, d'après leur fichier). Cela pourrait induire un biais d'évaluation mais qui reste limité car les envois ont concerné les trois groupes et ont été effectués un an avant notre étude. Cette temporalité devrait permettre de neutraliser l'impact de ces envois sur les résultats de notre étude.

Nous venons de débiter les envois pour cette étude, et une publication ultérieure sera émise pour présentation des résultats.

CONCLUSION

Cette étude randomisée de grande envergure pourra nous apporter un éclairage complémentaire sur la mise en place du dépistage organisé et sur la plus-value d'un listing envoyé au médecin traitant.

Selon les résultats obtenus, il pourra être envisagé une généralisation à plus grande échelle de ce dispositif, qui est simple et peu coûteux.

Bibliographie

1. Woronoff, Molinié et Al. Mise en place du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Cancer 2019 .
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et Al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. nov 2018;68(6):394-424.
4. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Paris: Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche; 2014. 150 p. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019priorites-et-objectifs>.
5. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 1 mars 2018;33(3):263-74.
6. Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2017, L'essentiel des faits et chiffres.
7. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
8. Nature Reviews Disease Primers. Carcinogenic human papillomavirus infection. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrdp201686>
9. Institut National du Cancer. Dépistage du Cancer du col de l'utérus : Organisation et mise en place du programme de dépistage organisé. 2019.
10. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans Volumes 1 to 117. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>.
11. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. Arch Gynecol Obstet. mars 2012;285(3):771-7.
12. Santé Publique France. Données infra-nationales de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-infra-nationales-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv>

13. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
14. Lefèvre H, Moro MR, Lachal J. The New HPV Vaccination Policy in France [Internet]. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2018 . Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1801036>
15. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, et al. HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level. Cancer Med. 2019;8(5):2524-34.
16. Haute Autorité de Santé. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
17. Légifrance. Arrêté du 30 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
18. Haut Conseil de la santé publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020.
19. Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. 5 févr 2021;
20. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
21. Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Santé Publique France. 2016.
22. Légifrance. Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042238343/>
23. Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):26-31. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_1.html.
24. Bourdillon F, Ifrah N. Éditorial. Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'organiser. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):24-5. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_0.html.
25. Barré S, Massetti M, Leleu H, et al. Caractérisation des femmes ne réalisant pas de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin en France. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):39-47. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_3.html.

26. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. mars 2020;127:207-23.
27. Etat des lieux de Santé Publique France des taux de participation aux frottis 2015-2017 d'après les Données SNIIRAM avant le déploiement national du dépistage organisé.
28. Santé Publique France. Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin par classe d'âge chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. SNDS (DCIR), Insee - Exploitation Santé publique France, 2019. <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>.
29. ORS Pays de la Loire. Démographie des médecins en Pays de la Loire : généralistes. Situation 2018 et évolution. La santé observée. 2019.
30. CPAM Loire Atlantique. Etudes des parcours de soins gynécologiques. 2020;
31. Sicsic, J. & Franc, C. Préférences des médecins généralistes vis-à-vis des mesures incitatives associées aux dépistages des cancers. 2019. *Santé Publique*, s2(HS2), 33-41. doi:10.3917/spub.197.0033.
32. Somkin CP. The Effect of Patient and Provider Reminders on Mammography and Papanicolaou Smear Screening in a Large Health Maintenance Organization. *Arch Intern Med*. 11 août 1997;157(15):1658.
33. Segnan N, Senore C, Giordano L, et al. Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori* 1998;84(3):348-53.
34. Rat C, Pogu C, Le Donné D, et al. Effect of physician notification regarding nonadherence to colorectal cancer screening on patient participation in fecal immunochemical test cancer screening: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:816-824.
35. Référentiel national - Types et contenus des fichiers nécessaires à la création des bases de données pour le dépistage du cancer du col de l'utérus - Ref : REFNATDOCCU21. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Referentiel-national-Types-et-contenus-des-fichiers-necessaires-a-la-creation-des-bases-de-donnees-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
36. Nantes University Hospital. IMproving Patient Adherence to Cervical Cancer Screening: a Randomized Trial Based on Reporting Women Who Did Not Perform a PAP Test Over the Last 3 Years to GP (IMPACT GP). Clinicaltrials.gov; 2020 déc. Report No.: NCT04689178. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04689178>
37. Bowman J, Sanson-Fisher R, Boyle C, et al. A randomised controlled trial of strategies to prompt attendance for a Pap smear. *Journal of Medical Screening* 1995;2(4):211-8.
38. Everett T, Bryant A, Griffin MF, et Al. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [cité 1 juin 2019];(5). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002834.pub2/full/fr>

39. Morrell S, Taylor R, Zeckendorf S, et al. How much does a reminder letter increase cervical screening among under-screened women in NSW? Aust N Z J Public Health. févr 2005;29(1):78-84.
40. Burack RC, Gimotty PA, Simon M, et al. The effect of adding Pap smear information to a mammography reminder system in an HMO: results of randomized controlled trial. Prev Med. mai 2003;36(5):547-54.
41. Sauvaget C. & Weiderpass E. Éditorial. Éradication du cancer du col utérin : une priorité de santé publique. Bull Epidemiol Hebd. 2019(22-23):408-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_0.html.
42. Baldauf JJ, Fenderc M, Bergerond C. Cervical morbidity in Alsace, France: results from a regional organized cervical cancer screening program. European Journal of Cancer Prevention 2019, 28:33–39.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Courrier d'information aux médecins traitants



Information sur une future étude : IMPACT GP *

() : **IM**proving **P**atient **A**dherence to **C**ervical cancer screening : a randomized **T**rial based on **GP** notification for women who did not perform a PAP test in the 3 last years.*

Nantes, le 20/09/2020

Chère consœur, cher confrère,

Le dépistage des lésions du col de l'utérus par frottis cervico utérin (FCU) a permis une baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer du col depuis les années 1960. Ce dépistage s'adresse aux femmes de 25 à 65 ans.

Entre 2015 et 2017, la proportion des patientes en âge de réaliser le dépistage qui avaient réalisé un FCU au cours des 3 dernières années était de 59,2% en Loire-Atlantique. Cette proportion chute de 10 points après 40 ans. Au total, le nombre de femmes ne réalisant pas de frottis reste important.

L'année 2020 est celle de la mise en place du dépistage organisé à l'échelle nationale. L'organisation du dépistage amènera au suivi de tous les frottis pathologiques et à l'envoi d'un courrier de prise en charge à 100% aux femmes dont le dernier FCU date de plus de 3 ans.

A l'occasion de la mise en œuvre du dépistage organisé en Loire-Atlantique, le Centre Régional de Dépistage des Cancers, la CPAM de Loire-Atlantique et le Département de Médecine Générale de l'Université de Nantes ont construit l'étude IMPACT GP. Cette étude vise à évaluer l'intérêt d'une modalité de mise en œuvre complémentaire, consistant à adresser au médecin généraliste une liste nominative des femmes de 40 à 65 ans qui n'ont pas réalisé de frottis cervico-utérin depuis plus de 3 ans, parmi les femmes de sa patientèle.

L'envoi d'une telle liste à un groupe de médecins pourrait les aider à relancer leurs patientes de façon appropriée, et ainsi augmenter la proportion de femmes réalisant le test de dépistage des femmes au sein de leur patientèle.

L'étude IMPACT GP est une étude randomisée visant à tester des procédures d'optimisation du système de soin à l'échelle de la santé publique. Elle repose sur le principe de non-opposition.

Après un processus de tirage au sort, vous avez été affecté au groupe de médecins destinataires de cette liste des patientes de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de frottis cervico-utérin depuis plus de 3 ans.

Aucune charge de travail supplémentaire ne vous est spécifiquement demandée. Vous serez libre d'utiliser la liste mise à votre disposition de la façon qui vous paraît la plus appropriée. La liste vous aidera potentiellement à mettre en place des alertes sur votre logiciel métier, à relancer vos patientes par téléphone pour qu'elles pensent à faire leur frottis. Mais vous pourrez aussi simplement convenir de garder la liste sur votre bureau.

Le recueil de données sera effectué selon les modalités habituelles par le Centre Régional de Coordination Des Dépistages des Cancers (CRCDC)- Pays de la Loire.

Vous êtes libre de refuser que vos données soient analysées en adressant un courrier à l'adresse ci-dessous :

CRCDC-Pays de la Loire
5, rue des Basses Fouassières
49000 Angers

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Pour le comité de pilotage

Dr Anne-Sophie Banaszuk
Médecin coordonnateur régional
Centre Régional de Coordination
du Dépistage des Cancers

Pr Cédric Rat
Département de Médecine Générale
Université de Nantes
INSERM U1232 – équipe 2

ANNEXE 2 : Courrier d'invitation destiné aux patientes

DÉPISTAGE DES CANCERS 5, rue Guérin
49100 ANGERS
Centre de coordination
Pays de la Loire

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Tél. 02 41 05 08 02 - Fax. 02 41 24 02 85
capsante49@capsante49.fr

N° de dossier : 433444
Date du dernier frottis :
Date de naissance : 01/01/1956
N° de Sécurité Sociale : 2560149004999 / 65
Caisse : CPAM

Angers le, 17 octobre 2019

Madame SPECIMEN ELIGIBLE
5 RUE DES BASSES FOUASSIERES
POLE MONTESQUIEU
49100 ANGERS

Madame,

Le dépistage du cancer du col de l'utérus s'adresse aux femmes de 25 à 65 ans. Il permet de repérer le plus tôt possible d'éventuelles lésions précancéreuses, de les surveiller ou les soigner et ainsi, de prévenir l'apparition d'un cancer du col de l'utérus. D'après nos informations, il semble que vous n'avez pas effectué ce dépistage depuis plus de 3 ans. C'est pourquoi, nous vous invitons à prendre rendez-vous avec le professionnel de santé de votre choix : gynécologue, médecin traitant ou sage-femme. Le test de dépistage (frottis) est pris en charge à 100 % sans avance de frais. La consultation vous sera remboursée par votre caisse d'assurance maladie et votre complémentaire santé aux conditions habituelles. Comme tout acte médical, le dépistage a des bénéfices et des limites. Nous vous invitons à lire attentivement le dépliant joint. Si vous avez besoin d'autres informations, vous pouvez en discuter avec votre gynécologue, médecin traitant ou sage-femme, et évoquer, si vous le souhaitez, d'autres examens et actions de prévention. Nous sommes bien sûr à votre disposition pour répondre à vos questions au 02 41 05 06 73.

Dr Anne-Sophie Le Duc-Banaszuk
Médecin coordonnateur

Si vous n'êtes pas concernée par ce courrier d'invitation, merci de nous le retourner complété au verso. En répondant, vous éviterez une relance inutile.

Présentez cette lettre et vos étiquettes au médecin lors de la consultation. Elles seront à utiliser lorsque vous ferez le test.

NUMERO D'INVITATION

Madame SPECIMEN ELIGIBLE
Sécurité sociale : 2560149004999 / 65
Date réalisation test : ____/____/____

Madame SPECIMEN ELIGIBLE
Sécurité sociale : 2560149004999 / 65
Date réalisation test : ____/____/____

ÉTIQUETTE À COLLER SUR LA FEUILLE DE DEMANDE D'EXAMEN

Madame SPECIMEN ELIGIBLE
5 RUE DES BASSES FOUASSIERES
POLE MONTESQUIEU
49100 ANGERS

Née le : 01/01/1956
N° de Sécurité Sociale : 2560149004999 / 65
Organisme de rattachement :

S'agissant de l'information relative au traitement de vos données personnelles et à vos droits, voir la mention au verso de ce courrier.

Petite étiquette à coller sur le flacon de prélèvement d'anatomopathologie

Grande étiquette à coller sur le bon d'analyse d'anatomopathologie

1. Je ne suis pas concernée par ce courrier d'invitation, je complète le questionnaire.

(seule ou avec mon médecin/ma sage-femme)

☐ Je ne suis pas concernée par ce courrier d'invitation car :

☐ J'ai fait ce dépistage il y a moins de 3 ans :

☐ Par prélèvement cervico-utérin (frottis), le :

 □ □ □ □ □ □ □ □

☐ par un autre test. Merci de préciser :

Coller ici
la grande étiquette
que vous trouverez
au recto :

☐ Je n'ai plus d'utérus (hystérectomie) depuis l'année : □ □ □ □

et mon médecin a confirmé que je n'avais plus besoin de faire ce dépistage.

☐ Autre raison. Merci de préciser :

☐ Je ne souhaite pas faire ce dépistage*

Date : □ □ □ □ □ □ □ □ Signature :

* Je peux revenir à tout moment sur ma décision en contactant le centre régional de coordination des dépistages des cancers au 02 41 05 06 73

2. J'ai coché une case, je retourne ce document complété, daté et signé au Dr Anne-Sophie Le Duc-Banaszuk :

Médecin coordonnateur du CRCDC Pays de la Loire
5 rue Guérin
49100 Angers
Ou par email : dico@capsante49.fr

Vous avez des questions ?

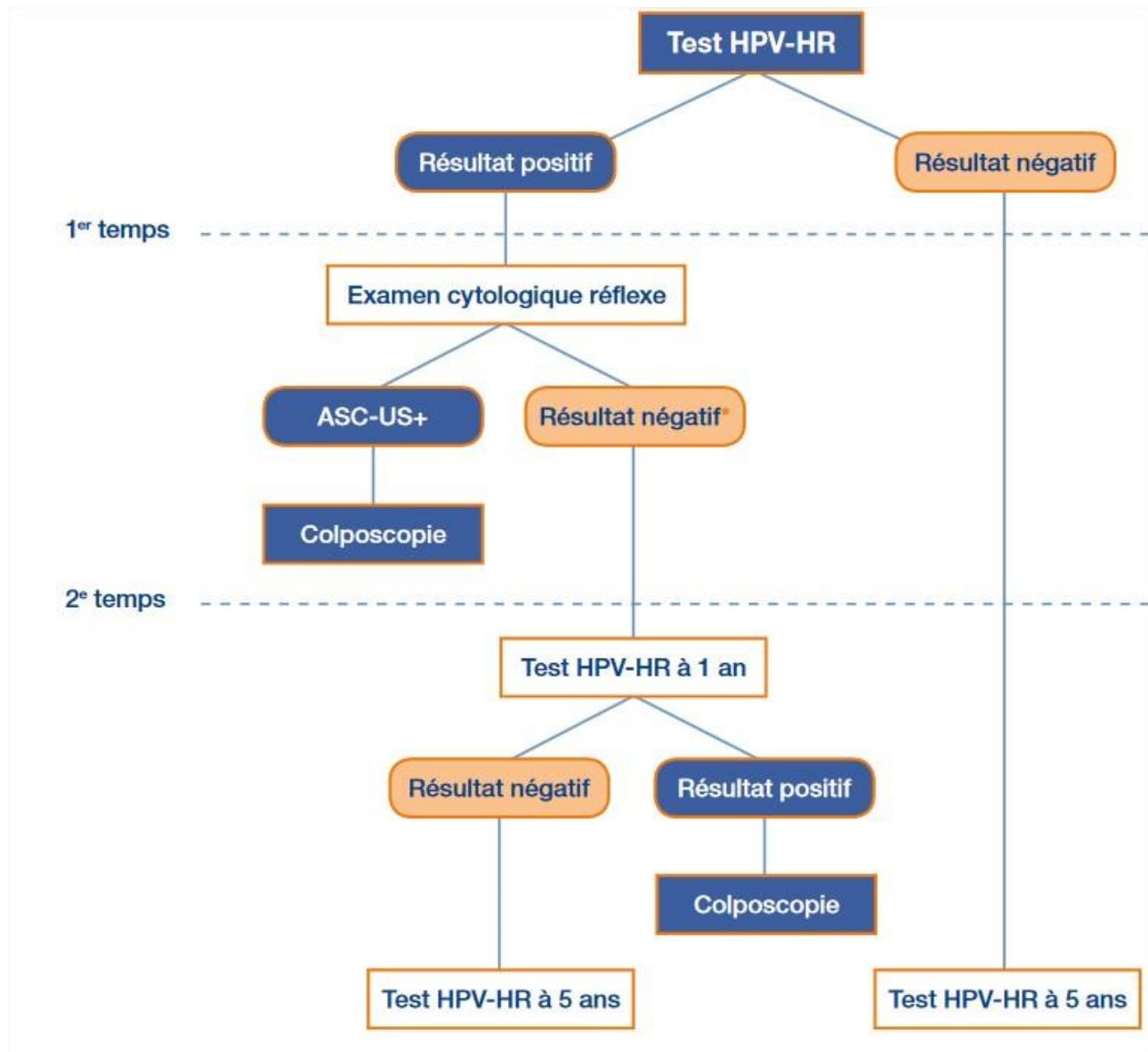
L'équipe du CRCDC Pays de la Loire vous répond au 02 41 05 06 73

Information relative au traitement de vos données personnelles et à vos droits

Au titre de leur mission de service public, les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers constituent des fichiers d'invitation à partir d'un traitement de données automatisé et assurent le suivi des personnes concernées par le dépistage. A cet effet, ils recueillent des données concernant votre identité et votre santé auprès des caisses d'assurance maladie et des professionnels de santé concernés. Le centre de votre région conserve l'ensemble de vos données jusqu'à la fin de votre suivi. Les données nécessaires à votre suivi médical seront transmises aux professionnels de santé concernés. Les données nécessaires aux évaluations et travaux statistiques seront communiquées aux structures publiques en charge de ces missions, dont l'Institut national du cancer et Santé publique France. Conformément au règlement général sur la protection des données 2016/679 et à la loi informatique et libertés n°78-17 modifiée, vous disposez d'un droit d'opposition, d'accès, de rectification, d'effacement, d'un droit à la portabilité de vos données et d'un droit à la limitation de leur traitement que vous pouvez exercer pendant le durée du traitement en écrivant au centre de votre région à l'adresse suivante : dico@capsante49.fr. Vous trouverez l'ensemble de ses coordonnées, celles de son représentant et celles de son délégué à la protection des données sur son site internet. Un recours peut être introduit auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

FISCOLL

ANNEXE 3 : Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU (7)



ANNEXE 4 : Enregistrement Clinical Trials de l'étude IMPACT GP (36)

Official Title:	IMPACT GP: <i>IMproving Patient Adherence to Cervical cancer screening: a randomized Trial based on reporting women who did not perform a PAP test over the last 3 years to GP.</i>
Study Type:	Interventional
Brief Summary:	<u>Context:</u> In France, cervical cancer (CC) screening was opportunistic until recently. The target population includes women aged 25 to 65 years. About 66% of women aged 25-40 years have performed a screening test over the last three years but this figure decreases to 55% in women over 40. The third "Cancer Plan" proposed by the French National Institute for Cancer recommends to achieve an 80% participation in eligible women. Improving women compliance to CC screening is a major challenge to decrease cancer incidence and mortality. To improve patient adherence, a CC screening organization will be launched in 2020 at a national scale in France. Women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation letter from the local public health association in charge of cancer screening organization. The invitation letter will remind women that they should consult a healthcare professional (a general practitioner (GP), a gynecologist or a midwife) to perform a screening test. Providing GPs with a list of their non-adherent patients could also improve women compliance to CC screening recommendations. <u>The study objective</u> is to assess whether sending both an invitation letter to non-adherent women and a list of their non-adherent patients to GPs ("invitation letter + GP reminder" group) could increase the proportion of women who perform a screening test, compared to only sending an invitation letter to non-adherent women ("invitation letter" group) or not sending any invitation ("usual care" group). <u>Design, Setting and Participants:</u> The investigators will conduct a 3-arm, cluster-randomized, controlled trial in the Loire-Atlantique region, in France. The study will include a total of 1,500 GPs and about 100,000 women. The randomization will be based on GP practices to avoid a contamination bias resulting from shared tracking mechanisms and communication between GPs within a given practice. Thus, several GPs working in the same practice will be assigned to the same study arm. Women on the patient list of a given GP will be

assigned to the arm of this GP.

Intervention:

After a cluster randomization according to the practice, the GPs and their female patients will be included in one of the following 3 arms:

- “Invitation letter + GP reminder” (Arm 1): 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test, *AND* GPs will receive the list of their 40-65 year-old patients who did not perform a PAP test over the last 3 years;
- “Invitation letter” (Arm 2): 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test. GPs will NOT receive any list of their non-adherent patients.
- “Usual care” (arm 3): 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will NOT receive any invitation to consult a health professional to perform a screening test. GPs will NOT receive any list of their non-adherent patients.

Main outcome

The primary endpoint will be the proportion of women aged 40-65 years who performed a screening test over the last 3 years, 6 months after the intervention.

Secondary outcomes

- Description of the test results:
 - Proportion of PAP smear tests and HPV tests performed
 - Proportion of abnormal tests (PAP smears, HPV tests, biopsies, cervical conizations)
 - Results after a “reflex test”
 - Description of the high-grade lesions identified: second- and third-grade cervical intra-epithelial neoplasia, including *in situ* carcinoma, and cancers.
- Description of the factors associated with the non-adherence to the screening:

Several factors are associated with the non-adherence to CC screening.

Our study will analyze the impact of our intervention, especially in the following populations: in patients over 50 years, and in patients with low income.

- Description of the healthcare pathways for women performing a CC screening test:
 - To describe to which professional women turn to for performing the screening test: GPs, midwives and gynecologists.
 - To describe the timeframe in which women performed the screening test after receiving the invitation (time between the receipt of the invitation and the date of the screening test).

Expected Results

We expect an increase in the proportion of women who perform a screening test in the intervention arm (arm 1), compared to arms 2 and 3. Previous studies have suggested that the proportion of women adherent to CC screening could be increased by 25% in arm 1 compared to arm 3, whereas the participation could be increased by 15% in arm 2 compared to arm 3.

Considering that the proportion of adherent women in arm 3 should be of about 55%, the *absolute* increase in participation could reach 11% in arm 1, and 6.6% in arm 2.

A higher adherence to CC screening could improve the detection of pathological lesions by 5% for pathological pap smears and by 10% for positive HPV tests.

	- Description of the healthcare pathways for women performing a CC screening test: ➤ To describe to which professional women turn to for performing the screening test: GPs, midwives and gynecologists. ➤ To describe the timeframe in which women performed the screening test after receiving the invitation (time between the receipt of the invitation and the date of the screening test). Expected Results We expect an increase in the proportion of women who perform a screening test in the intervention arm (arm 1), compared to arms 2 and 3. Previous studies have suggested that the proportion of women adherent to CC screening could be increased by 25% in arm 1 compared to arm 3, whereas the participation could be increased by 15% in arm 2 compared to arm 3. Considering that the proportion of adherent women in arm 3 should be of about 55%, the <i>absolute</i> increase in participation could reach 11% in arm 1, and 6.6% in arm 2. A higher adherence to CC screening could improve the detection of pathological lesions by 5% for pathological pap smears and by 10% for positive HPV tests.
Study Design:	Primary Purpose: Cervical Cancer Screening Study Phase: NA Intervention Model: Parallel Groups Number of Arms: Three Masking: None Masked Roles: NA Allocation: Randomized Study Endpoint Classification: Efficiency of the intervention Enrollment: About 1,500 GPs and 100,000 female patients (anticipated) [exact number not known yet]
Primary Outcome Measures:	* Title: The primary endpoint is the proportion of women aged 40-65 who performed a screening test (HPV test or PAP smear) over the last 3 years, 6 months after the intervention * Time Frame: 6 months after the intervention. * Description: * Safety Issue: None
Secondary Outcome Measures:	* Title: Description of the test results * Time Frame: 20 months after the intervention * Description: - To describe the proportion of PAP smears and HPV tests performed - To describe the proportion of abnormal tests (PAP

	smears, HPV tests, biopsies, cervical conizations) - To describe the results after a “reflex test” - To describe the high-grade lesions identified: second- and third-grade cervical intra-epithelial neoplasia, including <i>in situ</i> carcinoma, and cancers. * Safety Issue: None * Title: Description of the Factors Associated with a Lower Participation in Screening * Time Frame: 20 months after the intervention * Description: Several factors are associated with the non-adherence to CC screening. Our study will analyze the impact of our intervention, especially in the following populations: in patients over 50, and in patients with low income. * Safety Issue: None * Title: Description of the healthcare pathways for women performing a CC screening test * Time Frame: 20 months after the intervention * Description: - To describe to which professional women turn to for performing a screening test: GPs, midwives and gynecologists. - To describe the timeframe in which women performed the screening test after receiving the invitation (time between the receipt of the invitation and the date of the screening test). * Safety Issue: None
Keywords:	Cervical cancer screening General Practitioner Organized screening
Arm	- <u>Arm label:</u> “Invitation letter + GP reminder” (Arm 1) <u>Arm type:</u> Experimental <u>Arm description:</u> 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test, AND GPs will receive the list of their 40-65 year-old patients who did not perform a PAP test over the last 3 years - <u>Arm label:</u> “Invitation letter” (Arm 2) <u>Arm type:</u> Active comparator <u>Arm description:</u> 40-65 year-old women who did not

	perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test. GPs will NOT receive any list of their non-adherent patients. - <u>Arm label:</u> “Usual care” (arm 3) <u>Arm type:</u> No intervention <u>Arm description:</u> 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will NOT receive any invitation to consult a health professional to perform a screening test. GPs will NOT receive any list of their non-adherent patients.
Interventions:	Intervention Type: Screening test (“Behavioral” category) Intervention Name: “Invitation letter + GP reminder” (Arm 1) Intervention Description: 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test, <i>AND</i> GPs will receive the list of their 40-65 year-old patients who did not perform a PAP test over the last 3 years Other Names: Intervention Type: Screening test (“Behavioral” category) Intervention Name: “Invitation letter” (Arm 2) Intervention Description: 40-65 year-old women who did not perform a PAP test over the last 3 years will receive an invitation to consult a health professional to perform a screening test. GPs will NOT receive any list of their non-adherent patients
Eligibility Criteria:	Inclusion Criteria: - All GPs practicing in the Loire-Atlantique region (Western France) will be included. A population of 1,115 eligible physicians has been estimated. - Eligible patients will have to meet the following criteria: ➤ women aged 40 to 65 years, ➤ being on the patient list of the GPs participating in the study, ➤ living in the Loire-Atlantique region (Western France), ➤ being affiliated to the National Health Insurance. The list of patients will be extracted from the database of the association organizing the cancer screening in the study region. A targeted population of 117,000 patients has been estimated.

Exclusion Criteria:

- In July 2020, information on the study was sent to 1,500 GPs who could refuse to participate by contacting the research team.
- Female patients who underwent total hysterectomy and those who received a pathological result of a previous pap smear (asc-us or CIN) are not eligible to participate in the CC screening and therefore excluded from the study.
- Women not registered with a GP located in Loire-Atlantique will not be included.

**Vu, le Président du Jury,
Professeur Cédric RAT**

**Vu, la Directrice de Thèse,
Docteur Anne-Sophie BANASZUK**

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : Participation au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : Mise en place d'une étude randomisée évaluant l'impact d'un courrier adressé au médecin généraliste, comportant la liste de ses patientes n'ayant pas réalisé de frottis depuis plus de 3 ans.

RESUME

INTRODUCTION

En France, l'année 2020 est celle de la mise en place du dépistage organisé à l'échelle nationale, afin d'augmenter le taux de participation et atteindre l'objectif de 70 % préconisé dans la stratégie Décennale de lutte contre le cancer 2021-2030. Une perspective est d'améliorer la participation chez les femmes de plus de 40 ans : la participation chute de 10 points, passant d'environ 66% avant 40 ans à environ 55 % après 40 ans, en Loire Atlantique. La mise à disposition auprès des médecins généralistes d'un listing de leurs patientes non à jour du dépistage pourrait permettre d'augmenter la participation.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'augmentation de participation au dépistage organisé induite par l'envoi au médecin généraliste d'un courrier postal comportant la liste de ses patientes de 40 à 65 ans n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective randomisée contrôlée, en ouvert, en 3 bras parallèles, réalisée en 2021, menée auprès de l'exhaustivité des médecins généralistes du département de la Loire-Atlantique, et de leurs patientes âgées de 40 à 65 ans éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus. Au terme d'une randomisation par cabinet médical, les médecins participants et les femmes de leur patientèle seront affectés à l'un des 3 bras suivants :

- Bras 1 : « Liste médecin + Courrier Patientes »
- Bras 2 : « Courrier Patientes seul »
- Bras 3 : « Dépistage individuel »

RESULTATS

Etude en cours, les résultats feront l'objet d'une publication ultérieure.

CONCLUSION

Cette étude randomisée de grande envergure pourra nous apporter un éclairage complémentaire sur la mise en place du dépistage organisé et sur la plus-value d'un listing envoyé au médecin traitant. Selon les résultats obtenus, il pourra être envisagé une généralisation à plus grande échelle de ce dispositif, qui est simple et peu coûteux.

MOTS-CLES

Dépistage organisé - Frottis Cervico Utérin - Test HPV - Cancer du Col de l'Utérus - Médecin Généraliste