

## Vers la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus // Towards the generalization of cervical cancer organized screening in France

### Coordination scientifique // Scientific coordination

Françoise Hamers & Nathalie Beltzer, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Sandrine Danet, Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie, Paris, France

## > SOMMAIRE // Contents

### ÉDITORIAL // Editorial

Dépistage du cancer du col de l'utérus :  
des évaluations pour mieux l'organiser  
// Cervical cancer screening: evaluations  
to improve its organization .....p. 24

François Bourdillon & Norbert Ifrac

### ARTICLE // Article

Résultats finaux de l'évaluation  
du dépistage du cancer du col de l'utérus  
organisé dans 13 départements en France,  
2010-2014  
// Final results of the evaluation of organized  
screening for cervical cancer in 13 departments  
in France, 2010-2014 .....p. 26

Nathalie Beltzer et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

### ARTICLE // Article

Dépistage du cancer du col de l'utérus  
et actes associés chez les femmes de moins  
de 25 ans entre 2007 et 2013 en France :  
une étude sur les bases de données  
médico-administratives françaises  
// Cervical cancer screening and associated  
procedures in women under 25 years of age  
between 2007 and 2013 in France: a study  
on French medical and administrative databases .....p. 32

Géric Maura et coll.

Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs  
salariés (CnamTS), Paris, France

### ARTICLE // Article

Caractérisation des femmes ne réalisant pas  
de dépistage du cancer du col de l'utérus  
par frottis cervico-utérin en France  
// Characteristics of French women who fail  
to undergo regular Pap smears for cervical  
cancer screening .....p. 39

Stéphanie Barré et coll.

Institut national du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, France

### ARTICLE // Article

Évaluation médico-économique  
du dépistage du cancer du col de l'utérus  
en France  
// Cost-effectiveness evaluation of cervical  
cancer screening in France .....p. 48

Stéphanie Barré et coll.

Institut national du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, France

### ARTICLE // Article

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  
// Vaginal self-sampling is an effective method  
to increase participation in cervical-cancer  
screening: a randomized trial in Indre-et-Loire  
(France) .....p. 59

Ken Haguenoer et coll.

Centre de coordination des dépistages des cancers,  
CHRU de Tours, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

**Directeur de la publication** : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France  
**Rédactrice en chef** : Judith Benrekassa, Santé publique France, [redaction@santepubliquefrance.fr](mailto:redaction@santepubliquefrance.fr)  
**Rédactrice en chef adjointe** : Jocelyne Rajnchapel-Messaï  
**Secrétaire de rédaction** : Farida Mihoub  
**Comité de rédaction** : Juliette Bloch, Anses; Cécile Brouard, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Mounia El Yamani, Santé publique France; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Philippe Tuppin, CnamTS; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.  
**Santé publique France** - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>  
**Préresse** : Jouve  
**ISSN** : 1953-8030

## DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : DES ÉVALUATIONS POUR MIEUX L'ORGANISER // CERVICAL CANCER SCREENING: EVALUATIONS TO IMPROVE ITS ORGANIZATION

François Bourdillon<sup>1</sup> & Norbert Ifrah<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Directeur général de Santé publique France, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup> Président de l'Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

Chaque année en France, le cancer du col de l'utérus (CCU) touche environ 3 000 femmes. On estime le nombre de décès dus à ce cancer à près de 1 100 par an. Il reste donc meurtrier, et pourtant il est « évitable » : la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) et le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) en constituent deux interventions de prévention complémentaires. Le dépistage permet, d'une part, d'identifier et de traiter des lésions précancéreuses avant qu'elles n'évoluent vers un cancer et, d'autre part, de détecter des cancers à un stade précoce dont le pronostic est bien meilleur qu'à un stade avancé. Il est ainsi recommandé de pratiquer un FCU tous les trois ans chez toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans : 17 millions de femmes sont concernées.

Or, il faut constater que 40% des femmes, en moyenne, n'ont pas réalisé de FCU dans les trois ans, et cette proportion est d'autant plus élevée qu'elles sont éloignées du système de santé et de faible catégorie socioprofessionnelle. C'est pourquoi le plan cancer 2014-2019<sup>(1)</sup> a recommandé la mise en place d'un programme national de dépistage organisé. En vue de sa généralisation, une expérimentation a été menée pendant trois ans dans 13 départements, dont l'évaluation est présentée dans ce BEH (N. Beltzer et coll.) ; les résultats en sont très encourageants. Ainsi,

- le taux de couverture global du dépistage a été amélioré de 12 points, pour atteindre 62% de la population-cible. Toutefois, il faut noter une très grande variabilité selon les départements, allant de 41,6% à 72,5%. Les jeunes femmes (moins de 35 ans) se font davantage dépister que les plus âgées (60-65 ans). Le dépistage organisé vient compléter le dépistage spontané et il permet ainsi de toucher les femmes qui échappent au dépistage ;
- les pratiques actuelles de prélèvement sont conformes aux standards européens attendus : moins de 2% de frottis ont été jugés non satisfaisants ;
- enfin, il a permis de dépister de nombreuses lésions : des atypies cellulaires ACS-US (2,3 pour 100 femmes dépistées), des lésions malpighiennes de bas grade LSIL (1,2 pour

100 femmes dépistées), mais aussi des lésions plus sévères : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade HSIL et lésions intraépithéliales de haut grade ASC-H chez respectivement 1,5 et 2,8 pour 1 000 femmes dépistées.

Ces résultats sont de bon augure et permettent d'envisager de généraliser le programme en 2018.

L'évaluation médico-économique réalisée à partir d'une modélisation (S. Barré et coll.) confirme l'intérêt du dépistage organisé par invitation-relance des femmes non spontanément participantes. Cette stratégie permet de réduire l'incidence du CCU de 13 à 26% selon les scénarios, et se traduit par des gains d'espérance de vie. Cette étude souligne également l'intérêt de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire. Proposé en auto-prélèvement vaginal pour recherche de HPV chez des femmes qui ne se font pas dépister, il montre son efficacité, comme le soulignent K. Haguenoer et coll. dans un essai contrôlé randomisé réalisé en Indre-et-Loire. Dans cet essai, les femmes n'ayant pas répondu à une invitation à réaliser un FCU reçoivent à domicile un kit d'auto-prélèvement. Et, alors que les simples courriers de relance n'ont pas d'efficacité, l'envoi de ce kit permet de doubler la participation au dépistage (22,5% versus 11,7%).

Les travaux réalisés à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (S. Barré et coll.) ont permis de caractériser les populations qui, aujourd'hui, ne se font pas dépister pour le CCU. Les variables associées à une faible participation au dépistage sont l'âge (plus on est âgée moins on se fait dépister), le fait de vivre dans une zone identifiée comme défavorisée, d'être en ALD (Affection de longue durée) ou bénéficiaire de la CMUc (Couverture maladie universelle complémentaire), et de résider dans une région de faible densité médicale. Les résultats de cette étude doivent amener à développer des stratégies adaptées pour atteindre ces femmes ; c'est l'un des enjeux qui fait la spécificité de ce dépistage organisé.

Enfin, il faut souligner les travaux d'évaluation des pratiques professionnelles menés sur les données des bases médico-administratives françaises (G. Maura et coll.). Ils montrent qu'en 2013, 35,5% des femmes de moins de 25 ans avaient eu un dépistage par FCU au cours des trois années précédentes. Or ce dépistage n'est recommandé qu'à partir de 25 ans car,

<sup>(1)</sup> <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

avant cet âge, il est considéré qu'il n'a pas d'impact sur l'incidence du CCU et génère plus d'effets négatifs que de bénéfiques. De plus, les auteurs observent qu'en cas de frottis anormal, un test HPV est pratiqué à la recherche d'une infection à papillomavirus, ce qui n'est pas non plus recommandé car les lésions HPV sont généralement transitoires à ces âges. Or, cette positivité conduit à proposer l'exérèse par conisation, geste qui n'a rien d'anodin puisqu'il peut être responsable d'accouchements prématurés ou de fausses-couches. Sur la période de l'étude 2007-2013, les recours aux tests HPV après frottis ont augmenté de 105% et la proportion de colposcopies de 85%. Dans ce contexte, le rappel des recommandations de pratiques professionnelles paraît important.

Le cahier des charges national du programme de dépistage organisé du CCU sera publié fin 2017 pour une généralisation effective l'année suivante. Le déploiement se fera de manière progressive : la phase de lancement, avec la désignation de structures régionales de préfiguration, a eu lieu en 2016, une étape de transition marquera la montée en charge progressive en 2017 et la généralisation du programme est prévue en 2018<sup>(2)</sup>.

---

<sup>(2)</sup> Instruction N° DGS/SP5/2016/166 du 25 mai 2016 relative aux modalités de désignation de structures régionales de préfiguration de la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

En conclusion, l'organisation d'un dépistage du CCU au niveau national est conforme aux recommandations du Haut Conseil de la santé publique émises en 2007<sup>(3)</sup>. Ces mêmes recommandations ajoutaient à cette mesure la vaccination des jeunes filles contre le HPV. En 2015, seule 1 jeune fille sur 7 avait complété la série vaccinale à l'âge de 16 ans. Il importe donc de relancer cette vaccination, en veillant à sa complémentarité avec le dépistage. En effet, des études ont montré que les jeunes filles non vaccinées avaient un profil socioéconomique similaire à celui des femmes qui échappent au dépistage. La proposition de la vaccination HPV en milieu scolaire permettrait non seulement d'améliorer la couverture vaccinale, mais surtout de faire en sorte que les jeunes filles qui demain ne se feront pas dépister puissent bénéficier plus largement de la protection vaccinale. Assurer à chaque jeune fille, à chaque femme, l'accès à au moins une des deux interventions permettant de les protéger du cancer du col de l'utérus paraît aujourd'hui une exigence de santé publique propre à réduire les inégalités d'origine sociale ou territoriale. ■

#### Citer cet article

Bourdillon F, Ifrah N. Éditorial. Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'organiser. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(2-3):24-5. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_0.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_0.html)

<sup>(3)</sup> <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=19>

## RÉSULTATS FINAUX DE L'ÉVALUATION DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ORGANISÉ DANS 13 DÉPARTEMENTS EN FRANCE, 2010-2014

// FINAL RESULTS OF THE EVALUATION OF ORGANIZED SCREENING FOR CERVICAL CANCER IN 13 DEPARTMENTS IN FRANCE, 2010-2014

Nathalie Beltzer<sup>1</sup>, Françoise F. Hamers<sup>1</sup> (francoise.hamers@santepubliquefrance.fr), Nicolas Dupont<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup> AICAC, Service de santé au travail, France

Soumis le 12.09.2016 // Date of submission: 09.12.2016

### Résumé // Abstract

Entre 2010 et 2012, 13 départements français ont mis en place une expérimentation de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (CCU) reposant sur un protocole commun : invitation et relance des femmes de 25 à 65 ans non testées dans les trois dernières années, et recueil par les structures de gestion de tous les tests réalisés par les femmes, que le dépistage ait été réalisé spontanément ou suite à une invitation. Dans le contexte d'une future généralisation du dépistage organisé du CCU, cet article propose d'estimer l'impact de cette organisation de dépistage sur la couverture, la qualité des échantillons et la prévalence des frottis anormaux.

L'expérimentation a porté sur près de 2,4 millions de femmes de 25 à 65 ans, soit 13,4% de la population-cible totale en France (Insee), dont 1 319 660 femmes invitées à réaliser un frottis. La couverture globale du dépistage était de 62%, avec d'importantes disparités territoriales et une diminution après 50 ans. Les invitations ont permis de dépister près de 231 000 femmes et les relances 48 000 femmes supplémentaires soit, rapporté à la population-cible totale, une augmentation de la participation au dépistage de 12 points de pourcentage.

La qualité du prélèvement était bonne, la proportion de frottis non satisfaisants ne dépassant pas le seuil de 2%. Mais la proportion de femmes qui ne refaisaient pas alors un frottis était importante : 30 à 80% à six mois, selon les départements. Parmi les frottis interprétables, 4,2% étaient positifs, la majorité présentant des anomalies de type ASC-US (2,3%) ou de bas grade (1,2%). Au total, 5 125 lésions malpighiennes précancéreuses de haut grade, 55 carcinomes glandulaires *in situ* (AIS) et 323 cancers invasifs ont été dépistés, soit des taux de détection respectifs de 620,5, de 6,7 et de 39,1 pour 100 000 femmes dépistées.

Cette évaluation montre qu'une généralisation du dépistage organisé permettrait d'accroître le nombre de femmes dépistées.

*In view of setting up a nationwide population-based organized screening program, 13 French departments have implemented an organized cervical cancer screening experiment between 2010-2012 using a common protocol. Screening management centres sent invitations and reminders to women aged 25-65 who have not had a smear test in the past 3 years, and collected all test and follow-up results irrespective of whether screening was performed spontaneously or following an invitation. In the context of a nationwide rollout of organized cervical cancer screening, this article aims at estimating the impact of organized screening on the coverage, the quality of samples and the prevalence of abnormal tests.*

*Among the 2.4 million women aged 25-65 years (13.4% of the total target population in France), 1,319,660 were invited for screening. The overall screening coverage was 62%, with marked geographic disparities, and a decrease in women older than 50 years. Invitations permitted to screen nearly 231,000 women, and reminders an additional 48,000 women which, based on the total target population, corresponds to an increase of coverage of 12 percentage points attributable to organized screening.*

*The quality of the samples was good as the proportion of unsatisfactory smears was below the 2% threshold. However, the proportion of women with unsatisfactory samples not repeating the smear was important and variable across departments (30-80% at 6 months). Of the smears with interpretable results, 4.2% were positive, of which most were ASC-US (2.3%) or low grade (1.2%) abnormalities. A total of 5,125 high-grade precancerous squamous lesions, 55 adenocarcinomas *in situ* and 323 invasive cervical cancers were detected, corresponding to rates per 100,000 women screened of 620.5, 6.7 and 39.1 respectively.*

*This evaluation indicates that a nationwide rollout of such organized cervical cancer screening should increase the number of women screened.*

**Mots-clés :** Cancer du col de l'utérus, Dépistage organisé, Évaluation

// **Keywords:** Uterine cervical cancer, Population-based screening, Evaluation

## Introduction

Le cancer invasif du col de l'utérus (CCU) était, en 2012, le 11<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez la femme en France métropolitaine, avec environ 3 000 nouveaux cas estimés chaque année, et le 12<sup>e</sup> le plus meurtrier avec 1 100 décès estimés<sup>1</sup>. L'incidence et la mortalité diminuent depuis plus de 30 ans en France, comme dans la plupart des autres pays européens<sup>2</sup>, notamment grâce aux pratiques de dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) largement répandues, permettant de diagnostiquer et de traiter des lésions précancéreuses ou des cancers à un stade précoce. Le CCU est un cancer « évitable », pour lequel existent deux interventions de prévention complémentaires : la vaccination contre certains papillomavirus humains (HPV), responsables du CCU, et le dépistage. Le FCU est ainsi recommandé en France pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, tous les trois ans, après deux FCU négatifs réalisés à un an d'intervalle<sup>3</sup>. En France, le dépistage du cancer du CCU est essentiellement « individuel », c'est-à-dire réalisé à l'initiative du médecin ou de la femme.

La population-cible du dépistage est d'environ 17 millions de femmes de 25 à 65 ans. Il existe cependant des barrières importantes au dépistage, puisqu'on estime que plus de 40% des femmes n'ont pas réalisé de FCU dans les trois ans<sup>4</sup>. L'organisation d'un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus est ainsi une priorité du Plan cancer 2014-2019 dans son action 1.1 : atteindre un taux de couverture dans la population-cible de 80%, notamment en facilitant l'accès au dépistage des populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé.

Depuis 1990, cinq départements ont testé différentes organisations de ce dépistage. En vue de sa généralisation sur l'ensemble du territoire, trois anciennes structures de gestion du dépistage et six nouvelles ont été sélectionnées, suite à un appel à candidatures<sup>5</sup>, pour expérimenter pendant trois ans (2010-2012) une même organisation : Isère, Martinique, Alsace (2 départements), Auvergne (4 départements), Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion et Val-de-Marne. Cette expérimentation, pilotée par la Direction générale de la santé et cofinancée par l'Institut national du cancer, a été évaluée par Santé publique France.

L'article propose ici, dans le contexte d'une future généralisation du dépistage, d'estimer l'impact de cette organisation du dépistage sur la couverture, la qualité des échantillons et la prévalence des frottis anormaux. Il complète et réactualise certains résultats déjà présentés<sup>6</sup>, en tenant compte des dépistages réalisés après 2012 chez les femmes invitées pendant la période 2010-2012 et en produisant des indicateurs de qualité du suivi du dépistage.

## Matériel et méthodes

Parallèlement au dépistage individuel déjà existant, les structures de gestion des départements

participant à l'expérimentation assuraient l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus selon des modalités décrites précédemment<sup>6</sup>. Sur la base du modèle alsacien, ces structures de gestion :

- 1/ invitaient au dépistage sur la période 2010-2012, avec une relance éventuelle à 9-12 mois, toutes les femmes âgées de 25-65 ans n'ayant pas réalisé de frottis dans les trois dernières années et n'ayant pas subi d'hystérectomie totale ;
- 2/ récupéraient les résultats des frottis et des examens de suivi pour toutes les femmes habitant sur leur territoire de compétence et pour tous les tests réalisés aussi bien suite à une invitation que spontanément.

À partir des bases de données de l'Assurance maladie et des anatomo-cytopathologistes (ACP), chaque structure de gestion a constitué un fichier de données, nettoyé des doublons, regroupant des informations sur la population-cible de son territoire : exclusions du dépistage, ensemble des actes de dépistage et résultats cytologiques et histologiques. Ces données ont ensuite été transmises, sous forme agrégée, à Santé publique France pour évaluation. Le protocole ne prévoyait pas de relecture systématique des frottis anormaux.

Les détails concernant les populations invitées et le calendrier d'invitation et relance par département figurent dans le rapport de N. Duport et coll.<sup>7</sup>.

Les indicateurs retenus pour l'évaluation sont :

- les indicateurs d'activité de dépistage :
  - le taux de couverture sur trois ans : proportion de femmes ayant effectué un dépistage suite à une invitation ou spontanément, parmi la population-cible, corrigée des exclusions pour hystérectomie totale ;
  - le taux de participation : proportion des femmes ayant réalisé un dépistage 12 mois après une invitation ou une relance parmi l'ensemble des femmes invitées ;
- les indicateurs de qualité des tests et du suivi :
  - l'indicateur d'exhaustivité de la cytologie : rapport du nombre de frottis observés sur le nombre de frottis attendus (calculé à partir du taux brut de couverture de dépistage de la période 2010-2012) ;
  - la proportion de frottis non satisfaisants, c'est-à-dire qui doivent être refaits ;
  - la proportion de frottis jugés anormaux (parmi les satisfaisants) ;
  - les proportions de frottis non satisfaisants et de frottis anormaux ne sont présentées que pour les structures de gestion ayant une exhaustivité de la cytologie supérieure à 65% ;
- les lésions histologiques et les cancers détectés. L'Auvergne n'a pas pu fournir de données en raison d'un problème informatique.

## Résultats

### Population-cible et invitations

Les neuf structures de gestion couvraient près de 2,4 millions de femmes de 25 à 65 ans, soit 13,4% de la population-cible totale en France (Insee). Parmi elles, 34 000 femmes (soit moins de 2%) ont été exclues pour des raisons médicales et, au total, 1 319 660 femmes, qui n'avaient pas réalisé de frottis dans les trois dernières années, ont été invitées par courrier à réaliser un test de dépistage et 455 572 ont été relancées dans les 9 à 12 mois.

### Activité de dépistage

Sur l'ensemble des neuf structures de gestion, 62,3% des femmes ont réalisé un frottis entre 2010 et 2012, 51,4% de façon individuelle et 10,8% suite à une invitation (figure). Ce taux de couverture variait selon les départements : de 41,6% en Martinique à 72,5% en Alsace. La part du dépistage individuel était très hétérogène selon les départements, allant de 26,7% dans le Cher à 69,0% en Alsace. Globalement, la couverture

diminuait avec l'âge, passant de 70-71% chez les femmes de moins de 34 ans à 47,5% chez celles de 60-65 ans (tableau 1).

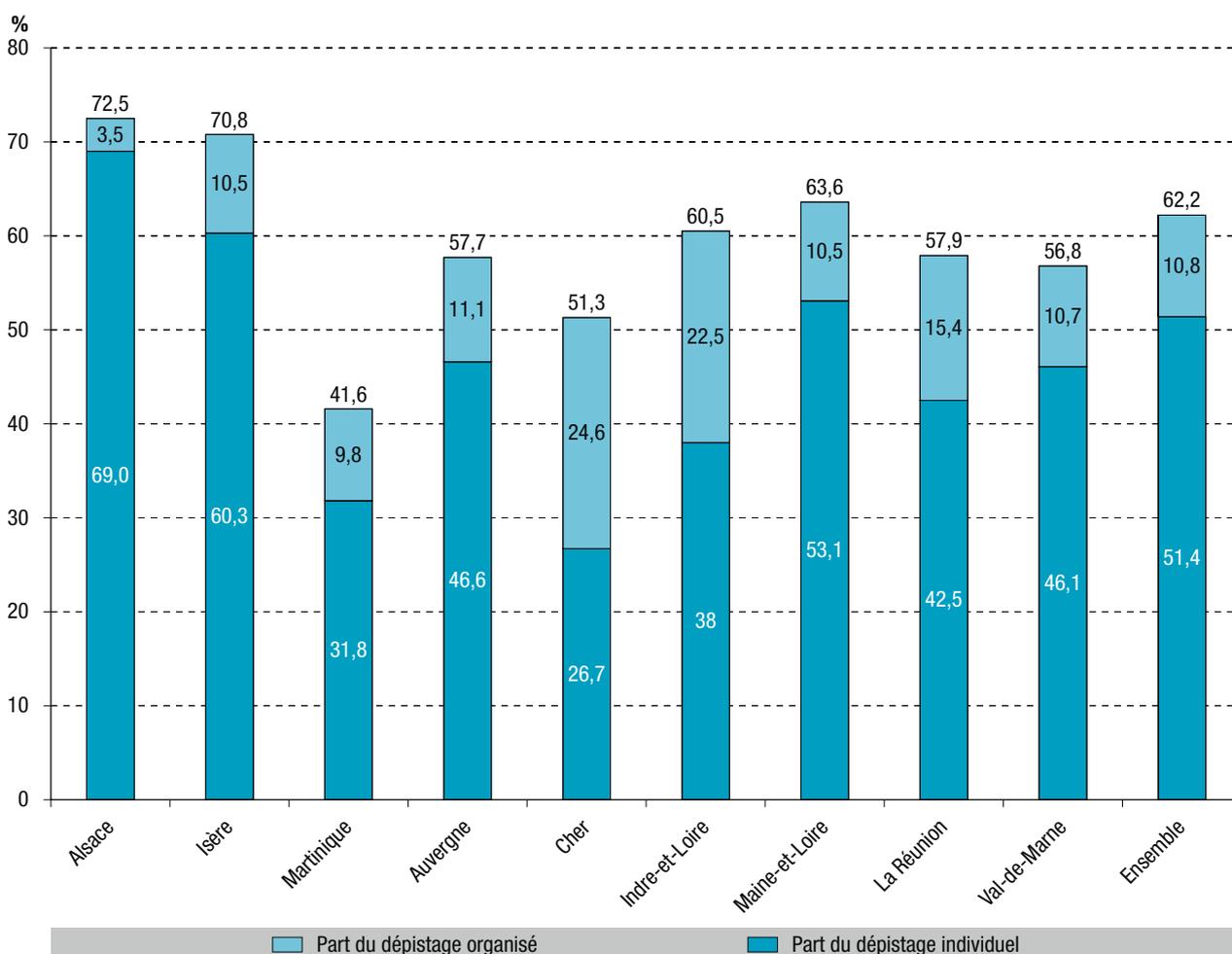
Au total, en tenant compte des dépistages réalisés après 2012, parmi les femmes invitées, 230 955 (17,5%) ont réalisé un FCU dans les 12 mois suivant l'invitation et, parmi les femmes relancées, 47 812 (12,1%) dans les 12 mois suivant la relance. En rapportant l'ensemble de ces 278 767 femmes à la population-cible totale, l'augmentation de la participation au dépistage serait de 12 points de pourcentage.

### Qualité des tests de dépistage et du suivi

Les résultats des tests de dépistage permettent d'assurer le suivi et la prise en charge des femmes présentant un frottis anormal. La qualité des tests réalisés est évaluée à partir de la proportion de frottis non satisfaisants ainsi que des différentes anomalies cytologiques et lésions histologiques. Il est important que les résultats de cytologie soient disponibles pour l'ensemble des femmes ayant réalisé un frottis. Or, l'exhaustivité de ces données n'était pas

Figure

**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**



**Lecture :** En Alsace, 72,5% des femmes ciblées par le programme ont réalisé un test de dépistage entre 2010 et 2012, 69% spontanément (dépistage individuel) et 3,5% suite à une invitation par une structure de gestion (dépistage organisé).

satisfaisante pour l'analyse dans plusieurs structures de gestion. Pour la cytologie, elle variait de 18,6% dans le Cher à 94,9% en Alsace (tableau 2). Ces indicateurs sont présentés globalement sur l'ensemble des structures de gestion participant à l'expérimentation et sont détaillés uniquement pour les structures de gestion ayant une exhaustivité acceptable de la cytologie (i.e. > 65%) : Alsace, Isère, Indre-et-Loire et Maine-et-Loire.

Pour les quatre structures de gestion (cinq départements) ayant une exhaustivité de la cytologie supérieure à 65%, le pourcentage de frottis non satisfaisants ne dépassait pas le seuil de 2% défini au niveau national<sup>5</sup>. Il variait de 0,3% en Indre-et-Loire à 1,7% dans le Maine-et-Loire (tableau 2). Lorsque le FCU était ininterprétable, une proportion élevée de femmes ne l'a pas refait à six mois : de 30,7% (en Alsace) à 82,0% (en Isère).

Parmi l'ensemble des frottis satisfaisants, 4,2% ont été jugés anormaux (tableau 3). Cette proportion variait de 3,3% en Indre-et-Loire à 5,1% en Isère. Elle était la plus élevée chez les jeunes femmes âgées de 25 à 34 ans, puis diminuait progressivement avec l'âge.

Les anomalies cytologiques les plus fréquentes étaient les atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée (ACS-US) (2,3 pour 100 femmes dépistées), puis les lésions malpighiennes de bas grade (LSIL) (1,2 pour 100 femmes dépistées). Leur répartition était différente selon les départements. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les plus jeunes, pour diminuer ensuite rapidement et devenir une anomalie cytologique nettement moins fréquente à partir de 55 ans. La fréquence des anomalies des cellules malpighiennes plus sévères – lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) et atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas

Tableau 1

**Taux de couverture de dépistage par frottis cervico-utérin (individuel ou après invitation) par département, par classe d'âge et standardisés (France 2010), 2010-2012 (exclusions prises en compte)**

Structure de gestion	Taux de couverture (%)								Taux standardisés (%)
	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	60-65 ans	
Alsace	94,6	84,2	78,8	75,9	73,2	66,3	60,2	50,1	<b>72,5</b>
Isère	77,7	79,9	78,0	76,1	72,5	70,0	61,8	51,9	<b>70,8</b>
Martinique	48,3	47,3	45,9	45,8	43,9	42,3	37,1	23,6	<b>41,6</b>
Auvergne	59,6	66,8	63,9	63,5	60,4	54,7	47,4	45,0	<b>57,6</b>
Cher	53,4	54,0	52,8	55,7	52,5	50,5	45,7	46,1	<b>51,3</b>
Indre-et-Loire	64,1	69,4	64,6	65,3	62,2	57,8	51,7	50,3	<b>60,5</b>
Maine-et-Loire	66,6	70,1	67,4	67,2	54,5	62,6	57,7	53,4	<b>63,6</b>
La Réunion	63,1	66,0	65,3	61,1	60,1	55,2	50,7	43,3	<b>57,9</b>
Val-de-Marne*	58,3	64,6	62,1	61,2	58,5	53,6	49,2	48,0	<b>56,8</b>
Ensemble	<b>70,2</b>	<b>71,1</b>	<b>67,9</b>	<b>66,4</b>	<b>63,7</b>	<b>59,2</b>	<b>53,3</b>	<b>47,5</b>	<b>62,3</b>

\* Le calcul pour le Val-de-Marne correspond à un taux de couverture à deux ans et un mois et demi et non à trois ans.

Tableau 2

**Exhaustivité de la cytologie, pourcentages de frottis non satisfaisants et de frottis non refaits à 6 mois (2010-2012)**

Structure de gestion	Estimation d'exhaustivité de la cytologie	% (N <sup>1</sup> ) de frottis non satisfaisants	% (N) de frottis non refaits à 6 mois
Alsace	94,9	0,4 (1 573)	30,7 (483)
Isère	72,9	1,0 (1 659)	82,0 (1 361)
Martinique <sup>2</sup>	43,8	-	-
Auvergne	43,3	-	-
Cher	18,6	-	-
Indre-et-Loire	80,9	0,3 (243)	46,1 (112)
Maine-et-Loire	65,2	1,7 (1 418)	58,1 (824)
La Réunion	30,0	-	-
Val-de-Marne	29,8	-	-

<sup>1</sup> Parmi les frottis pour lesquels le caractère satisfaisant ou non est connu. Si une femme a réalisé plusieurs frottis au cours de la période, seul le premier a été retenu.

<sup>2</sup> Concerne l'ensemble des frottis et non pas uniquement le premier.

Les % et N de frottis non satisfaisants et de frottis non refaits à 6 mois ne sont présentés que pour les structures de gestion dont l'exhaustivité de la cytologie est supérieure à 65%.

## Pourcentage de frottis anormaux

Structure de gestion (nombre de femmes dépistées avec frottis satisfaisant)	% (n) de frottis anormaux	Frottis ACS-US pour 100 femmes dépistées (n)	Frottis LSIL pour 100 femmes dépistées (n)	Frottis ACS-H pour 1 000 femmes dépistées (n)	Frottis AGC pour 1 000 femmes dépistées (n)	Frottis HSIL pour 1 000 femmes dépistées (n)	Frottis évocateur de cancer <sup>1</sup> pour 1 000 femmes dépistées (n)
<b>Alsace (353 117)</b>	4,1 (14 539)	2,3 (8 272)	1,2 (4 068)	1,4 (504)	2,1 (726)	2,6 (917)	1,5 (52)
<b>Isère (167 119)</b>	5,1 (8 578)	2,7 (4 451)	1,7 (2 773)	2,5 (423)	0,5 (87)	2,0 (334)	2,1 (35)
<b>Indre-et-Loire (77 141)</b>	3,3 (2 524)	1,6 (1 230)	1,0 (733)	1,8 (137)	1,6 (121)	4,1 (313)	0,6 (5)
<b>Maine-et-Loire (84 581)</b>	3,4 (2 845)	2,0 (1 711)	0,7 (621)	2,0 (170)	1,2 (104)	2,6 (223)	1,2 (10)
<b>Ensemble<sup>2</sup> (914 920)</b>	4,2 (38 603)	2,3 (21 256)	1,2 (10 786)	1,8 (1 639)	1,5 (1 391)	2,8 (2 562)	1,6 (148)

ACS-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ; ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade ; AGC : atypies des cellules glandulaires ; HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

<sup>1</sup> Regroupe : frottis évocateurs de carcinome épidermoïde invasif, adénocarcinome *in situ* (AIS), adénocarcinome invasif et cancers sans précision.

<sup>2</sup> Sur l'ensemble des neuf structures de gestion ayant participé à l'expérimentation.

d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) – était respectivement de 2,8 et de 1,8 pour 1 000 femmes dépistées. Enfin, 148 femmes présentaient un frottis évocateur de cancer.

Malgré des résultats histologiques incomplets (issus d'une biopsie ou d'une exérèse après un frottis anormal), 5 125 lésions malpighiennes précancéreuses de haut grade, 55 carcinomes glandulaires *in situ* (AIS) et 323 cancers invasifs ont été rapportés par les structures de gestion, soit des taux de détection respectifs de 620,5, de 6,7 et de 39,1 pour 100 000 femmes dépistées sur l'ensemble des structures de gestion (sauf l'Auvergne).

## Discussion-conclusion

Cet article présente les résultats à fin 2014 de l'évaluation de l'expérimentation, mise en place entre 2010 et 2012, du dépistage organisé du CCU dans 13 départements partageant un cahier des charges commun. L'objectif de cette organisation du dépistage était d'accroître le taux de couverture des femmes.

Le gain du dépistage organisé, estimé à 12 points de pourcentage, est substantiel. Par ailleurs, ce gain est vraisemblablement sous-estimé car certaines structures de gestion ont arrêté les invitations/relances au 31 décembre 2012 et que les femmes relancées en Alsace n'ont pu être prises en compte.

Les indicateurs soulignent également de nombreuses disparités territoriales. La part du dépistage individuel variait de 26,7% dans le Cher, département très rural ayant une grande pénurie de médecins et sans dépistage organisé préalable, à 69,0% en Alsace où existe un dépistage organisé depuis 20 ans. Le dépistage organisé vient compléter une couverture de dépistage individuel parfois faible, ce qui est un argument majeur pour sa généralisation au niveau national. Les départements ayant déjà un dépistage

organisé se caractérisent par une part élevée de dépistage individuel. Il semble donc y avoir eu un effet d'« entraînement » des invitations puisqu'en Alsace, la couverture de dépistage est la plus élevée avec la part attribuable au dépistage organisé la plus faible (3,5%). Enfin, il faut noter une certaine hétérogénéité dans la mise en place du dépistage organisé et, en particulier, dans les schémas d'invitations et de relances des femmes.

Les indicateurs de qualité et de suivi sélectionnés pour l'évaluation reposent sur des résultats de cytologie et d'histologie transmis par les ACP. Or, un réseau d'ACP est long à constituer et la durée limitée de l'expérimentation n'a pas permis à toutes les structures de gestion d'obtenir des données suffisamment exhaustives pour être intégrées à l'analyse. Parmi les quatre structures de gestion (cinq départements) présentant une exhaustivité de la cytologie satisfaisante, les indicateurs ont permis de montrer que la qualité du prélèvement était satisfaisante avec moins de 2% de frottis non satisfaisants. Dans le cadre de la généralisation, la formation continue des préleveurs devrait permettre de réduire encore ce pourcentage de frottis non satisfaisants.

Sur l'ensemble des structures de gestion, 4,2% des frottis ont été jugés anormaux, pourcentage satisfaisant au regard de critères définis par le groupe technique national, une proportion de frottis anormaux trop élevée pouvant signifier une part importante de faux positifs ou un contexte épidémiologique particulier.

Enfin, les indicateurs basés sur des résultats histologiques incomplets confirment le poids important des lésions précancéreuses par rapport aux cancers : 5 180 lésions précancéreuses et 323 cancers invasifs ont été dépistés.

Cette évaluation souligne donc le gain potentiel d'une généralisation du dépistage, assurée pour l'expérimentation par des structures de gestion locales déjà

existantes (dépistages du cancer du sein et ou du cancer colorectal). Elle indique également la nécessité que les structures de gestion et tous les acteurs professionnels, en particulier les ACP, y participent activement afin de s'assurer de l'exhaustivité des résultats des tests et du suivi des femmes ayant un résultat de dépistage positif.

Les résultats de cette évaluation ont contribué à la mise en œuvre d'un dispositif de préfiguration dans chaque région en 2016 pour une généralisation de ce programme prévue en 2018. L'évaluation de ce programme de dépistage, qui sera réalisée par Santé publique France, devra être en mesure de produire des indicateurs plus nombreux, permettant notamment de s'assurer d'une égalité d'accès des femmes à ce dépistage ou encore d'estimer l'impact de la vaccination HPV. ■

### Remerciements

Nous tenons à remercier l'ensemble des structures de gestion qui ont participé à l'expérimentation.

### Références

[1] 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. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)

[2] von Karsa L, Dean PB, Arrosi S, Sankaranarayanan R. Screening principles. In: Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on

Cancer; 2014. p. 322-9. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

[3] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Saint-Denis: Anaes; 2002. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002)

[4] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Paris: Drees; 2015. 502 p. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/154000124/>

[5] Direction générale de la santé. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Paris: DGS; 2006. 39 p. <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cctcp.pdf>

[6] Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):228-34. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12050](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12050)

[7] Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Saint-Maurice: Santé publique France, 2016. 46 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=13016](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13016)

### Citer cet article

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 Epidémiol Hebd. 2017;(2-3):26-31. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_1.html)

## DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ET ACTES ASSOCIÉS CHEZ LES FEMMES DE MOINS DE 25 ANS ENTRE 2007 ET 2013 EN FRANCE : UNE ÉTUDE SUR LES BASES DE DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES FRANÇAISES

// CERVICAL CANCER SCREENING AND ASSOCIATED PROCEDURES IN WOMEN UNDER 25 YEARS OF AGE BETWEEN 2007 AND 2013 IN FRANCE: A STUDY ON FRENCH MEDICAL AND ADMINISTRATIVE DATABASES

Géric Maura<sup>1</sup> (geric.maura@cnamts.fr), Christophe Chaignot<sup>1</sup>, Alain Weill<sup>1</sup>, François Alla<sup>1</sup>, Isabelle Heard<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

<sup>2</sup> Centre national de référence des papillomavirus humains, Institut Pasteur, Paris, France

<sup>3</sup> Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

Soumis le 17.10.2016 // Date of submission: 10.17.2016

### Résumé // Abstract

**Introduction** – Les recommandations françaises fixent l'âge de début de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (FCU) à 25 ans. La régression spontanée fréquente des lésions consécutives à l'infection par le papillomavirus humain (HPV) chez les femmes plus jeunes diminue l'intérêt de ce dépistage, qui peut être à l'origine d'actes chirurgicaux sans bénéfice et potentiellement délétères. Aucune donnée nationale n'existe sur ce dépistage et la proportion d'actes diagnostiques et chirurgicaux qui en découlent.

**Méthodes** – En utilisant les bases de données médico-administratives françaises (Sniiram-PMSI), la part du dépistage par FCU réalisé avant l'âge recommandé, ainsi que la proportion de femmes âgées de 15 à 24 ans ayant eu au moins un FCU dans l'année et dans les trois dernières années, sur la période 2007-2013, ont été calculées à partir des données du régime général, puis extrapolées à la population résidant en France. Les actes diagnostiques et chirurgicaux remboursés dans les 15 mois suivant un FCU chez les femmes de 20 à 24 ans ont été décrits en 2007 et 2012.

**Résultats** – Pour chacune des années d'étude, environ 10% des femmes ayant eu au moins un frottis remboursé dans l'année étaient âgées de moins de 25 ans, principalement de 20 à 24 ans. En 2013, chez les femmes âgées de 20 à 24 ans, 16,2% avaient eu au moins un frottis dans l'année et 35,5% au moins un dans les trois ans. Dans cette population, le recours au test HPV après un frottis a fortement augmenté sur la période d'étude (+105%). La prise en charge chirurgicale semble plus agressive, comme le souligne une augmentation de la proportion de femmes dépistées ayant eu une conisation (+16,5%) ou d'autres types d'exérèse (+74,5%) dans l'année qui suivait un premier FCU. Néanmoins, avec la diminution globale du dépistage par FCU, le nombre annuel absolu de femmes conisées a diminué, passant de 1 974 à 1 766 entre 2007 et 2012.

**Conclusions** – Une meilleure adhésion aux recommandations est nécessaire pour réduire le dépistage du cancer du col chez les jeunes femmes et ses potentielles conséquences en termes de morbidité obstétricale.

**Background** – French guidelines recommend initiating cervical cancer screening by Pap test from the age of 25 years. The frequent spontaneous regression of lesions due to the human papillomavirus (HPV) in younger women diminishes the value of this screening, which can lead to unnecessary and potentially dangerous surgical procedures. To date, no French nationwide study has assessed cervical cancer screening in young women and the related subsequent work-up and surgical procedures.

**Methods** – Using data from the French medical and administrative databases (SNIIRAM-PMSI), the proportion of Pap tests performed before the recommended age, as well as the annual and three-year Pap test screening coverage was described among women aged 15-24 between 2007 and 2013 based on data of the general health insurance scheme extrapolated to the population living in France. Cervical excisional procedures were assessed during the 15-month period following a Pap test in women aged 20-24 in 2007 and 2012.

**Results** – For each study year, about 10% of women with at least one reimbursed Pap test were under the age of 25, mainly women aged 20-24 years, in whom 16.2% were screened at least once, whereas the three-year screening coverage was 35.5% in 2013. In screened women aged 20-24, HPV testing rate increased sharply over the study period (+105%) and surgical management became less conservative as shown by an increased rate of both conization (+16.5%) and other excisional treatments (+74.5%) in the year following a Pap test. Nevertheless, due to the overall decrease in screening coverage, the absolute yearly number of women who underwent conization decreased from 1,974 to 1,766 between 2007 and 2012.

**Conclusions** – A better adherence to guidelines is needed to reduce the burden of surgical treatment that is potentially associated with adverse obstetric outcomes among women under the age of 25.

## Introduction

L'introduction de programmes de dépistage du cancer du col utérin a entraîné une réduction marquée de l'incidence de ce cancer à l'échelle mondiale<sup>1-3</sup>. En France, le dépistage est opportuniste et recommandé chez les femmes âgées de 25 à 65 ans par frottis cervico-utérin (FCU) tous les trois ans après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle. Il n'existe cependant pas de restriction en termes de remboursement<sup>4</sup>. Même opportuniste, ce dépistage a été associé à une diminution du taux d'incidence standardisé sur la population mondiale du cancer du col de 50% entre 1980 et 2012<sup>5</sup>.

L'infection persistante par les papillomavirus humains (HPV) est une cause bien connue de cancer invasif du col utérin. Cependant, l'infection HPV est généralement transitoire et la plupart des lésions de bas grade associées à l'infection guérissent spontanément et ne progressent pas systématiquement vers le stade de lésions précancéreuses ou de cancer invasif. Ceci est particulièrement vrai chez les adolescentes et les jeunes femmes, chez qui les anomalies du frottis cervical sont communes et transitoires, le cancer du col étant exceptionnel dans cette population<sup>6-8</sup>. Cela s'explique par le fait que l'histoire naturelle des lésions de haut grade (néoplasies cervicales intra-épithéliales [CIN] de grade 2 et 3 *versus* bas grade : CIN 1) chez les jeunes femmes diffère probablement de celle observée chez les femmes plus âgées. Dans une étude récente, Moscicki et coll.<sup>9</sup> ont montré que, dans une population de jeunes femmes (âge moyen de 20,4 ans), la régression des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2 (CIN-2) était commune, avec près de 70% des lésions disparaissant dans les trois ans. Dans la lignée de ces résultats, Sasieni et coll.<sup>10</sup> ont montré que le dépistage des femmes de 20-24 ans au Royaume-Uni n'avait aucun impact sur l'incidence du cancer du col utérin jusqu'à l'âge de 30 ans, concluant qu'il n'y avait aucun avantage à dépister par FCU ce groupe d'âge. En revanche, des études récentes montrent que les femmes traitées par conisation pour une néoplasie intraépithéliale cervicale présentent un risque accru de morbidité obstétricale, notamment de menace d'accouchement prématuré, ce qui questionne d'autant plus l'opportunité de ce dépistage chez les jeunes femmes<sup>11,12</sup>.

Bien que les recommandations françaises de dépistage du cancer du col de l'utérus n'aient pas changé au cours de la dernière décennie, peu de données sont disponibles concernant le dépistage chez les femmes de moins de 25 ans. De même, les actes diagnostiques et chirurgicaux effectués dans les suites d'un FCU anormal sont peu documentés dans cette population.

À partir des bases de données médico-administratives françaises (Système national d'information

inter-régimes de l'Assurance maladie – Sniiram), une étude a été menée sur la période 2007-2013 afin de décrire, dans la population des femmes âgées de moins de 25 ans, le taux de dépistage du cancer du col utérin par FCU et les actes diagnostiques et chirurgicaux réalisés dans les suites de ce dépistage.

## Méthodes

### Source de données

Cette étude a été réalisée à partir des données des bases médico-administratives françaises, plus précisément les données du régime général (86% de la population) du Sniiram liées aux données de la base des hospitalisations (Programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI). Le Sniiram contient des données individualisées, anonymisées et exhaustives sur les remboursements des dépenses de santé, dont l'ensemble des médicaments prescrits et remboursés, ainsi que des données démographiques (date de naissance, décès, sexe). La base du PMSI fournit des informations médicales détaillées sur tous les séjours hospitaliers français. L'indication médicale et les résultats des actes médicaux, d'imagerie ou des tests de laboratoire ne sont pas disponibles dans ces bases de données<sup>13-15</sup>.

Ces bases ont connu une utilisation croissante ces dernières années, qui a mené à la publication de nombreux travaux dans la recherche épidémiologique et pharmaco-épidémiologique<sup>16-18</sup>. Pour cette étude, l'utilisation du Sniiram s'est faite dans le cadre d'une autorisation Cnil (décision DE-2011-078).

### Population d'étude

L'analyse a été limitée aux femmes âgées de 15 à 24 ans entre janvier 2007 et décembre 2013, affiliées au régime général de l'Assurance maladie (données les plus complètes disponibles sur la période d'étude).

### Evènements d'intérêt

#### Dépistage du cancer du col par FCU

Les frottis ont été identifiés en utilisant les codes de trois nomenclatures : (i) la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), *via* le code 55, avec la nature de prestation 1341 (frottis réalisé par un anatomo-cytopathologiste/médecin), pour la période 2007-2010 ; (ii) la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), en utilisant le code 0013 « *Diagnostic cytopathologique gynécologique provenant d'un ou plusieurs prélèvements effectués à des niveaux différents* » pour la période 2007-2013 ; et (iii) la Classification commune des actes médicaux (CCAM), avec les codes JKQP001 et JKQP008 « *Examen cytopathologique de prélèvement [frottis] du col de l'utérus / Examen cytopathologique en*

phase liquide [technique monocouche] de prélèvement [frottis] du col de l'utérus » pour la période 2010-2013.

### Procédures diagnostiques après un premier FCU

Du fait de la prévalence de l'infection HPV avant 25 ans, le dépistage par FCU réalisé dans cette population a donc probablement conduit à trouver des résultats de FCU anormal ou indéterminé, dit FCU « positif », ce qu'attesterait la réalisation d'actes diagnostiques et/ou chirurgicaux dans les mois qui suivent. En l'absence de résultats des FCU dans nos bases de données et afin de décrire les actes diagnostiques ou chirurgicaux consécutifs à un premier FCU « positif », les patientes présentant au moins un remboursement d'acte diagnostique ou chirurgical dans les 15 mois suivant un premier remboursement de FCU ont donc été identifiées et les actes décrits. Le « premier FCU » est défini comme le premier remboursement de FCU retrouvé dans l'année considérée.

Les recommandations françaises en cas de FCU anormal sont actuellement les suivantes :

- un test HPV (recherche de l'ADN des HPV) est recommandé comme une alternative à la répétition du FCU en cas de résultat indéterminé du premier frottis, appelé frottis ASC-US (atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée) ;
- une colposcopie peut être proposée si les résultats du premier FCU montrent une lésion de haut grade (frottis HSIL, lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade), des atypies glandulaires (frottis AGC) ou s'ils sont indéterminés (frottis ASC-US), mais associés à un test HPV positif ; elle est également recommandée après un deuxième frottis ASC-US ou présentant des lésions de bas grade (frottis LSIL)<sup>19</sup>.

Le test HPV a été identifié dans les bases à partir des codes des trois nomenclatures suivantes : codes 4127 et 0024 de la NABM ; code 135 de la NGAP avec la nature de prestation 1341 (*réalisé par un anatomo-cytopathologiste/médecin*) et code de la CCAM ZZQP173 « *Test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes* ». L'acte de colposcopie a été identifié à partir de la CCAM à l'aide du code JLQE002 « *Colposcopie* ».

Les actes diagnostiques alors considérés étaient la réalisation d'un nouveau FCU, d'une colposcopie ou d'un test HPV.

### Traitement chirurgical des lésions cervicales détectées par le dépistage

Les interventions chirurgicales sur le col de l'utérus ont été regroupées en :

- excision par conisation à froid, code JKFA031 « *Conisation du col de l'utérus* » ;
- autres actes d'excision : principalement conisation au laser et conisation à l'anse diathermique, codes JKFD002 « *Exérèse de lésion du col de*

*l'utérus, par voie vaginale* » et JKFE003 « *Exérèse de lésion du col de l'utérus, par colposcopie* » ;

- procédures ablatives sous examen par colposcopie comprenant l'ablation laser, la cryothérapie et la coagulation à froid, soit les codes JKND003 « *Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, avec laser* » et JKND004 « *Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, sans laser* ».

### Analyses statistiques

La description du dépistage a d'abord porté sur l'ensemble des femmes âgées de 15 à 24 ans. En raison du faible effectif des femmes de moins de 20 ans ayant eu au moins un frottis par année calendaire, le groupe d'âge des 15-24 ans a été divisé en deux groupes pour décrire la couverture de dépistage annuel : 15-19 ans et 20-24 ans. Les analyses longitudinales sur les actes réalisés après un premier frottis ont été limitées à la tranche d'âge 20-24 ans.

La proportion de femmes ayant eu au moins un FCU, par classe d'âge, a été évaluée chaque année entre 2007 et 2013 (dépistage annuel).

Le dépistage dit triennal a été défini comme la proportion de femmes ayant eu au moins un frottis remboursé au cours de l'année considérée ou les deux années précédentes. Ce dernier a été évalué en 2010 et 2013, soit la première et dernière année pour lesquelles les données étaient disponibles au moment de l'étude.

Les actes diagnostiques et chirurgicaux ont été recherchés sur une période de 15 mois (une année plus trois mois de rattrapage du fait de la nature des données (remboursements)) après un premier FCU chez les femmes dépistées en 2007 et en 2012, soit la première et la dernière année pour lesquelles des données d'hospitalisation étaient disponibles au moment de l'étude.

Concernant les données nécessaires à cette étude, les données du régime général étaient disponibles sur l'ensemble de la période étudiée (2007-2013) et les données inter-régimes uniquement en 2013. Ainsi, le nombre de femmes dépistées par FCU a été estimé à partir des données du régime général et extrapolé à tous les régimes couverts par l'Assurance maladie, ces derniers représentant la quasi-totalité de la population résidant en France. Le coefficient d'extrapolation, calculé pour chaque année d'âge, correspondait au nombre de femmes ayant été remboursées d'au moins un soin en 2013 et couvertes par tous les régimes d'Assurance maladie, divisé par le nombre de femmes ayant été remboursées d'au moins un soin cette même année et couvertes par le régime général. Enfin, la proportion de femmes dépistées correspond à ce nombre de femmes (femmes dépistées extrapolé à tous les régimes) rapporté à la population totale de femmes résidant en France, population recensée annuellement par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS® version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

## Résultats

### Dépistage par FCU chez les femmes âgées de moins de 25 ans

Sur la période d'étude (2007-2013), le nombre de femmes âgées de 15 à 65 ans et ayant eu au moins un remboursement de FCU dans l'année en France a diminué de 5,7 à 5,1 millions.

Le dépistage par FCU en dessous de la tranche d'âge cible des femmes de 25 à 65 ans représentait respectivement 10,5% (N=596 278) en 2007 et 7,2% (N=373 400) en 2013 des femmes ayant eu au moins un frottis dans l'année.

En 2013, parmi les femmes dépistées âgées de 15 à 24 ans, 85,2% étaient âgées de 20 à 24 ans. Dans cette tranche d'âge des 20-24 ans, 16,2% des femmes avaient eu au moins un frottis dans l'année, contre 2,9% chez les femmes de 15-19 ans.

Au cours de la période d'étude 2007-2013, le dépistage annuel par FCU a diminué dans ces deux groupes d'âge : -57,1% chez les femmes de 15-19 ans et -29,5% chez les femmes de 20-24 ans (figure).

Entre 2010 et 2013, le dépistage triennal, évalué dans le groupe d'âge 20-24 ans, a également diminué (-19%). En 2013, 35,5% des femmes âgées de 20-24 ans avaient eu au moins un FCU au cours des trois dernières années, avec une moyenne de 1,33 frottis par femme sur cette période (tableau 1).

### Actes diagnostiques chez les femmes âgées de 20-24 ans dans les 15 mois suivant un premier FCU

Parmi les actes diagnostiques suivant un premier frottis, un deuxième frottis était réalisé chez plus de 20% des femmes.

Figure

Proportion de femmes âgées de 15 à 24 ans ayant au moins un frottis cervico-utérin par année (France, 2007-2013)

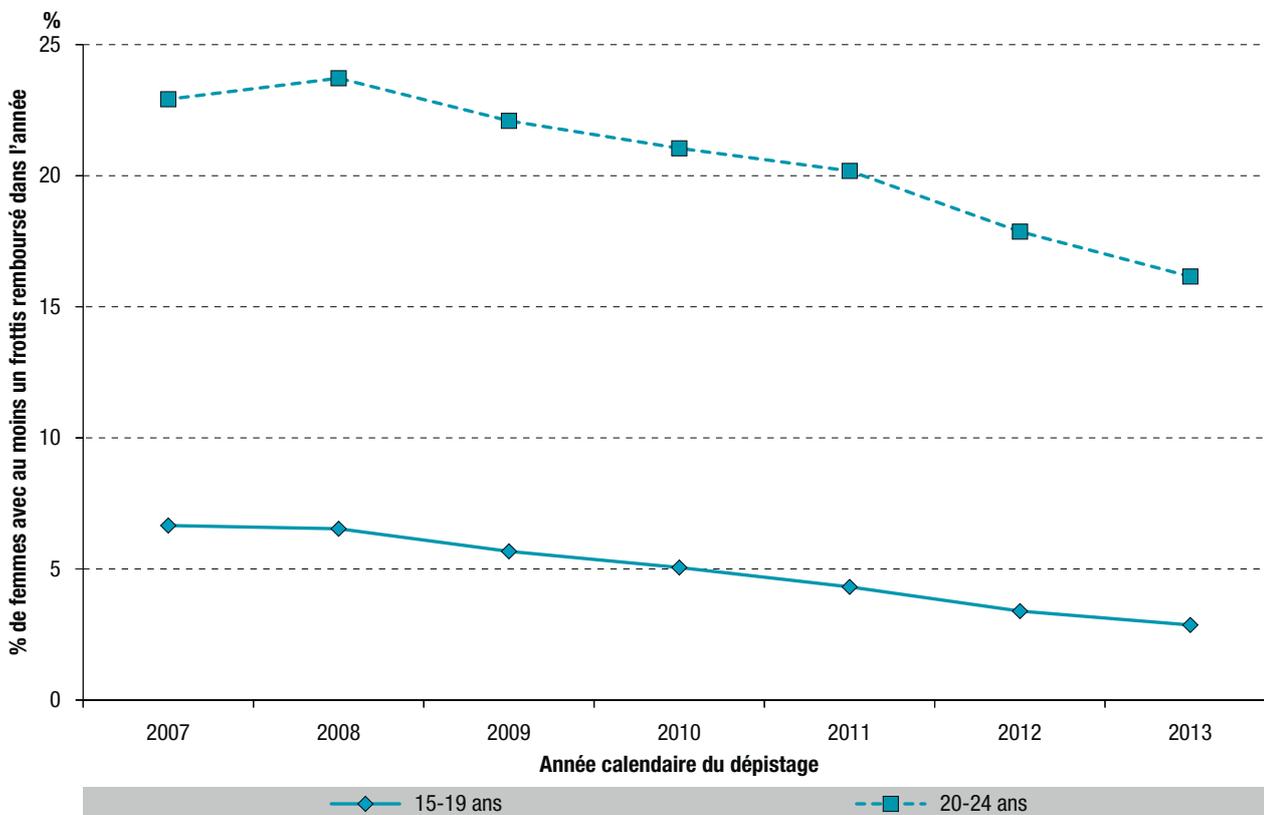


Tableau 1

Dépistage triennal par frottis cervico-utérin en 2010 et 2013 des femmes âgées de 20 à 24 ans et nombre moyen de frottis par femme dans les trois ans, France

	2010*	2013*
Femmes (millions)	2,01	1,97
Proportion de femmes avec au moins un frottis dans les trois ans (%)	44,30	35,50
Nombre moyen de frottis dans les trois ans	1,38	1,33

\* Femmes âgées de 20 à 24 ans en 2010 ou en 2013 et donc âgées de 18 à 24 ans au moment du dépistage par frottis. Ainsi, les chiffres pour 2010 correspondent à la période d'observation janvier 2008 – décembre 2010, et ceux de 2013 correspondent à la période d'observation janvier 2011 – décembre 2013.

Une modification des pratiques a été observée entre 2007 et 2012 chez les femmes de 20-24 ans, avec en particulier une forte augmentation du recours au test HPV après un frottis (+105% sur la période). La proportion de colposcopies a également augmenté (+85%) sur la même période, tandis que la prescription d'un second frottis a légèrement diminué (tableau 2).

### Actes chirurgicaux chez les femmes âgées de 20-24 ans dans les 15 mois suivant un premier FCU

Au cours de la période de 15 mois suivant un frottis effectué en 2012, 1 766 femmes de 20-24 ans ont subi une conisation, 660 ont subi d'autres procédures d'excision et 2 509 ont reçu des traitements ablatifs.

Entre 2007 et 2012, la proportion de femmes âgées de 20-24 ans ayant eu des actes chirurgicaux après un premier FCU a augmenté, y compris les conisations (+16,5%) et les autres traitements d'exérèse (+74,5%). Néanmoins, en raison de la diminution de la couverture du dépistage par FCU, le nombre absolu de femmes âgées de 20-24 ans qui ont subi une conisation a diminué sur cette période, passant de 1 974 à 1 766 (tableau 2).

### Discussion

En France, environ 10% des FCU réalisés chaque année le sont chez des femmes âgées de moins de 25 ans alors que les recommandations françaises de dépistage du cancer du col précisent que celui-ci doit être initié à 25 ans. Ce dépistage a été suivi d'une prise en charge qui consistait à refaire cet examen chez plus d'une femme sur cinq. Alors que cette répétition d'un frottis comme moyen d'investigation est restée plutôt stable tout au long de la période d'étude, la réalisation d'un test HPV a, quant à elle, fortement augmenté. En 2012, environ 1 800 femmes de moins de 25 ans, soit 0,5% des femmes ayant eu un frottis, ont eu une conisation par exérèse.

Une situation comparable de dépistage chez les femmes âgées de moins de 25 ans a été rapportée en Belgique, où les recommandations d'âge à l'initiation du dépistage sont les mêmes qu'en France<sup>20</sup>. Cette similitude est peut-être en rapport avec le fait que, dans les deux pays, le dépistage est opportuniste et que le frottis peut être proposé à des jeunes femmes

consultant un gynécologue pour leur contraception. La restriction du remboursement aux seules femmes âgées de 25 à 65 ans, voire la nécessité d'une contribution personnelle non remboursée en dehors de l'âge cible, pourrait inciter à l'adhésion aux recommandations nationales. Cette première mesure de régulation a en effet permis de faire décroître le dépistage inutile en Belgique<sup>20,21</sup>. La participation au dépistage d'autres professionnels de santé, comme les sages-femmes ou les médecins généralistes, pourrait aussi contribuer au respect des recommandations, en particulier grâce à l'information qu'ils pourraient fournir à ces femmes sur les modalités de ce dépistage<sup>22,23</sup>.

Il est possible que la diminution observée du dépistage effectué tous les trois ans chez les jeunes femmes âgées de 20 à 24 ans soit liée à l'introduction de la vaccination anti-HPV, puisque les jeunes femmes âgées de 20 à 24 ans en 2013 ont pu être vaccinées dans le cadre des programmes de rattrapage<sup>24</sup>.

L'augmentation globale de la pratique du test HPV comme outil d'investigation en cas de premier frottis anormal questionne, compte-tenu du fait que les plus forts taux d'infection à HPV, responsables d'un frottis anormal ou d'un test HPV positif transitoires, sont observés chez les femmes ayant récemment débuté leur activité sexuelle<sup>25</sup>. Les performances du test HPV dans cette population apportent probablement une contribution limitée au diagnostic d'une lésion du col. De plus, un résultat positif d'un test HPV peut être source d'anxiété pour la jeune patiente, d'autant plus que le clinicien qui a prescrit ce test à une adolescente ou à une jeune femme n'aura pas toujours fourni l'information sur ce test, ni pris en charge les effets psychologiques associés à un résultat positif<sup>26,27</sup>.

Les modifications de traitement des lésions, avec notamment une augmentation de la proportion de jeunes femmes ayant eu un premier frottis suivi d'une exérèse, sont préoccupantes. Ceci peut être dû à une prise en charge moins conservatrice des lésions. L'exérèse chirurgicale des lésions du col, et en particulier l'exérèse large, peut être responsable de morbidité obstétricale se traduisant essentiellement par une augmentation du taux d'accouchement prématuré et/ou de fausses-couches du deuxième trimestre, comme cela a été montré dans une récente revue Cochrane<sup>12,28,29</sup>. En effet, au contraire de l'ablation laser et de la cryothérapie, l'exérèse

Tableau 2

### Proportion de femmes avec un acte diagnostique ou chirurgical sur le col de l'utérus réalisé dans les 15 mois suivant un premier frottis en 2007 et en 2012, France

Année	Femmes avec un premier frottis (N)	Nombre et part des femmes (N, %) avec des actes médicaux consécutifs à la réalisation d'un premier frottis cervico-utérin (%)											
		Actes diagnostiques sur le col de l'utérus						Actes chirurgicaux sur le col de l'utérus					
		Second frottis		Test HPV		Colposcopie		Conisation		Autres actes d'excision		Actes d'ablation	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2007	461 170	104 604	22,68	9 234	2,00	13 564	2,94	1 974	0,43	492	0,11	2 876	0,62
2012	354 048	73 852	20,86	14 557	4,11	19 235	5,43	1 766	0,50	660	0,19	2 509	0,71

large au bistouri et la conisation laser peuvent induire une morbidité obstétricale ultérieure chez la jeune femme<sup>29</sup>. La nature des données utilisées dans cette étude n'a pas permis de connaître la nature exacte des gestes chirurgicaux effectués et le taux d'accouchements prématurés chez les jeunes femmes ayant subi une conisation après un frottis anormal n'a pas été évalué.

Malgré des disparités dans la couverture du dépistage du cancer du col utérin par FCU, la plupart des pays européens initient celui-ci à l'âge de 25 ans. En Angleterre, malgré un changement de l'âge de début du dépistage, qui est passé à 25 ans en 2003 alors qu'il était à 20 ans avant, la mortalité par cancer du col chez les femmes âgées de 20 à 25 ans n'a pas augmenté<sup>30</sup>. Les recommandations de dépistage ont également été modifiées aux États-Unis en 2012, avec un report du premier frottis au-delà de l'âge de 21 ans et une incitation à une prise en charge moins invasive en cas de découverte d'une lésion chez une femme âgée de 21 à 24 ans. Par ailleurs, l'étude d'une cohorte dans la base *Kaiser Permanente Northern California* portant sur environ 134 000 femmes âgées de 21 à 24 ans, avec un frottis entre les années 2003 et 2010, a montré que le rendement du dépistage pour ces femmes âgées de moins de 25 ans était faible, avec un risque quasi-nul de cancer<sup>31</sup>.

En France, le Plan cancer 2015-2019 prévoit de passer d'un dépistage opportuniste à un dépistage organisé<sup>32</sup>. Une organisation efficace du dépistage généralisé par FCU chez les femmes âgées de 25 à 65 ans devrait permettre de cibler les femmes à risque de cancer<sup>33,34</sup>. Elle pourrait également permettre, d'une part, de faire diminuer l'incidence du cancer du col, comme cela a été observé dans d'autres pays et, d'autre part, de faire cesser le dépistage chez les femmes de moins de 25 ans<sup>2</sup>.

Cette étude est la première qui présente des données nationales de dépistage du cancer du col chez les femmes âgées de moins de 25 ans. L'utilisation des bases Sniiram et PMSI liées par un identifiant patient unique a permis de travailler sur l'ensemble des soins médicaux remboursés réalisés dans tous les services de soins français pendant la période concernée par l'étude. Elle présente la limite, inhérente à ce type de bases de données, de se restreindre aux remboursements d'actes sans connaissance des résultats des frottis, des tests HPV, colposcopies, biopsies ou encore du grade des lésions en cas de conisation, ces résultats n'étant pas consignés dans les bases. Ainsi, dans l'étude des actes diagnostiques suivant un premier frottis, le fait de répéter le FCU pourrait être la transposition de la recommandation de la répétition à un an du premier frottis normal ; ce qui ne justifie pas pour autant la réalisation de ces frottis dans cette classe d'âge. Pour les mêmes raisons, rien ne certifie que les examens remboursés ont été réellement effectués. Dans notre cas, les actes diagnostiques et chirurgicaux correspondent à des codes de facturation qui ont tous été effectués après la réalisation d'un frottis, ce qui est cohérent avec une réalisation effective de ces actes. Il est possible que

la part des femmes dépistées ait été un peu sous-estimée, car les frottis effectués dans les structures de type Planning familial ou Protection maternelle et infantile, ainsi que ceux réalisés au cours d'une hospitalisation complète mais non codés, n'ont pas été comptabilisés.

L'analyse a porté sur l'ensemble des jeunes filles, sans tenir compte de facteurs de risque particuliers de cancer et/ou d'immunosuppression. Les critères d'exclusion « hystérectomie » ou syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser n'ont pas été considérés, ces dernières situations médicales étant exceptionnelles dans la tranche d'âge de notre population d'étude.

Enfin, il faut rappeler que les analyses ont été effectuées sur les femmes affiliées au régime général et ont été extrapolées à l'ensemble des régimes (régime des travailleurs agricoles et Régime social des indépendants notamment)<sup>13,14</sup>.

En conclusion, une meilleure adhésion aux recommandations nationales de dépistage est souhaitable. Elle permettra de réduire le dépistage chez les femmes âgées de moins de 25 ans avec ses potentielles conséquences en termes de morbidité obstétricale, comme l'accouchement prématuré. Différents leviers d'action doivent être mis en place pour favoriser l'application des recommandations, dont l'information des patientes avec la participation et l'action cohérente des différents professionnels de santé concernés. La restriction du remboursement du frottis à la seule population concernée est un levier ayant montré son effet dans d'autres pays. ■

## Références

- [1] Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249-56.
- [2] Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*. 2002;9(2):86-91.
- [3] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- [4] Haute Autorité de santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France; 2010 [Internet]. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)
- [5] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L; French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2014;62(2):95-108.
- [6] Castle PE, Shaber R, LaMere BJ, Kinney W, Fetterma B, Poitras N, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical precancer and cancer at Kaiser Permanente Northern California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):946-53.
- [7] Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1117-23.

- [8] Koenen MM, Kruiwagen RF, Nijman HW, Slangen BF, Van Gorp T, Kruse AJ. Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a review of prognostic biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(4):527-46.
- [9] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, *et al.* Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1373-80.
- [10] Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2968.long>
- [11] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001318. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001318.pub3>
- [12] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.
- [13] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2010;58(4):286-90.
- [14] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36(6):411-7.
- [15] ATIH – Agence technique de l'information sur l'hospitalisation [Internet]. <http://www.atih.sante.fr/>
- [16] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1256-62.
- [17] Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, *et al.* Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016;65(10):1664-9.
- [18] Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, Oger E, for the GENEPI Study Group. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study: GENERIC SUBSTITUTION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(11):1161-9.
- [19] Haute Autorité de santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. 2013 [Internet] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus)
- [20] Van Kerrebroeck H, Makar A. Cervical cancer screening in Belgium and overscreening of adolescents. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(2):142-8.
- [21] Arbyn M, Simoens C, Van Oyen H, Foidart JM, Goffin F, Simon P, *et al.* Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Prev Med.* 2009;48(5):438-43.
- [22] O'Connor M, Murphy J, Martin C, O'Leary J, Sharp L, the Irish Cervical Screening Consortium (CERVIVA). Motivators for women to attend cervical screening: the influential role of GPs. *Fam Pract.* 2014;31(4):475-82.
- [23] Osingada CP, Ninsiima G, Chalo RN, Muliira JK, Ngabirano T. Determinants of uptake of cervical cancer screening services at a no-cost reproductive health clinic managed by nurse-midwives. *Cancer Nurs.* 2015;38(3):177-84.
- [24] Haut Conseil pour la santé publique. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination. Paris: HCSP; 2012. 7 p. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
- [25] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, *et al.* Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.
- [26] Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI, Tissot AM, Kollar LM, Hillard PA, *et al.* Personal meaning of human papillomavirus and Pap test results in adolescent and young adult women. *Health Psychol.* 2007;26(2):192-200.
- [27] Sharp L, Cotton S, Cruickshank M, Gray N, Smart L, Whyne D, *et al.* Impact of post-colposcopy management on women's long-term worries: results from the UK population-based TOMBOLA trial. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2016;42(1):43-51.
- [28] Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD008478. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008478.pub2>
- [29] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
- [30] UK National Screening Committee. Current UK NSC recommendations – Cervical cancer consultation Q&A. 2016. [Internet] <http://legacy.screening.nhs.uk/cervicalcancer-qa>
- [31] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S64-8.
- [32] Institut national du cancer (INCa). Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. [http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019?gclid=CJOild\\_F1ssCFWgW0wod128OBA](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019?gclid=CJOild_F1ssCFWgW0wod128OBA)
- [33] Canfell K, Sitas F, Beral V. Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality. *Med J Aust.* 2006;185(9):482-6.
- [34] Habbema D, De Kok IM, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q.* 2012;90(1):5-37.

#### Citer cet article

Maura G, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Dépistage du cancer du col de l'utérus et actes associés chez les femmes de moins de 25 ans entre 2007 et 2013 en France : une étude sur les bases de données médico-administratives françaises. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(2-3):32-8. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_2.html)

## CARACTÉRISATION DES FEMMES NE RÉALISANT PAS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS PAR FROTTIS CERVICO-UTÉRIN EN FRANCE

// CHARACTERISTICS OF FRENCH WOMEN WHO FAIL TO UNDERGO REGULAR PAP SMEARS FOR CERVICAL CANCER SCREENING

Stéphanie Barré<sup>1</sup> (sbarre@institutcancer.fr), Marc Massetti<sup>2</sup>, Henri Leleu<sup>2</sup>, Nathalie Catajar<sup>1</sup>, Frédéric de Bels<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut national du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup> Public Health Expertise, Paris, France

Soumis le 14.10.2016 // Date of submission: 10.14.2016

### Résumé // Abstract

**Introduction** – L'Institut national du cancer a conduit une étude visant à caractériser les populations vulnérables et les femmes non-participantes au dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU), en amont de la généralisation du programme de dépistage organisé (DO).

**Méthodes** – L'étude est une analyse transversale des données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie sur la période 2010-2013. Elle a porté sur 125 519 femmes.

**Résultats** – Près de 40% des femmes n'avaient réalisé aucun dépistage en quatre ans. Les taux de non-participation au dépistage augmentaient à partir de l'âge de 50 ans, chez les femmes ayant un moindre recours au système de santé, en ALD, en invalidité et présentant des caractéristiques socioéconomiques défavorables. Près de 60% des femmes non-participantes résidaient dans une commune identifiée comme défavorisée et 15% étaient bénéficiaires de la CMUc.

**Conclusion** – Les résultats sont cohérents avec les données issues de la littérature. La caractérisation au plan quantitatif des femmes non-participantes et des populations vulnérables permet d'évaluer les moyens que le programme de DO CCU devra déployer. Toutefois, pour mieux atteindre ces populations, des approches qualitatives ciblées devront être conduites en complément, dans une démarche d'universalisme proportionné.

**Introduction** – The French National Cancer Institute conducted a study to characterize vulnerable and non-participating women in cervical cancer (CC) screening prior to implementing an organized screening (OS) program.

**Methods** – The study is a cross-sectional statistical analysis of the French health insurance database for 2010-2013, and covering 125,519 women.

**Results** – Nearly 40% of women had made no Pap-smear in four years. The rate of non-participation in CC screening increased from the age of 50, in women rarely in contact with the healthcare system, suffering from chronic illness, on disability or in a poor social and economic situation. Close to 60% of non-participating women lived in deprived area and 15% was covered by the French universal health cover (CMU-C).

**Conclusion** – Results were consistent with the scientific literature. The quantitative characterization of vulnerable and non-participating women in CC screening enables an accurate assessment of the means that the forthcoming OS program should deploy. However in order to better reach these populations, complementary targeted qualitative approaches will have to be proposed in a proportionate universal way.

**Mots-clés** : Dépistage, Cancer du col de l'utérus, Inégalités sociales, Population vulnérable

// **Keywords** : Screening, Cervical cancer, Social inequalities, Vulnerable population

### Introduction

Le Plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif de faire reculer les inégalités face au cancer du col de l'utérus (CCU). Un nombre important de femmes échappe à tout dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, principalement dans les populations vulnérables. Plus de 1 100 femmes meurent chaque année de ce cancer. C'est l'un des seuls pour lequel le pronostic se dégrade en France, avec un taux de survie à cinq ans après le diagnostic en diminution (passé de 68% en 1989-1991 à 64% en 2001-2004) et un impact démontré du niveau

socioéconomique sur la mortalité. Toutefois, les facteurs qui influencent la survie sont nombreux. L'existence d'un dépistage peut avoir des conséquences paradoxales sur la survie. Celui du CCU permet le diagnostic de lésions précancéreuses, qui se traduit par une baisse de l'incidence. Les cancers diagnostiqués au stade invasif sont moins nombreux, mais comportent une proportion plus importante de cancers de mauvais pronostic, ce qui induit une baisse de la survie des cancers invasifs diagnostiqués<sup>1,2</sup>.

L'action 1.1. du Plan cancer prévoit de permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage

régulier du CCU *via* un programme national de dépistage organisé (DO). Elle précise que le dispositif devra cibler les femmes ne réalisant pas de dépistage et les populations les plus vulnérables<sup>2</sup>.

L'objectif de cette étude était de caractériser au plan quantitatif les femmes non-participantes au dépistage du CCU, d'étudier les facteurs de non-participation et d'identifier des facteurs permettant de caractériser les femmes vulnérables non-participantes que le programme devra cibler.

## Matériel et méthode

L'étude est une analyse transversale sur la période 2010-2013 des données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie. Elle s'est déroulée d'octobre 2014 à juin 2015. La méthodologie a été décrite de façon détaillée dans deux rapports publiés sur le site de l'Institut national du cancer (INCa)<sup>3,4</sup>.

L'étude a porté sur 125 519 femmes (figure 1). La population d'étude correspondait à l'ensemble des femmes présentes dans l'EGB, inscrites de façon ininterrompue au régime général de l'Assurance maladie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013, vivantes au 31 décembre 2013 et dont l'âge était de 25 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2010 et inférieur à 65 ans

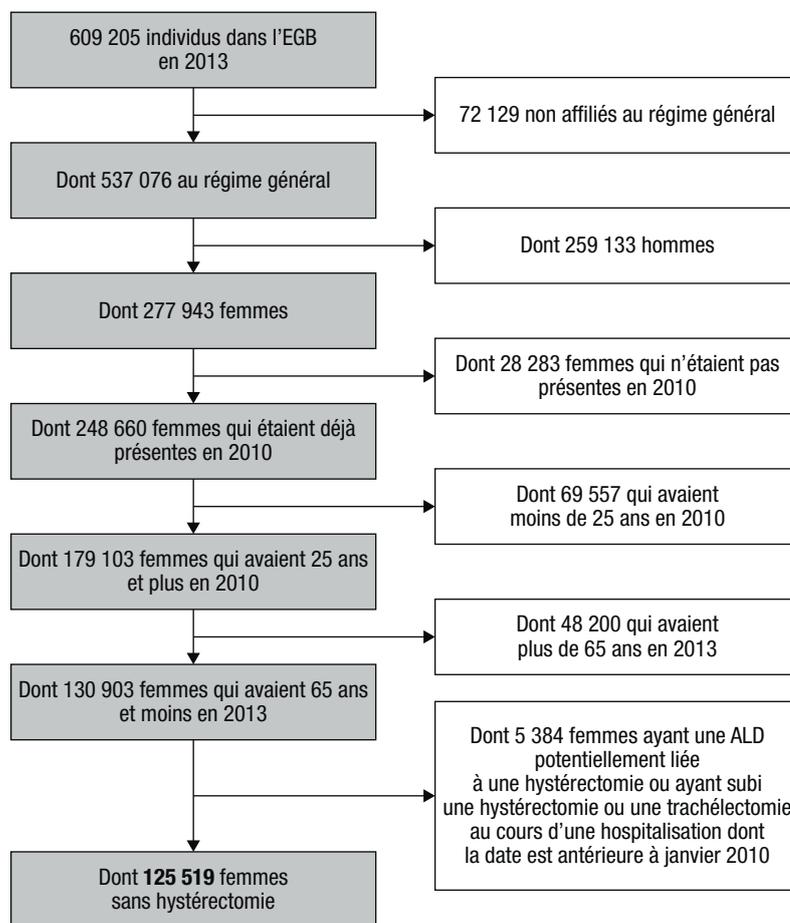
au 31 décembre 2013. Étaient exclues de l'étude (considérées comme non éligibles au dépistage) : les femmes ayant une affection de longue durée (ALD) potentiellement liée à une hystérectomie (ablation du corps et du col utérin pour pathologie cancéreuse, fibrome, endométriose, etc.) dont la date était antérieure à janvier 2010, ou ayant subi une hystérectomie ou une trachélectomie au cours d'une hospitalisation entre 2006 et 2009.

En France, l'intervalle recommandé entre deux frottis cervico-utérins (FCU) de dépistage est de trois ans pour toutes les femmes de 25 à 65 ans<sup>5</sup>. La participation au dépistage du CCU a été fondée sur l'identification d'au moins un remboursement pour un examen cytopathologique d'un FCU durant la période d'étude de quatre ans. Une période plus longue que l'intervalle recommandé entre deux FCU a été retenue afin d'éviter un effet de seuil et sous-estimer la participation réelle.

Des analyses univariées ainsi que des régressions logistiques et des analyses multidimensionnelles ont été conduites<sup>4</sup>. Les analyses multidimensionnelles étaient des analyses en composantes multiples (ACM) dont l'objectif était d'identifier des grands axes fondés sur les caractéristiques des femmes et corrélés à la participation au dépistage.

Figure 1

### Diagramme de flux de l'étude transversale des données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB), période 2010-2013



ALD ; Affection de longue durée.

Les variables d'étude sont issues ou ont été estimées directement à partir de l'EGB : réalisation d'un FCU, médecin traitant déclaré à l'Assurance maladie, remboursement pour un traitement associé à une infection sexuellement transmissible (IST) pour syphilis ou chlamydia, fréquence des consultations avec un gynécologue, fréquence des consultations avec un médecin généraliste, remboursement pour un traitement associé à une dépendance à l'alcool, remboursement pour un traitement de substitution aux opioïdes, déclaration d'une affection de longue durée (ALD), remboursement au titre de la Couverture maladie universelle (CMU), séjour hospitalier en lien avec un accouchement, consultation avec une sage-femme, séjour hospitalier en lien avec une IVG, remboursement en lien avec la pose d'un stérilet, remboursement pour une contraception pharmacologique prise en charge par l'Assurance maladie, remboursement pour la réalisation d'une mammographie, paiement en espèces au titre d'une pension d'invalidité-décès. En complément, les variables géographiques suivantes ont été obtenues à partir de la commune de résidence des bénéficiaires : type de commune selon la classification de l'Insee (urbain, petit urbain, périurbain, rural), densité de gynécologues (en quartile, du plus au moins dense) et défavorisation de la commune de résidence, selon l'indice européen de défavorisation (EDI)<sup>6</sup>.

Un comité scientifique a été constitué pour apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre, les résultats et limites des analyses<sup>3</sup>. Les membres de ce comité ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à l'Institut national du cancer (INCa) qui les a analysées et publiées sur son site Internet.

## Résultats

Selon l'analyse des données de l'EGB, 39% des femmes de la population-cible du dépistage n'avaient réalisé aucun FCU durant la période d'étude de quatre ans. La proportion de femmes non-participantes au dépistage du CCU augmentait (tableau 1) :

- à partir de l'âge de 50 ans ;
- dans les zones géographiques identifiées comme défavorisées et pour les femmes bénéficiaires de la CMUc (CMU complémentaire) ;
- chez les femmes en invalidité ;
- chez les femmes ayant un moindre recours au système de soins (n'ayant pas de médecin traitant ou consultant un médecin généraliste moins de trois fois par an ou sans consultation de gynécologue durant la période d'étude) ou à la prévention (femmes entre 50 et 65 ans n'ayant pas réalisé de mammographie) ;
- chez les femmes dépendantes à l'alcool ou aux opioïdes ;
- chez les femmes atteintes de certaines ALD, notamment obésité, diabète, pathologie psychiatrique, VIH, hépatite ;

- chez les femmes décédées après la période d'analyse.

Parmi les femmes bénéficiaires d'une ALD, le pourcentage de celles ayant réalisé un FCU était inférieur à celui de la population générale (55% *versus* 61%). L'étude montrait également qu'il existait des disparités importantes selon le motif de l'ALD. Les résultats standardisés sur l'âge des femmes étaient les plus bas pour les motifs d'obésité (26%), de retard mental (22%) et de maladie alcoolique du foie (20%), tandis que les plus élevés concernaient les cancers cutanés (75%) et les maladies inflammatoires intestinales (71%).

La population des femmes non-participantes était uniformément répartie entre 25 et 60 ans, et les femmes de plus de 60 ans étaient sous-représentées (moins de 7% du total des femmes non-participantes). Près de 60% des femmes non-participantes résidaient dans une commune identifiée comme défavorisée (dernier quintile) et 15% étaient bénéficiaires de la CMUc. S'agissant du recours au système de soins, 73% des femmes non-participantes consultaient un médecin généraliste plus de deux fois par an, mais 80% d'entre elles n'avaient pas consulté de gynécologue en quatre ans.

Plus les femmes étaient jeunes, plus la proportion de celles résidant dans les communes les plus défavorisées était importante, tandis que la proportion de bénéficiaires de la CMUc diminuait avec l'âge et que les proportions de femmes en ALD pour une pathologie chronique ou en invalidité augmentaient avec l'âge. Enfin, les femmes jeunes non-participantes consultaient plutôt un gynécologue tandis que les plus âgées s'adressaient à un médecin généraliste.

Après ajustement sur l'ensemble des caractéristiques explorées dans les analyses univariées, les régressions logistiques montraient qu'une faible participation au dépistage était associée aux variables suivantes :

- l'âge, l'indice de défavorisation de la commune de résidence, la rareté des consultations chez le médecin généraliste, les dépendances, l'obtention d'une ALD, la CMUc et la faible densité médicale du lieu de résidence pour l'ensemble des femmes (tableau 2) ;
- l'indice de défavorisation de la commune de résidence, la faible densité médicale de gynécologues, la rareté des consultations chez le médecin généraliste et/ou chez le gynécologue (ou la sage-femme), l'alcoolodépendance, l'obtention d'une ALD, le fait d'avoir été soignée pour une IST, la CMUc, le décès après le suivi, l'absence de dépistage du cancer du sein par mammographie et la séropositivité VHB pour les femmes entre 50 et 65 ans (tableau 3).

Enfin, dans l'analyse des correspondances multiples, conduite sur l'ensemble des femmes, deux axes principaux expliquant 30% de la variance et corrélés à la participation ont été décrits (figure 2) :

- un axe lié au recours aux soins (variables liées à la fréquence des consultations chez le médecin généraliste ou le gynécologue) ;

Tableau 1

**Analyses univariées des caractéristiques des femmes selon la réalisation ou non d'au moins un frottis cervico-utérin (FCU) dans les quatre ans. Échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie, période d'étude 2010-2013**

Caractéristiques	Aucun FCU dans les 4 ans n (%)	Au moins 1 FCU dans les 4 ans n (%)
<b>Total</b>	48 729 (39%)	76 790 (61%)
<b>Total femmes 25-45 ans</b>	24 145 (35%)	45 727 (65%)
<b>Total femmes 45-65 ans</b>	24 585 (44%)	31 063 (56%)
<b>Âge (ans)</b>		
25-34	11 865 (35%)	22 014 (65%)
35-39	6 102 (34%)	12 003 (66%)
40-44	6 178 (35%)	11 710 (65%)
45-49	6 320 (36%)	11 023 (64%)
50-54	7 097 (44%)	9 243 (56%)
55-59	7 894 (50%)	7 869 (50%)
60-65	3 274 (53%)	2 928 (47%)
<b>Indice de défavorisation<sup>1</sup></b>		
0 – Q1 (quintile le moins défavorisé)	1 991 (29%)	4 868 (71%)
Q1– Q2	3 928 (31%)	8 653 (69%)
Q2 – Q3	4 726 (33%)	9 654 (67%)
Q3– Q4	6 136 (36%)	10 873 (64%)
Q4 – Q5 (quintile le plus défavorisé)	30 018 (42%)	41 447 (58%)
<b>Ruralité<sup>2</sup></b>		
Rural	29 383 (39%)	45 083 (61%)
Périurbain	10 041 (34%)	19 331 (66%)
Petit urbain	3 295 (39%)	5 037 (61%)
Urbain	4 081 (40%)	6 044 (60%)
<b>Densité médicale (gynécologues)<sup>3</sup></b>		
Q1 (quartile le plus dense)	7 242 (41%)	10 109 (59%)
Q2	5 588 (40%)	8 410 (60%)
Q3	5 961 (40%)	9 058 (60%)
Q4 (quartile moins dense)	5 267 (41%)	7 656 (59%)
<b>Médecin traitant déclaré</b>		
Oui	24 367 (35%)	44 679 (65%)
Non	19 855 (38%)	32 111 (62%)
<b>CMUc<sup>4</sup></b>		
Oui	7 345 (49%)	7 487 (51%)
Non	36 877 (34%)	69 303 (66%)
<b>Contraception orale</b>		
Oui	9 561 (28%)	24 444 (72%)
Non	39 169 (43%)	52 346 (57%)
<b>Contraception stérilet</b>		
Oui	2 048 (14%)	13 266 (86%)
Non	46 682 (42%)	63 524 (58%)
<b>IVG<sup>5</sup></b>		
Oui	972 (41%)	1 375 (59%)
Non	47 758 (39%)	75 415 (61%)
<b>Grossesse durant la période d'analyse</b>		
Oui	4 038 (24%)	12 342 (76%)
Non	44 692 (41%)	64 426 (59%)
<b>Décès après la période d'analyse</b>		
Oui	297 (66%)	151 (34%)
Non	48 433 (39%)	76 639 (61%)



Tableau 1 (suite)

Caractéristiques	Aucun FCU dans les 4 ans n (%)	Au moins 1 FCU dans les 4 ans n (%)
<b>Dépendance aux opioïdes</b>		
Oui	197 (60%)	132 (40%)
Non	48 533 (39%)	76 658 (61%)
<b>Dépendance à l'alcool</b>		
Oui	489 (53%)	435 (47%)
Non	48 241 (39%)	76 355 (61%)
<b>Séropositivité VIH<sup>6</sup></b>		
Oui	73 (44%)	91 (56%)
Non	48 657 (39%)	76 699 (61%)
<b>ALD VHB</b>		
Oui	86 (53%)	76 (47%)
Non	48 644 (39%)	76 714 (61%)
<b>ALD Diabète</b>		
Oui	1 319 (59%)	921 (41%)
Non	47 411 (38%)	75 869 (62%)
<b>IST dans les 3 ans</b>		
Oui	191 (23%)	647 (77%)
Non	48 539 (39%)	76 143 (61%)
<b>Pathologie psychiatrique (ALD spécifique)</b>		
Oui	2 390 (51%)	2 294 (49%)
Non	46 340 (38%)	74 496 (62%)
<b>Pathologie chronique (ALD)</b>		
Oui	9 711 (44%)	12 086 (55%)
Non	39 019 (37%)	64 704 (63%)
<b>Invalidité<sup>7</sup></b>		
Oui	1 934 (47%)	2 173 (53%)
Non	46 796 (39%)	74 617 (61%)
<b>Fréquence de consultation chez un gynécologue</b>		
Jamais	38 242 (58%)	27 282 (42%)
1/an	5 244 (26%)	14 885 (74%)
>1/an	5 244 (13%)	34 623 (87%)
<b>Fréquence de consultation chez une sage-femme en dehors de la grossesse</b>		
Jamais	48 205 (39%)	73 919 (61%)
Oui	525 (15.5%)	2 871 (85%)
<b>Fréquence de consultation chez un médecin généraliste</b>		
Jamais	6 224 (91%)	622 (9%)
1 à 2/ an	7 429 (54%)	6 278 (46%)
>2/an	35 077 (33%)	69 890 (67%)
<b>Mammographie (femmes de 50 à 74 ans)</b>		
Au moins 1 fois	14 707 (25%)	43 164 (75%)
Jamais	34 023 (50%)	33 626 (50%)

<sup>1</sup> Fondé sur l'indice EDI calculé sur la commune de résidence, répartition en quintiles du moins défavorisé [Q1] au plus défavorisé [Q5].

<sup>2</sup> Selon la classification en unités urbaines et zones d'aires urbaines de l'Insee.

<sup>3</sup> Estimée sur la commune d'habitation.

<sup>4</sup> Au moins un remboursement au titre de la CMUc sur la période.

<sup>5</sup> Séjour hospitalier avec un acte d'IVG.

<sup>6</sup> Bénéficiaire de l'ALD « Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ».

<sup>7</sup> Au moins un versement au titre d'une pension d'invalidité.

Tableau 2

**Régression logistique, ensemble des femmes : probabilité de réaliser un frottis dans les quatre ans.**  
Échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie, période d'étude 2010-2013

Variables <sup>1</sup>	Odds ratio [IC95%]
<b>Âge (ans)</b>	
<b>25-34</b>	<b>Réf : 1,00</b>
34-39	1,057 [1,015-1,102]
40-44	1,012 [0,971-1,054]
45-49	0,903 [0,867-0,941]
50-54	0,665 [0,638-0,693]
55-59	0,492 [0,472-0,512]
60-64	0,429 [0,405-0,455]
<b>Indice de défavorisation</b>	
<b>Q0-Q1 (moins défavorisé)</b>	<b>Réf : 1,00</b>
Q1-Q2	0,874 [0,817-0,936]
Q2-Q3	0,807 [0,756-0,862]
Q3-Q4	0,706 [0,662-0,753]
Q4-Q5 (plus défavorisé)	0,566 [0,532-0,601]
<b>IST</b>	<b>1,804 [1,522-2,138]</b>
<b>Fréquence de consultation chez un médecin généraliste</b>	
<b>&gt; 2/an</b>	<b>Réf : 1,00</b>
1 à 2/an	0,392 [0,378-0,407]
Jamais	0,049 [0,045-0,054]
<b>Dépendance à l'alcool</b>	<b>0,595 [0,519-0,682]</b>
<b>Dépendance aux opioïdes</b>	<b>0,423 [0,336-0,533]</b>
<b>Pathologie chronique (ALD)</b>	<b>0,812 [0,783-0,843]</b>
<b>ALD diabète</b>	<b>0,593 [0,540-0,651]</b>
<b>ALD psychiatrique</b>	<b>0,738 [0,689-0,790]</b>
<b>CMUc</b>	<b>0,531 [0,512-0,552]</b>
<b>Densité médicale (gynécologues)</b>	
<b>Q4 (quartile le moins dense)</b>	<b>Réf : 1,00</b>
Q1 (quartile le plus dense)	0,879 [0,836-0,924]
Q2	0,916 [0,869-0,965]
Q3	0,981 [0,931-1,032]

<sup>1</sup> Les variables finalement retenues (au seuil de 0,001) ont été sélectionnées à partir d'une procédure de sélection descendante à partir de l'ensemble des variables présentées dans le tableau 1. Les variables retenues dans le modèle final sont celles présentées dans le tableau.  
[IC95%] : intervalle de confiance de l'odds ratio à 95%.

- un axe lié à la présence de comorbidités ou de situation(s) de dépendance (variables ALD, invalidité et dépendance).

Ces deux axes étaient associés à des variables qui avaient été précédemment décrites comme associées à la participation. Toutefois, la faible variance expliquée confirme que les facteurs de participation sont multiples et que les variables retenues n'en expliquent qu'une faible proportion.

Tableau 3

**Régression logistique chez les femmes entre 50 et 65 ans : probabilité de réaliser un frottis dans les quatre ans.**  
Échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie, période d'étude 2010-2013

Variables <sup>1</sup>	Odds ratio [IC95%]
<b>IST</b>	<b>2,024 [1,121-3,653]</b>
<b>Fréquence de consultation chez un médecin généraliste</b>	
<b>&gt; 2 / an</b>	<b>Réf : 1,00</b>
1 à 2/ an	0,562 [0,515-0,614]
Jamais	0,412 [0,334-0,508]
<b>Fréquence de consultation chez un gynécologue</b>	
<b>&gt;1/an</b>	<b>Réf : 1,00</b>
1/an	0,519 [0,470-0,573]
Jamais	0,107 [0,099-0,116]
<b>Dépendance à l'alcool</b>	<b>0,687 [0,534-0,885]</b>
<b>Pathologie chronique (ALD)</b>	<b>0,739 [0,697-0,784]</b>
<b>ALD diabète</b>	<b>0,660 [0,578-0,754]</b>
<b>CMUc</b>	<b>0,726 [0,662-0,798]</b>
<b>Décès après la période d'analyse</b>	<b>0,474 [0,345-1,036]</b>
<b>Mammographie</b>	<b>0,143 [0,133-0,153]</b>
<b>Séropositive VHB</b>	<b>0,598 [0,345-1,036]</b>
<b>Densité médicale (gynécologues)</b>	
<b>Q4 (quartile le moins dense)</b>	<b>Réf : 1,00</b>
Q1 (quartile le plus dense)	0,891 [0,802-0,991]
Q2	0,944 [0,846-1,053]
Q3	0,982 [0,882-1,094]
<b>Indice de défavorisation</b>	
<b>Q0-Q1 (quintile le moins défavorisé)</b>	<b>Réf : 1,00</b>
Q1-Q2	0,840 [0,739-0,955]
Q2-Q3	0,867 [0,765-0,984]
Q3-Q4	0,809 [0,716-0,916]
Q4-Q5 (quintile le plus défavorisé)	0,638 [0,568-0,717]

<sup>1</sup> Les variables finalement retenues (au seuil de 0,001) ont été sélectionnées à partir d'une procédure de sélection descendante à partir de l'ensemble des variables présentées dans le tableau 1. Les variables retenues dans le modèle final sont celles présentées dans le tableau.  
[IC 95%] : intervalle de confiance de l'odds ratio à 95%.

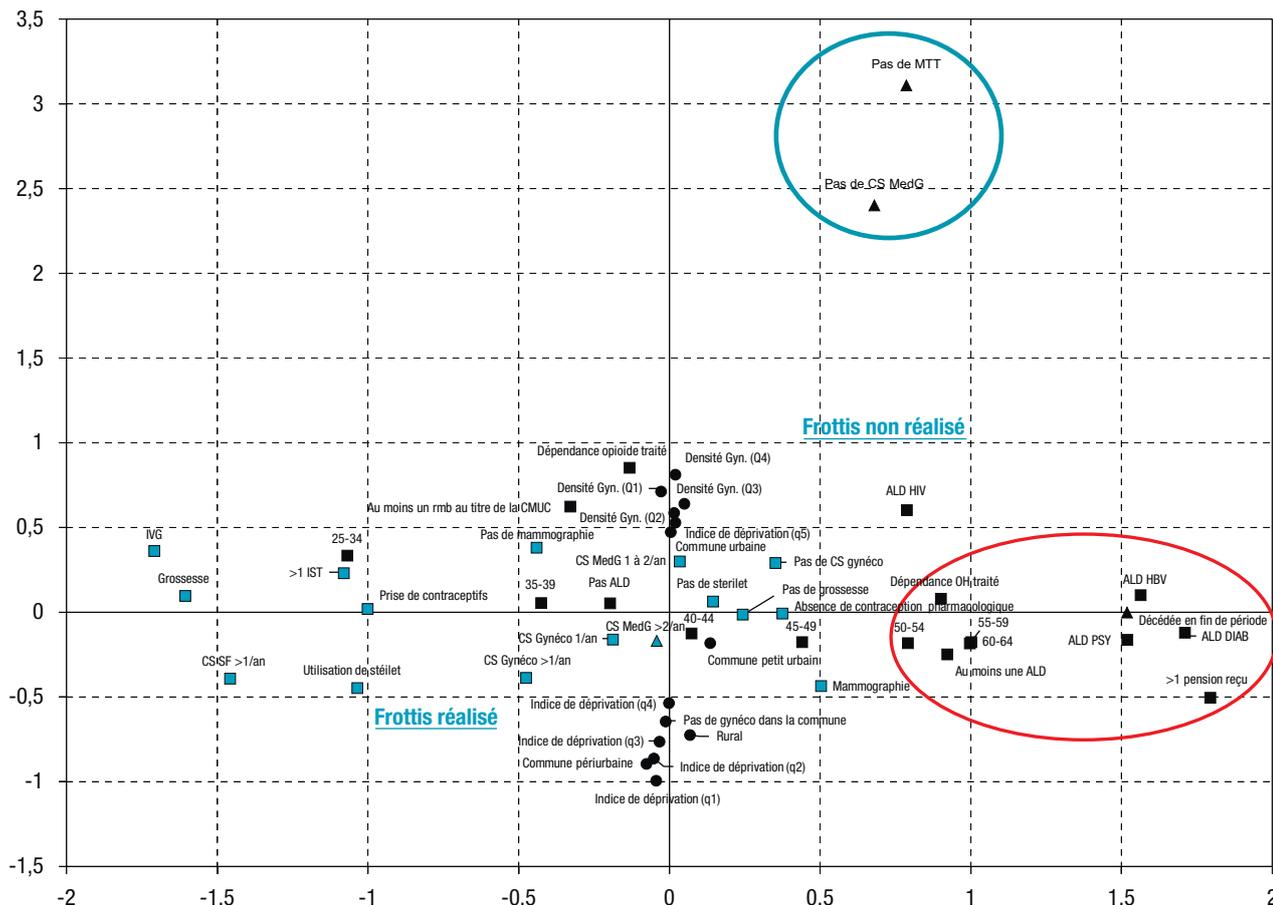
## Discussion et conclusion

L'étude a permis de caractériser les femmes ne réalisant pas de FCU de dépistage et les facteurs associés à une moindre participation au dépistage par FCU.

Les caractéristiques identifiées sont cohérentes avec les principaux freins associés à la participation au dépistage du CCU identifiés dans la revue systématique de littérature publiée en 2010 par la Haute Autorité de santé (HAS)<sup>5</sup>.

Figure 2

Analyse des correspondances multiples (ensemble des femmes)



Elles rejoignent également les conclusions de la revue de la littérature effectuée en amont de l'étude et basée sur l'analyse de références en langues française et anglaise datant de moins de cinq ans, sauf publications majeures antérieures : 400 articles scientifiques identifiés, dont 93 retenus et analysés et 84 intégrés dans l'analyse, 22 documents issus de la littérature grise sélectionnés, dont 10 retenus<sup>7</sup>. Cette analyse de la littérature a identifié les principaux groupes de femmes non-participantes au dépistage du CCU. Il s'agissait des femmes de plus de 50 ans, de celles qui étaient dans une situation économique et/ou sociale défavorable ainsi que celles dans une situation de santé défavorable. Des situations particulières ont également été constatées<sup>7-15</sup>.

Sur le plan médical, la présence de comorbidités, l'absence ou le moindre recours au système de soins ou de santé, les situations de handicap ou de dépendance ainsi que le fait d'être hébergée en institution étaient associés à une non-participation au dépistage. Les études indiquaient de façon convergente que les femmes atteintes de pathologies chroniques constituaient un sous-groupe particulièrement à risque de sous-dépistage du CCU. En effet, ces femmes sont amenées à privilégier les suivis et examens médicaux fréquents dans le cadre de leur pathologie au détriment d'autres actes médicaux, notamment ceux de prévention et de dépistage. Tant du point de vue du

professionnel de santé que de la femme elle-même, il s'agirait à la fois d'une « lassitude » à réaliser des examens supplémentaires et d'une certaine crainte à révéler un nouveau problème médical<sup>3</sup>.

Les bases de données médico-administratives telles que l'EGB ne renseignant pas les caractéristiques sociales des populations, la revue de la littérature complète l'approche quantitative, montrant une association entre l'absence de recours au dépistage du CCU et les facteurs économiques ou sociaux suivants :

- être sans activité professionnelle ;
- être célibataire ou sans relation stable et ne pas avoir d'enfant (vivre seule) ;
- être en situation socioéconomique délicate (faible revenu, absence de couverture sociale ou de santé) et/ou vivre dans un environnement défavorisé ;
- avoir un faible niveau d'études (arrêt des études avant ou au lycée) ;
- être migrante ou d'origine migrante.

Elle a également permis d'identifier des situations spécifiques vis-à-vis du CCU (sur-risque d'infection HPV et/ou moindre recours au FCU)<sup>7</sup>. Il s'agissait :

- des femmes en situation de prostitution, du fait de leur exposition à des risques sanitaires

élevés en raison de leur activité professionnelle, de leurs conditions de vie souvent dégradées et d'une vulnérabilité individuelle et sociale ;

- des femmes en détention, qui cumulent vraisemblablement plusieurs facteurs de vulnérabilité les exposant à un moindre dépistage du CCU et pour lesquelles la principale difficulté réside dans le suivi et la prise en charge en cas de test positif après la sortie du milieu pénitentiaire ;
- des femmes migrantes en situation irrégulière ainsi que des femmes roms, principalement en raison de difficultés d'accès aux droits, du manque d'informations sur le système de santé, des barrières de la langue ou culturelles, des expulsions des lieux de vie, etc. ;
- des femmes homosexuelles, du fait d'une absence ou d'un moindre suivi gynécologique (pas de contraception nécessaire), de leur moindre perception du risque de CCU et des informations de prévention hétéro-normées.

Par ailleurs, la part des femmes non-participantes a été estimée à 39% de la population-cible et, en miroir, celle des femmes ayant réalisé un moins un FCU en quatre ans à 61%. Cette estimation n'est pas directement comparable à celle réalisée par la HAS en 2010<sup>5</sup> en raison de modalités et de périodes d'estimation différentes, mais elle est proche de celle réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2015 (63% de couverture du dépistage du CCU à cinq ans chez les femmes du régime général de l'Assurance maladie pour la période 2009-2013)<sup>4</sup>.

Les principales limites de l'analyse des données sont liées aux caractéristiques propres de l'EGB<sup>16</sup>. Par construction, l'analyse est limitée aux seuls bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie (qui couvre 91% des assurés sociaux) et il est possible que des différences existent avec les bénéficiaires des autres régimes en termes de caractéristiques, de recours à la prévention et aux soins et, par là-même, de participation au dépistage du CCU. L'absence des FCU réalisés à l'hôpital introduit un biais, en particulier pour les personnes en ALD (qui bénéficient souvent d'une prise en charge hospitalière incluant, pour certaines pathologies, un suivi gynécologique) ainsi que pour les personnes en situation de précarité, plus fréquemment prises en charge à l'hôpital. L'ALD ne constitue qu'un moyen indirect pour estimer la population concernée par une pathologie (non-déclaration ou déclaration tardive en fonction des pathologies).

Les résultats concernant les effets de la fréquence des consultations d'un gynécologue et de la densité de gynécologues témoignent de la complexité de la notion d'accès à cette spécialité qui comprend, outre l'accessibilité spatiale et géographique, le recours, c'est-à-dire l'accès effectif des populations, lié à des facteurs sociaux, économiques, culturels ou de disponibilité des professionnels (horaires, délai d'obtention d'un rendez-vous, etc.). Par ailleurs, il est probable que la granularité des données concernant le lieu géographique de résidence minore l'effet de la défavorisation

(absence de données à un niveau infra-communal). Enfin, les informations disponibles dans l'EGB ne permettent pas d'analyser les caractéristiques des prescripteurs et leur impact sur la participation de leurs patientes au dépistage. Des compléments pourraient être utilement apportés à partir d'analyses sur le profil des prescripteurs réalisées sur données exhaustives de l'Assurance maladie.

Les caractéristiques associées à la non-participation ne sont pas exclusives et certaines femmes les cumulent (elles peuvent, par exemple, appartenir à la tranche d'âge la plus jeune et être bénéficiaires de la CMUc). D'autre part, l'étude montre qu'une partie de ces femmes est en contact régulier avec le système de santé, consulte fréquemment un professionnel de santé, voire bénéficie d'un suivi gynécologique, ce qui met en exergue l'importance de la parole médicale puisque, comme suggéré par les résultats du Baromètre cancer 2010, les femmes non dépistées indiquent que le fait que le médecin leur en parle les amènerait à participer au dépistage<sup>17</sup>.

Il apparaît en outre que certains groupes ne pourront pas, ou difficilement, être ciblés pour des raisons techniques et/ou éthiques, liées à l'identification ou à la constitution de fichiers, ou d'efficacité des modalités habituelles d'invitation des programmes de dépistage organisé (invitations par courrier à partir des fichiers de l'Assurance maladie).

Néanmoins, les résultats permettent d'estimer quantitativement le nombre total de femmes non-participantes que le programme organisé devra cibler et, au sein de cette population, d'apprécier le poids de chacun des sous-groupes et les moyens qu'il sera nécessaire de déployer pour les atteindre. Ainsi, l'INCa a estimé que les femmes de plus de 50 ans non-participantes au dépistage représentent environ 40% de la population-cible du dépistage, mais représentent près de la moitié des femmes non-participantes (3,2 millions de femmes sur un total de 6,6 millions de femmes de 25 à 65 ans non-participantes). Il a également estimé que les femmes bénéficiant de la CMUc ont un taux de recours de 10 points inférieur à la moyenne et représentent 9% des femmes non-participantes<sup>18</sup>.

Dès lors, il s'agit de confronter ces données à des propositions d'actions potentiellement différenciées, en direction de chacun des groupes de population identifiés, tout en conservant une articulation avec le dépistage spontané. La particularité du DO CCU sera de s'inscrire dans un juste équilibre entre des approches universelles et des approches ciblées.

À terme, pour atteindre les objectifs de réduction des inégalités de santé portés par le Plan cancer 2014-2019, le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus s'inscrira dans une démarche d'universalisme proportionné, en proposant un dépistage à toutes les femmes avec des modalités ou une intensité variant selon leurs besoins et, dans un même temps, en agissant pour réduire les obstacles du recours au dépistage. ■

## Remerciements

Les auteurs remercient les membres du Comité scientifique de l'étude pour leur contribution à la qualité de l'étude : Pr J-J Baldauf (CHU de Strasbourg), Dr A-S Banaszuk (Structure de gestion du Maine-et-Loire), N Beltzer (Santé publique France), Dr M-B Ben Hadj Yahia (CHRU de Lille), J Bonastre (Institut Gustave-Roussy), Dr V Dalstein (CHU de Reims), Dr M Flori (université de Lyon 1), J Gaillot (Institut national du cancer), C Gastaldi-Ménager (CnamTS), K Haguenoer (CHRU de Tours), F Hamers (Santé publique France), P Jordan (Institut national du cancer), G Launoy (CHU de Caen, Inserm), C Le Bihan (Institut national du cancer), P Lucidarme (Collège national des sages-femmes), E Ricard (Ligue nationale contre le cancer), J-P Romarin (Agence régionale de santé Occitanie), C Rumeau-Pichon (Haute Autorité de santé), E Salines (Direction générale de la santé), N Thomas (Structure de gestion de Guyane), A Trugeon (Observatoire régional de Picardie), H Vandewalle (Institut national du cancer), A-S Woronoff (Registre des cancers du Doubs), L Zanetti (Haute Autorité de santé).

## Références

- [1] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. 2015 ; 66 p. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015-Rapport-technique>
- [2] 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-2014-2019-priorites-et-objectifs>
- [3] Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 1, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. 90 p. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1>
- [4] Institut national du cancer. Annexe 4. Analyse des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 1, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. 72 p. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Vers-un-depistage-organise>
- [5] Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France : argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. 235 p. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)
- [6] Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(11):982-9.
- [7] Institut national du cancer. Annexe 1. Revue de la littérature. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 1, appui à la décision.

Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. 153 p. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Vers-un-depistage-organise>

[8] 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;14:465.

[9] Menvielle G, Richard JB, 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.* 2014;25(8):977-83.

[10] Lavoué V, Gautier C, Piette C, Porée P, Mesbah H, Foucher F, *et al.* Histoire cytologique de 191 patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus en région Bretagne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2009;38(5):396-403.

[11] Limmer K, LoBiondo-Wood G, Dains J. Predictors of cervical cancer screening adherence in the United States: a systematic review. *J Adv Pract Oncol.* 2014;5(1):31-41.

[12] Nelson W, Moser RP, Gaffey A, Waldron W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for U.S. women aged 25-64: data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(11):1759-68.

[13] 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.* 2012;21(1):82-8.

[14] Seidel D, Becker N, Rohrmann S, Nimptsch K, Linseisen J. Socio-demographic characteristics of participation in the opportunistic German cervical cancer screening programme: results from the EPIC-Heidelberg cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(4):533-41.

[15] Park MJ, Park EC, Choi KS, Jun JK, Lee HY. Sociodemographic gradients in breast and cervical cancer screening in Korea: the Korean National Cancer Screening Survey (KNCS) 2005-2009. *BMC Cancer.* 2011;11:257.

[16] Haut Conseil de la santé publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche. Paris: HCSP; 2012. 56 p. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258>

[17] Beck F, Gautier A (dir.). Baromètre cancer 2010. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2012. 272 p. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BaroCancer2010/index.asp>

[18] Institut national du cancer. Annexe 6. Analyse d'impact budgétaire. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 1, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. 98 p. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Vers-un-depistage-organise>

## Citer cet article

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 Epidémiol Hebd.* 2017;(2-3):39-47. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_3.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_3.html)

## ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

// COST-EFFECTIVENESS EVALUATION OF CERVICAL CANCER SCREENING IN FRANCE

Stéphanie Barré<sup>1</sup> (sbarre@institutcancer.fr), Marc Massetti<sup>2</sup>, Henri Leleu<sup>2</sup>, Frédéric de Bels<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut national du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup> Public Health Expertise, Paris, France

Soumis le 7.10.2016 // Date of submission: 10.7.2016

### Résumé // Abstract

**Introduction** – L'Institut national du cancer a conduit une étude médico-économique de la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) afin d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies de dépistage organisé (DO).

**Méthodes** – L'étude est fondée sur un modèle de microsimulation qui reproduit l'histoire naturelle du CCU. Les stratégies de DO incluaient la situation actuelle et des stratégies de DO avec invitation des femmes non-participantes au dépistage. Différents tests (frottis cervico-utérin (FCU), test HPV, double marquage immuno-chimique p16/Ki67) et plusieurs intervalles de dépistage (3, 5 et 10 ans) ont été évalués.

**Résultats** – Toutes les stratégies de DO testées permettent d'améliorer la couverture du dépistage du CCU et de diminuer l'incidence et la mortalité qui lui sont liées. Les réductions d'incidence et de mortalité étaient comprises entre 13% et 26% et les gains d'espérance de vie atteignaient 35 à plus de 60 ans pour 10 000 femmes. Les stratégies de « rationalisation de la participation du dépistage spontané », « DO par FCU triennal avec auto-prélèvement HPV » et « DO par test HPV tous les 5 ans » constituaient la frontière d'efficacité.

**Conclusion** – Conformément au Plan cancer 2014-2019, l'étude confirme l'intérêt de déployer en France un programme de DO du CCU (incluant l'invitation et la relance des femmes ne participant pas spontanément au dépistage) par FCU triennal puis, à terme, par test HPV tous les 5 ans.

**Introduction** – The French National Cancer Institute conducted a medico-economic study of the implementation of cervical cancer (CC) screening to evaluate the cost-effectiveness of various organized screening (OS) strategies.

**Methods** – The study is based on a microsimulation model that replicates the natural history of CC. OS strategies included the current situation, and OS with mailed invitations to non-participating women. Various screening tests (Pap test, HPV, p16/Ki67 dual stain) and different OS intervals (3, 5 and 10 years) were assessed.

**Results** – All OS strategies tested improve screening coverage and reduce CC incidence and CC-related mortality. Incidence and mortality reductions related to CC were between 13% and 26%, and life expectancy gains of 35 to 60 years for 10,000 women. The efficiency frontier consisted of the following strategies: limitation of CC over-screening by strict compliance with the recommended 3-year interval, OS based on Pap-tests every 3 years + HPV self-sampling, and OS based on HPV testing every 5 years.

**Conclusion** – Consistent with the 2014-2019 French Cancer Plan, the study shows that switching to a Pap-test based OS (with a call-recall system for non-participating women) every three years remains a cost-effective alternative, and could lead the way to implementing HPV-testing in the forthcoming years in France.

**Mots-clés** : Dépistage, Cancer du col de l'utérus, Coût-efficacité, Inégalités sociales, Modélisation

// **Keywords**: Screening, Cervical cancer, Cost-effectiveness, Social inequalities, Modeling

### Introduction

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (CCU) se déroule sur une durée de 15 à 20 ans, selon un continuum de lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN) qui font suite à la persistance de l'infection par un papillomavirus humain (HPV) oncogène à haut risque.

En France, le dépistage du CCU est avant tout un dépistage spontané (ou individuel) fondé sur un

dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU normaux réalisés à un an d'intervalle<sup>1</sup>. Le taux de couverture global du FCU triennal a été estimé à 56,6% des femmes sur la période 2006-2008. Ce taux, qui peut paraître élevé, masque d'importantes disparités en termes d'âge, de situation socioéconomique et au plan géographique. Ainsi, 40 à 50% des femmes concernées ne participent pas du tout ou de façon irrégulière au dépistage<sup>1,2</sup> (voir aussi l'article de S. Barré et coll. dans ce même numéro).

Des expérimentations de dépistage organisé (DO) menées en France ont montré, pour la période 2010-2012, une augmentation du taux de couverture du dépistage global de 5 à 15 points<sup>3</sup>. En 2010, la Haute Autorité de santé a recommandé de considérer les places du test HPV et du double marquage immuno-chimique p16/Ki67 en DO et d'évaluer l'impact au long terme de la vaccination anti-HPV sur les stratégies de dépistage<sup>1</sup>.

Le Plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif de permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du CCU *via* un programme national de dépistage organisé (DO) (action 1.1). Il prévoit également d'évaluer sous l'angle médico-économique la stratégie de lutte contre le CCU pour guider et réajuster les dispositifs (action 1.4)<sup>4</sup>. Dans ce cadre, l'Institut national du cancer (INCa) a conduit une étude évaluant, au plan médico-économique, la généralisation du dépistage du CCU. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficience des différentes modalités de DO sur un horizon temporel long, en tenant compte du contexte actuel, des expérimentations françaises, des alternatives possibles de prélèvement (auto-prélèvement) et d'analyse des tests (recherche d'HPV, double marquage immuno-chimique p16/Ki67) ainsi que des évolutions attendues en termes de caractéristiques de la population cible et de démographie médicale.

## Matériel et méthodes

L'étude s'est déroulée d'octobre 2014 à juin 2016. Elle a consisté à élaborer un modèle de simulation reproduisant l'histoire naturelle du CCU et permettant de comparer, de façon systématique et quantitative, les options et les conséquences de stratégies en termes de résultats attendus et de coûts. Des analyses de type coût-efficacité et coût-utilité (encadré 1) ont été conduites à partir des résultats de la modélisation.

Un comité de pilotage scientifique a été constitué pour apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'évaluation. Les membres de ce comité ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à l'INCa, qui les a analysées et publiées sur son site internet.

## Structure du modèle

La structure du modèle est celle initialement développée par Demarteau et coll.<sup>5</sup>, adaptée au contexte français. La simulation de l'histoire naturelle de la maladie s'appuie sur le passage des femmes à travers des états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, pour des cycles d'une durée de un an (figure 1).

La population d'analyse est générée selon ses caractéristiques d'âge, de statut CMUc (Couverture maladie universelle complémentaire), d'infection HPV, de présence de lésions précancéreuses et de cancers.

Les probabilités de transitions sont dérivées des risques de progression de la maladie issus de la littérature<sup>5</sup>.

La vaccination anti-HPV est intégrée au modèle par le biais de la couverture vaccinale spécifique par âge et son effet par la réduction de l'incidence de l'infection HPV associée.

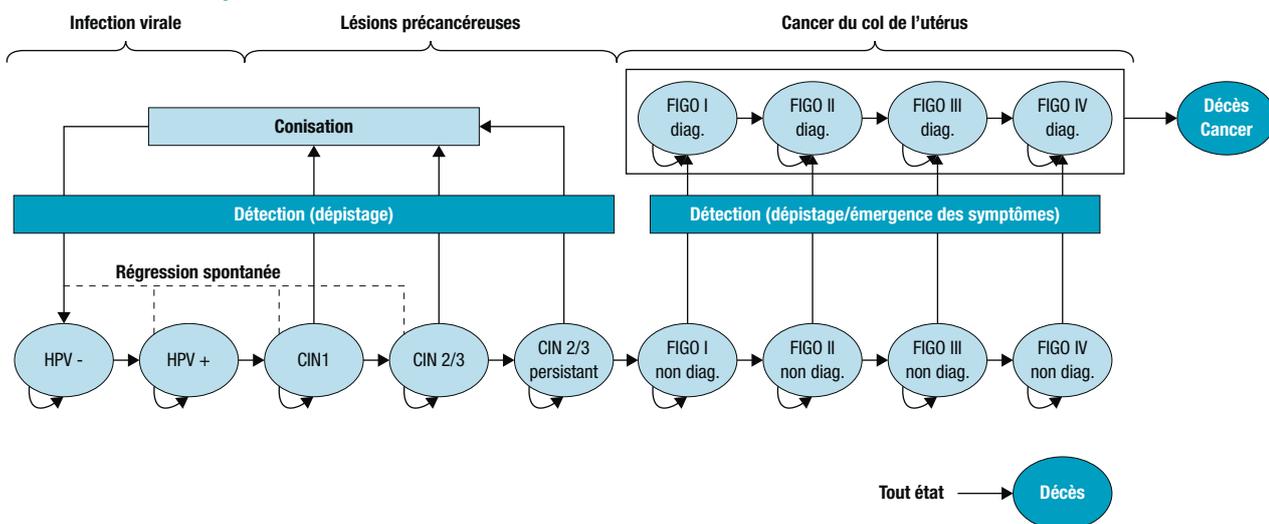
Les états cancéreux sont doublés d'un état diagnostiqué et sont associés à un risque de mortalité spécifique. Dans chaque état, les patientes peuvent décéder selon la probabilité de mortalité générale de la population de femmes françaises issue des tableaux de mortalité de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques).

## Stratégies et modalités de dépistage

Les stratégies et modalités de dépistage interviennent à chaque cycle de la simulation, permettant une prise en compte des facteurs d'adhésion

Figure 1

### Structure du modèle pour l'histoire naturelle de la maladie du cancer du col de l'utérus



HPV : papillomavirus humain ; CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale.

## Les analyses de décision en économie de la santé : études coût-efficacité et coût-utilité

Les **analyses coût-efficacité** sont menées pour évaluer les résultats à la fois économiques et de santé des technologies de santé. Elles sont conçues pour aider à la prise de décision et visent à mettre en perspective les résultats cliniques et les effets sur la santé que les interventions de santé peuvent apporter et les coûts qu'elles généreront et/ou supprimeront.

Dans une analyse coût-efficacité, les coûts et l'efficacité d'une intervention et de ses alternatives sont estimés. Leurs différences de coûts et d'effets sont calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet. On parle de coût différentiel, d'effet différentiel et de **ratio différentiel coût-résultat (RDCR)**.

Dans le cas de deux stratégies de traitement a et b ayant des coûts et effets respectifs  $Coût_a$ ,  $Coût_b$ ,  $Effet_a$  et  $Effet_b$ , on a la formule :

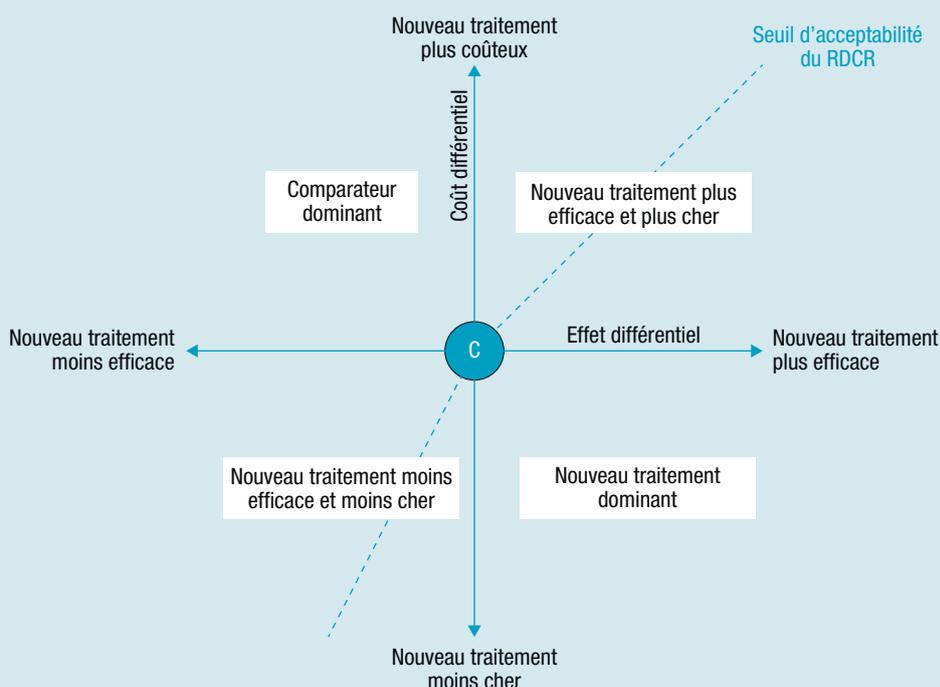
$$RDCR = \frac{Coût_a - Coût_b}{Effet_a - Effet_b} = \frac{Coût_{différentiel}}{Effet_{différentiel}}$$

Pour comparer les effets des interventions entre les pathologies, les agences d'évaluation en santé ont souhaité disposer d'une mesure de résultats pouvant être utilisée dans toutes les disciplines.

L'unité de mesure la plus répandue répondant à ce besoin est **l'année de vie ajustée par sa qualité ou QALY (Quality Adjusted Life Year)**. Les QALYs visent à capturer les effets des traitements en termes de survie et de qualité de vie liée à la santé simultanément.

Dans les **études coût-utilité**, la valeur du RDCR reflète le coût additionnel qui doit être consenti pour obtenir une année de vie ajustée par sa qualité supplémentaire.

Le plan coût-efficacité est un moyen courant de représenter graphiquement les RDCR des interventions.



- Une intervention à la fois moins coûteuse et plus efficace que le comparateur est dite **dominante** et est représentée au quadrant sud-est de la figure.
- Une intervention plus coûteuse et moins efficace est dite **dominée** et est représentée dans le quart nord-ouest du plan coût-efficacité. Une stratégie peut également être dominée par l'association de deux stratégies qui se révélerait à la fois plus efficace et moins chère. La stratégie est dite **faiblement dominée**.
- Les situations représentées dans les autres quadrants du plan correspondent à des scénarios plus coûteux et plus efficaces ou moins coûteux et plus efficaces et requièrent un arbitrage en termes de décision, correspondant au **seuil coût-efficacité** au-delà duquel la société n'est plus encline à payer pour un QALY supplémentaire.

aux pratiques de dépistage, de la sensibilité et de la spécificité des différentes modalités de dépistage mises en œuvre et des parcours de soin des femmes dépistées.

La fréquence de dépistage spontané des femmes est déterminée au début de la simulation. Le délai entre deux FCU et la probabilité de participer (ajustée en fonction du risque relatif de participation lié aux caractéristiques d'âge et de statut CMUc) ont été estimés à partir d'analyses réalisées dans le cadre de précédents travaux (tableau 1)<sup>2</sup>. À chaque cycle, les femmes n'ayant pas réalisé le dépistage ou n'ayant pas reçu d'invitation au cours des trois dernières années sont invitées à participer au dépistage.

Le délai de participation après un test HPV négatif est fixé par la modalité évaluée (3, 5 ou 10 ans).

Les femmes participantes réalisent un test de dépistage dont les résultats dépendent de l'état dans lequel se trouve la femme et des performances des tests (sensibilité et spécificité).

Les modalités de prise en charge après un dépistage positif ont été déterminées, selon les stratégies évaluées, soit à partir des données des expérimentations françaises, reflétant la pratique en vie réelle, soit en fonction des algorithmes de prise en charge recommandés<sup>6</sup>.

### Population simulée

La population simulée dans le modèle correspond à l'ensemble des femmes âgées de 25 à 65 ans présentant les caractéristiques de la population françaises<sup>2,6</sup>.

Tableau 1

### Risques relatifs de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge des femmes et de leur statut CMUc par rapport à la population générale des femmes éligibles

Sous-groupe	Risque relatif*
<b>Âge</b>	
25-30 ans	1,06
30-35 ans	1,08
35-40 ans	1,07
40-45 ans	1,04
50-55 ans	0,92
55-60 ans	0,82
60-65 ans	0,77
<b>Statut CMUc</b>	
CMUc	0,80
Non CMUc	1,03

\* vs population générale des femmes éligibles.

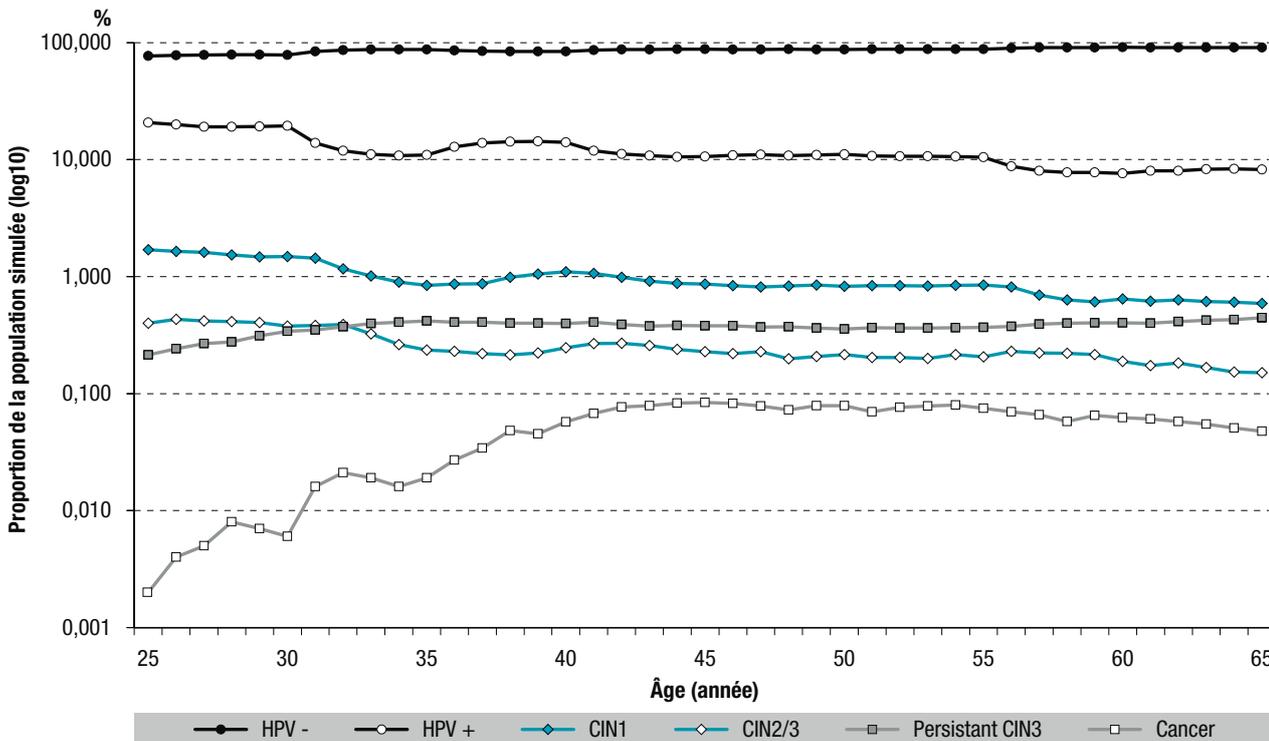
CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire.

Source : Santé publique France, communication personnelle.

La répartition par âge des femmes parmi les différents états associés à l'évolution naturelle de l'infection par HPV a été obtenue à l'aide du modèle en réalisant une simulation pour une cohorte de femmes âgées de 14 ans. Ceci a permis de déterminer pour chaque âge le taux de femmes infectées, porteuses de lésions CIN 1, 2/3 ou 2/3 persistantes et porteuses de cancer de grade FIGO I, II, III ou IV (figure 2).

Figure 2

### Répartition par âge de la population simulée dans les états liés à l'infection par HPV



HPV : papillomavirus humain ; CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale.

## Choix structurant de l'évaluation

Les critères de résultats principaux étaient la survie et la survie ajustée par la qualité de vie (QALY). Le nombre de cancers diagnostiqués, de colposcopies et de conisations réalisées constituaient des critères secondaires. L'efficacité des stratégies de dépistage étudiées a été appréciée au moyen du rapport différentiel coûts-résultats (RDCR) qui permet d'apprécier le coût par unité de résultat supplémentaire (coût pour une année de vie/QALY gagné(e), par lésion précancéreuse diagnostiquée, par décès/cancer du col/hystérectomie évités, etc.).

L'analyse s'est placée dans un cadre cohérent avec les objectifs du Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et de la mortalité associées au cancer, en excluant les stratégies susceptibles de conduire à une détérioration de la situation actuelle sur ces deux critères.

L'analyse a été conduite vie entière jusqu'à la disparition de la cohorte et la perspective était la perspective collective tous payeurs (incluant l'État, l'Assurance maladie, les assurances complémentaires de santé et les femmes).

L'évaluation des coûts a identifié toutes les ressources mobilisées dans le cadre du dépistage et du traitement de la population dépistée et/ou malade. Les ressources ont été valorisées selon leur coût de production (coûts directs uniquement).

Les coûts et les résultats ont été actualisés au taux annuel de 4% et, après 30 ans, à 2%.

Les coûts de prise en charge des cancers par stade de sévérité sont issus du modèle de Dervaux et coll.<sup>7</sup>. La valorisation des autres coûts et consommation de ressources a été effectuée à partir des tarifs de l'Assurance maladie et des données issues des expérimentations. Les valeurs d'utilités et désutilités associées aux états de santé, aux actes diagnostiques réalisés et à l'attente des résultats des tests de dépistage sont issues de la littérature<sup>5,8,9</sup>. Enfin,

par hypothèse, les femmes ayant un CCU voient leur qualité de vie affectée à partir du diagnostic ou de l'apparition des symptômes du cancer pendant 15 ans.

En outre, en complément de l'analyse de référence, des analyses en scénario et en sous-groupes de la population-cible (femmes de plus de 50 ans, femmes de 25 ans, femmes bénéficiaires de la CMUc, femmes en sur-risque d'infection) ont été réalisées, ainsi que des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

## Interventions comparées

L'INCa a comparé des stratégies possibles de DO à la situation actuelle (dépistage spontané par FCU triennal). Les stratégies de DO étaient définies par le test de dépistage primaire et de confirmation en cas de résultat positif (FCU, test HPV, double marquage immunochimique p16/Ki67) (encadré 2) et la fréquence associée (3,5 et 10 ans). Elles incluaient systématiquement la participation spontanée au dépistage et une modalité d'invitation et de relance pour les femmes non spontanément participantes. Les stratégies de DO testées comprenaient une modalité d'amélioration du suivi des femmes dépistées positives par une réduction des taux de pertes de vue (missions dévolues aux structures de gestion des DO).

La stratégie de DO triennal par invitation et relance des femmes non-participantes à réaliser un FCU a fait l'objet de variantes : ciblage spécifique des bénéficiaires de la CMUc, envoi d'auto-prélèvements HPV vaginal ou urinaire chez les femmes relancées.

La rationalisation de la participation spontanée et la généralisation de l'invitation et relance à l'ensemble des femmes éligibles, sans possibilité de dépistage spontané, ont également été testées pour évaluer l'impact et les économies potentielles associées au strict respect de l'intervalle recommandé de 3 ans.

Encadré 2

### Tests de dépistage évalués dans le modèle

Le **frottis cervico-utérin (FCU)** ou frottis est un examen médical qui consiste à prélever des cellules au niveau du col utérin. Le recueil réalisé à visée de dépistage permet, par une **analyse cytologique**, d'identifier des modifications cellulaires évocatrices de lésions précancéreuses ou de cancer.

*Par convention dans l'article, FCU et frottis désignent l'analyse cytologique et non le prélèvement.*

Le **test HPV** (test de recherche du génome (ADN) des papillomavirus humains) est un test de biologie moléculaire réalisé à partir d'un prélèvement cellulaire au niveau du col utérin (FCU ou auto-prélèvement). Il détecte les infections HPV par identification de la présence d'ADN viral et permet de déterminer la présence de certains types viraux à haut risque oncogène (HPV-HR). Les HPV-HR constituent un facteur de risque de lésion précancéreuse ou de cancer du col de l'utérus.

Le **double marquage immunochimique p16/Ki67** est une technique de marquage immunologique des cellules, utilisé en histologie ou en cytologie. p16 et Ki67 sont des témoins intracellulaires de la transformation de la cellule : la surexpression de la protéine p16 est le reflet d'une infection virale par un HPV-HR et l'antigène Ki67 est un marqueur de la prolifération cellulaire. L'analyse combinée permet d'estimer le risque évolutif des lésions précancéreuses.

Le FCU, le test HPV et le double marquage immuno-chimique p16/Ki67 ont été évalués « en dépistage primaire » ou en « confirmation après un résultat positif » pour des intervalles entre deux dépistages de 3, 5 et 10 ans.

## Résultats

### Calibration et validation du modèle

La calibration a été réalisée en simulant une cohorte de femmes incluses à l'âge de 14 ans et réalisant le dépistage spontané avec une participation égale à celle observée dans les bases de données de l'Assurance maladie<sup>2</sup>. Les probabilités de transition de l'état CIN 2/3 persistant à l'état cancer FIGO I ont ensuite été ajustées dans un intervalle de données probables afin de reproduire l'incidence du cancer par âge observé. La calibration a permis d'obtenir une adéquation satisfaisante entre les données modélisées et les données observées, notamment d'incidence (figure 3).

La structure et les résultats du modèle ont été validés selon un processus de validation interne. Le modèle a été testé avec des valeurs nulles attribuées aux paramètres relatifs aux caractéristiques de la cohorte, de l'infection et du dépistage, ainsi qu'aux coûts de prise en charge. La génération de la cohorte par le modèle, l'évolution des différents paramètres liés à l'infection ou encore la succession des examens réalisés dans le cadre du dépistage ont été analysées (figure 4). Une validation externe a été réalisée en confrontant les résultats du modèle à ceux retrouvés dans la littérature<sup>6</sup>.

### Évaluation de l'efficacité des stratégies de dépistage organisé

Les résultats montrent que toutes les stratégies de DO par invitation et relance des femmes non spontanément participantes au dépistage permettent d'améliorer la couverture du dépistage et de diminuer l'incidence et la mortalité liée au CCU (tableau 2).

Les stratégies visant les femmes non-participantes permettent des réductions de l'incidence et de la mortalité liées au CCU comprises entre 13% et 26%. Ces résultats se traduisent par un gain d'espérance de vie compris entre 35 et plus de 60 ans pour 10 000 femmes éligibles au dépistage. Ils suggèrent qu'il est possible d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et du nombre de décès par CCU de 30% à 10 ans, quelle que soit la stratégie retenue.

Les tests HPV réalisés tous les 10 ou 5 ans permettent de diagnostiquer jusqu'à 26% de lésions précancéreuses supplémentaires et permettent de réduire de 8% à 19% l'incidence de ce cancer, contre 14% à 15% pour la stratégie de DO fondée sur le FCU tous les 3 ans.

Les stratégies fondées sur le test HPV tous les 10 ans et tous les 5 ans avec double marquage immuno-chimique p16/Ki67 en confirmation, ainsi que la stratégie fondée sur le double marquage immuno-chimique p16/Ki67 en dépistage primaire tous les trois ans constituent la frontière d'efficacité (figure 5).

Toutefois, deux de ces trois stratégies sont associées à des RDCR supérieurs au seuil d'efficacité communément admis au plan international (30 000 à 40 000 €/QALY)<sup>10</sup> (tableau 3). Ainsi, la stratégie de DO fondée sur le test HPV tous les 10 ans apparaît comme la stratégie de référence au sens de l'analyse médico-économique. Cependant, son efficacité est conditionnée au respect du rythme de dépistage de 10 ans, ce qui constitue une modification importante des pratiques de dépistage des professionnels et des femmes. Par ailleurs, cette stratégie est associée à une réduction de l'incidence inférieure à celles des stratégies de DO fondées sur le frottis tous les 3 ans, ce qui la rend incompatible avec les priorités du Plan cancer, malgré son efficacité. En l'excluant, les résultats de l'analyse probabiliste montrent que les stratégies de DO fondé sur le FCU tous les 3 ans avec envoi de kit d'auto-prélèvement

Figure 3

### Résultat de la calibration du modèle

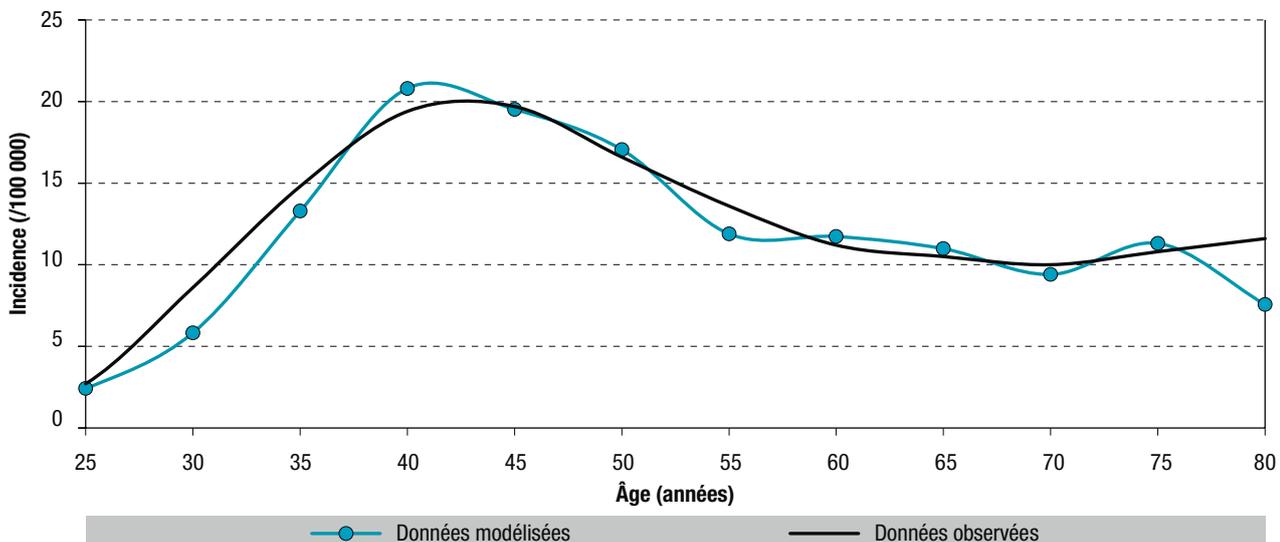
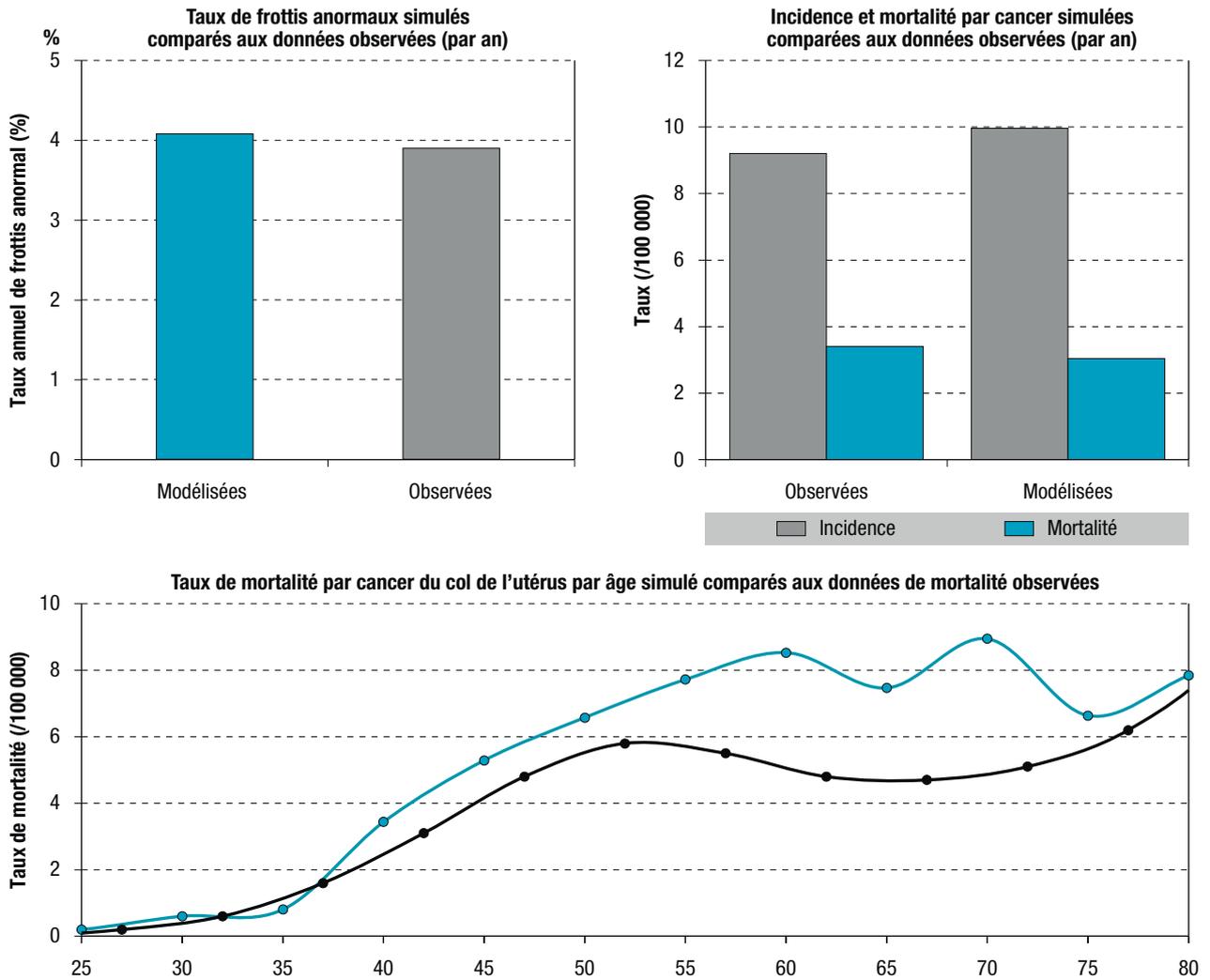


Figure 4

### Résultats de la validation interne du modèle



HPV à la relance et de DO fondé sur le test HPV tous les 5 ans sont les stratégies les plus efficaces pour des seuils de 30 000 et 40 000 €/QALY.

#### Analyse de l'incertitude

Les paramètres ayant l'impact le plus important sur les résultats étaient les coûts des tests (FCU et HPV) ainsi que l'effet du suivi en DO sur la diminution des pertues de vue<sup>6</sup>.

Dans les analyses de sensibilité, la vaccination anti-HPV ne constituait pas un paramètre susceptible de modifier la frontière d'efficacité. En effet, son impact se limite aux patientes des tranches d'âge les plus jeunes dans un contexte de faible couverture vaccinale.

Quel que soit le paramètre, la stratégie d'invitation-relance avec test HPV tous les 10 ans reste efficace au seuil de 40 000 €/QALY par rapport à la situation actuelle, même en l'absence de réduction du tarif du test et d'impact sur les pertues de vue. Des résultats similaires sont trouvés pour les stratégies d'invitation-relance avec test HPV tous les 5 ans (confirmation par FCU ou p16/Ki67).

#### Discussion et conclusion

L'étude a montré que la mise en place en France du DO du CCU (incluant l'invitation et la relance des femmes non spontanément participantes) constituait une amélioration de la situation actuelle, fondée sur le seul dépistage spontané, en termes de cancers évités, survie et survie ajustée par la qualité de vie des femmes.

Si le DO fondé sur un FCU tous les trois ans reste une stratégie efficace au seuil international de 40 000 €/QALY, le passage au test HPV en dépistage primaire a été identifié comme une situation-cible pour le programme.

Les analyses de scénarios et de sensibilité ont confirmé la robustesse des conclusions du modèle. Des résultats similaires ont été retrouvés dans des publications précédentes<sup>11-13</sup>.

Le modèle permet un gain de précision dans l'analyse par rapport à des modèles de cohorte de type Markov car opérant à l'échelle individuelle et alimenté par des données observées en vie réelle. Il reproduit plus fidèlement le comportement des femmes,

Tableau 2

**Résultats non actualisés de la modélisation : impacts sur l'incidence, la mortalité, la survie, la qualité de vie et les coûts (analyse de référence)**

Scénario	Efficacité						Coûts			
	CIN 2/3	Diagnostic CIN 2/3	Cancer	Décès par cancer	Survie $\Delta$ Survie	QALY* $\Delta$ QALY	Invitations	Dépistage	Prise en charge	Total
PS uniquement**	278	89	34	13	38,4	32,4	0	2 942	309	3 250
Rationalisation de la participation spontanée à 3 ans	0,0%	0,6%	0,9%	1,1%	- 4,2	- 3,8	0	- 60,6	9	- 59,7
IR de l'ensemble des femmes ; frottis tous les 3 ans (frottis)	0,0%	9,1%	- 10,4%	- 10,8%	27,2	24,7	501,8	- 256,8	- 34,5	210,5
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans (frottis)	0,0%	19,4%	- 14,2%	- 13,5%	35,1	32,4	195,7	133,2	- 39,2	289,7
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans avec relance par auto-prélèvement vaginal (frottis)	0,0%	20,7%	- 15,3%	- 15,2%	40,0	36,7	251,7	133,4	- 43,9	341,2
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans avec relance par auto-prélèvement urinaire (frottis)	0,0%	20,7%	- 15,3%	- 15,2%	40,0	36,7	251,7	133,4	- 43,9	341,2
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans (p16/Ki67)	0,0%	24,5%	- 16,6%	- 15,9%	41,3	38,2	195,7	184,6	- 45,7	334,6
PS + IR des NP bénéficiaires de la CMUc uniquement ; frottis tous les 3 ans (frottis)	0,0%	13,4%	- 7,3%	- 7,3%	19,6	17,9	86,1	54,7	- 18,1	122,7
PS + IR des NP ; HPV tous les 5 ans (frottis)	0,1%	25,7%	- 18,9%	- 22,5%	55,1	49,7	151,2	- 297,9	- 72,4	- 219,1
PS + IR des NP ; HPV tous les 3 ans (frottis)	0,1%	39,1%	- 21,1%	- 22,4%	55,3	50,4	151,6	998,7	- 73,1	1 077,3
PS + IR des NP ; HPV tous les 10 ans (frottis)	0,1%	2,6%	- 8,0%	- 13,6%	35,1	30,8	149,4	- 1 442,0	- 47,8	- 1 340,4
PS + IR des NP ; HPV tous les 5 ans (p16/Ki67)	0,2%	33,8%	- 22,9%	- 25,8%	62,5	56,9	151,0	15,7	- 81,2	85,5
PS + IR des NP ; p16/Ki67 tous les 3 ans (p16/Ki67)	0,1%	37,8%	- 24,3%	- 24,4%	62,4	57,5	195,7	2 333,0	- 68,7	2 460,0

\* QALY : années de vie ajustées à la qualité de vie.

\*\* Référence : incidence cumulée pour 10 000 femmes représentatives de la population française sur la vie entière.

$\Delta$  Survie &  $\Delta$  QALY : résultats incrémentaux *versus* situation actuelle pour 10 000 femmes ; coûts cumulés sur l'horizon temporel pour 10 000 femmes éligibles au dépistage (milliers d'€).

PS : participation spontanée ; IR : invitation et relance ; NP : non-participantes ; p16/Ki67 : double marquage immunochimique p16/Ki67. Le type de test de confirmation est donné entre parenthèses.

**Gris foncé** : participation spontanée uniquement (situation actuelle), rationalisation de la participation du dépistage spontané (strict respect de l'intervalle recommandé de 3 ans) et DO généralisé par invitation et relance (absence de dépistage spontané). Dépistage par frottis (FCU). **Gris clair** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par FCU. **Bleu** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par test HPV. **Blanc** : scénario basé sur l'invitation et la relance des non-participantes et dépistage par double marquage immunochimique p16/Ki67.

en prenant en compte l'ensemble des éléments et paramètres possibles du dépistage.

Sa principale limite porte sur les données de probabilités de transition, la littérature étant relativement hétérogène. De plus, compte tenu de la faible prévalence des lésions, la précision des probabilités issues de la littérature est insuffisante. Toutefois, le modèle reproduit assez fidèlement les données épidémiologiques et la comparabilité avec les résultats précédemment publiés pour la France a été maintenue<sup>6</sup>.

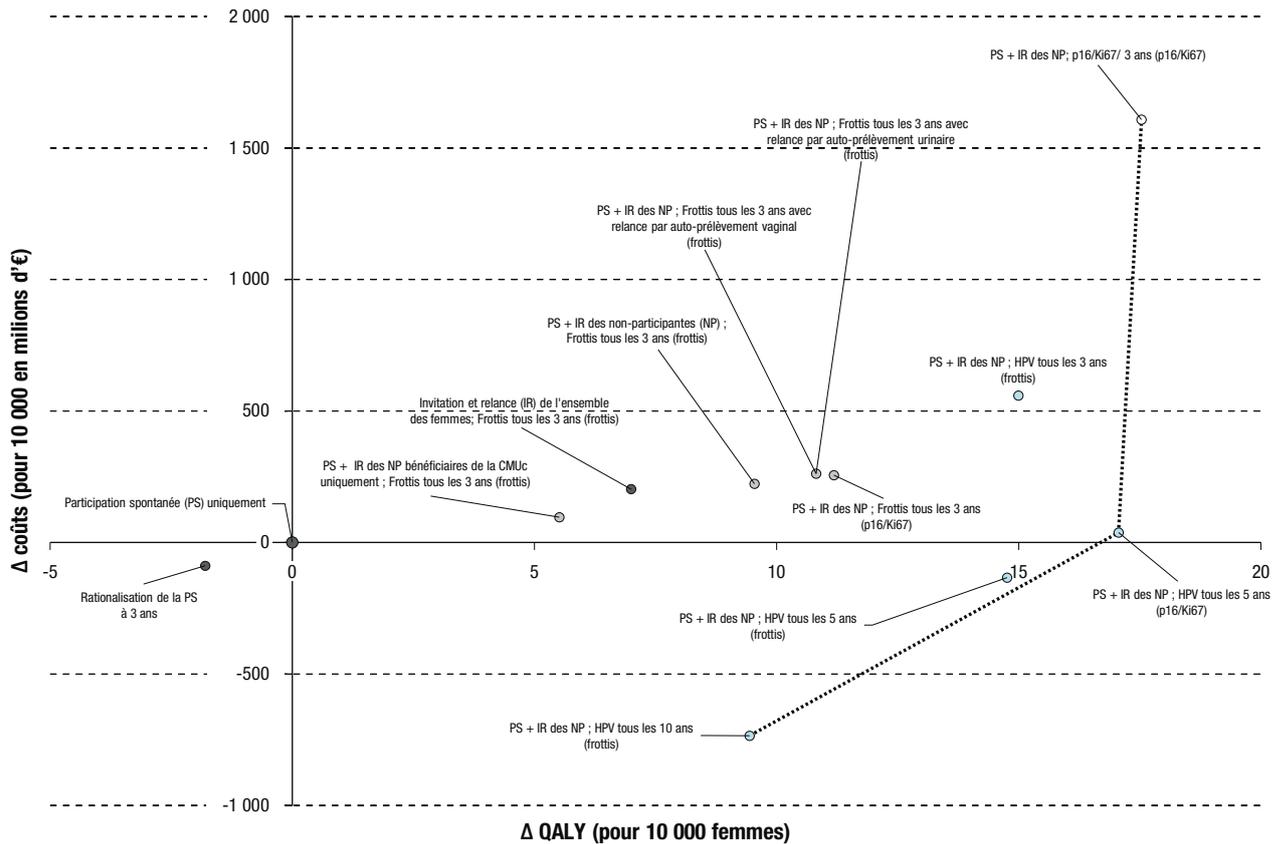
Enfin, dans la mesure où les inégalités de santé résultent d'un ensemble de déterminants et de leur interaction, les analyses ne captent que partiellement l'effet des

stratégies sur la réduction des inégalités de santé et d'accès au dépistage. Toutefois, cette problématique a été explorée par ailleurs, montrant que, dans des populations particulièrement vulnérables et difficiles à atteindre, des gains de participation importants étaient possibles pour des impacts budgétaires très faibles au regard du coût total de la généralisation du DO<sup>2</sup>.

En conclusion, l'étude a permis à l'INCa de formuler des préconisations de déploiement du programme national de DO du CCU (encadré 3) et les enjeux de la généralisation du dépistage ont été précisés : enjeu d'organisation (avec des effets non neutres sur les restes à charge pour un dépistage qui cible des femmes potentiellement en situation de vulnérabilité socioéconomique), enjeu

Figure 5

Frontière d'efficience de l'analyse de référence de l'évaluation médico-économique



Δ Survie & Δ QALY : résultats incrémentaux *versus* situation actuelle pour 10 000 femmes (la situation actuelle est donc représentée au point « 0 »). PS : participation spontanée ; IR : invitation et relance ; NP : non-participantes ; p16Ki67 : double marquage immunochimique p16/Ki67. Le type de test de confirmation est donné entre parenthèses.

**Gris foncé** : participation spontanée uniquement (situation actuelle), rationalisation de la participation du dépistage spontané (strict respect de l'intervalle recommandé de 3 ans) et DO par invitation et relance généralisé (absence de dépistage spontané). Dépistage par frottis (FCU). **Gris clair** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par FCU. **Bleu** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par test HPV. **Blanc** : scénario basé sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par double marquage immunochimique p16/Ki67.

de rationalisation des pratiques des professionnels de santé, enjeu en termes de réduction des inégalités et d'actions locales et enjeu d'organisation des parcours de santé, dans un contexte de démographie médicale des gynécologues très défavorable et de « saturation » de l'activité, mais également dans un contexte évoluant vers de nouveaux modes d'exercice ou de coopérations entre professionnels de santé. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du Comité de pilotage scientifique de l'étude pour leur contribution à la qualité de l'étude : Pr J-J Baldauf (CHU de Strasbourg), Dr A-S Banaszuk (Structure de gestion du Maine-et-Loire), N Beltzer (Santé publique France), Dr M-B Ben Hadj Yahia (CHRU de Lille), J Bonastre (Institut Gustave Roussy), Dr V Dalstein (CHU de Reims), Dr M Flori (Université de Lyon 1), J Gaillot (Institut national du cancer), C Gastaldi-Ménager (CnamTS), K Haguenoer (CHRU de Tours), F Hamers (Santé publique France), G Launoy (CHU de Caen, Inserm), P Lucidarme (Collège national des sages-femmes), E Ricard (Ligue nationale contre le cancer), J-P Romarin (Agence régionale de santé Occitanie), C Rumeau-Pichon (Haute Autorité de santé), E Salines (Direction générale de la santé), N Thomas (Structure de gestion de Guyane), A Trugeon (Observatoire régional de santé de Picardie), H Vandewalle (Institut national du cancer), A-S Woronoff (Registre des cancers du Doubs), L Zanetti (Haute Autorité de santé).

Références

[1] Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France : argumentaire. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé; 2010. 235 p. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)

[2] Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 1, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. 90 p. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1>

[3] Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):228-34. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12050](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12050)

[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-2014-2019-priorites-et-objectifs>

[5] Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model

for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health*. 2011;56(2):153-62.

[6] Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : étude médico-économique – Phase 2, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016. 98 p. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-2>

[7] Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2008. 28 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=1772](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1772)

[8] Perneger TV, Combesure C, Courvoisier DS. General population reference values for the French version of the EuroQol EQ-5D health utility instrument. *Value Health*. 2010;13:631-5.

[9] Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1501-9.

[10] Haute Autorité de santé. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé : revue de littérature. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. 76p. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2000884/fr/valeurs-de-reference-pour-l-evaluation-economique-en-sante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2000884/fr/valeurs-de-reference-pour-l-evaluation-economique-en-sante)

[11] Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, *et al.* Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 2010;17:181-9.

[12] Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, *et al.* The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer*. 2010;127:2147-58.

[13] Burger EA, Kim JJ. The value of improving failures within a cervical cancer screening program: an example from Norway. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1931-9.

#### Citer cet article

Barré S, Massetti M, Leleu H, de Bels F. Évaluation médico-économique du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Épidémiol Hebd*. 2017;(2-3):48-58. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_4.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_4.html)

Tableau 3

### Rapport différentiel coûts-résultats de l'analyse de référence de l'évaluation médico-économique

Scénario	QALY*	Coût total (milliers d'euros)*	Comparaison à la situation actuelle			Comparaison au scénario le moins cher, non-dominé		
			Δ QALY	Δ Coûts	RDCR (€/QALY)	Δ QALY	Δ Coûts	RDCR (€/QALY)
Rationalisation de la PS à 3 ans	14,60	1 138	- 1,80	- 88	48 889	- 11,24	647	Dominé
PS uniquement	16,40	1 226	0,00	0	Référence	- 9,44	735	Dominé
PS + IR des NP bénéficiaires de la CMUc uniquement ; frottis tous les 3 ans (frottis)	21,91	1 319	5,51	93	16 878	- 3,93	828	Dominé
IR de l'ensemble des femmes ; frottis tous les 3 ans (frottis)	23,40	1 428	7,00	202	28 857	- 2,44	937	Dominé
PS + IR des NP ; HPV tous les 10 ans (frottis)	25,84	491	9,44	- 735	Dominant	0,00	0	Référence
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans (frottis)	25,94	1 449	9,54	223	23 392	0,10	958	Dominé
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans avec relance par auto-prélèvement vaginal (frottis)	27,21	1 488	10,81	262	24 218	1,37	997	Dominé
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans avec relance par auto-prélèvement urinaire (frottis)	27,21	1 488	10,81	262	24 218	1,37	997	Dominé
PS + IR des NP ; frottis tous les 3 ans (p16/Ki67)	27,58	1 482	11,18	256	22 891	1,74	991	Dominé
PS + IR des NP ; HPV tous les 5 ans (frottis)	31,16	1 093	14,76	- 133	Dominant	5,32	602	Faible dominance**
PS + IR des NP ; HPV tous les 3 ans (frottis)	31,39	1 785	14,99	559	37 290	5,55	1 294	Dominé
PS + IR des NP ; HPV tous les 5 ans (p16/Ki67)	33,46	1 264	17,06	38	2 222	7,62	773	101 435
PS + IR des NP ; p16/Ki67/3 ans (p16/Ki67)	33,93	2 834	17,53	1 608	91 703	8,09	2 343	3 302 932

\* Résultats actualisés sur l'ensemble de l'horizon temporel exprimés pour 10 000 femmes.

\*\* Faible dominance : la stratégie est dominée au sens de la domination étendue, c'est-à-dire dominée par une association de deux stratégies constituant la frontière d'efficacité.

QALY : années de vie ajustées à la qualité de vie ; RDCR : rapport différentiel coût/résultat.

**Gris foncé** : participation spontanée uniquement (situation actuelle), rationalisation de la participation du dépistage spontané (strict respect de l'intervalle recommandé de 3 ans) et DO par invitation et relance généralisé (absence de dépistage spontané). Dépistage par frottis (FCU). **Gris clair** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par FCU. **Bleu** : scénarios basés sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par test HPV. **Blanc** : scénario basé sur l'invitation et la relance des femmes non-participantes et dépistage par double marquage immunochimique p16/Ki67.

**Préconisations de l'Institut national du cancer (INCa) pour la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus**

Du fait des contraintes fortes de calendrier, des risques identifiés et des prérequis non satisfaits à ce jour pour le passage au test HPV en dépistage primaire en France (situation cible), **l'INCa préconise que le programme national de dépistage organisé (DO) du CCU se mette en place :**

- **en créant les conditions du passage à terme au test HPV en dépistage primaire**, au travers :
  - de son cahier des charges et des circuits d'information entre les professionnels de santé et acteurs impliqués ;
  - du système d'information du programme (en cours d'élaboration) ;
  - des indicateurs d'impact et d'évaluation et des données à collecter ;
  - de la généralisation du prélèvement en milieu liquide ;
  - de la mise en place du système d'assurance qualité intégrant le suivi des pratiques (dépistage, suivi, prise en charge) et de la qualité des prélèvements ;
  - d'une amplification des actions de diversification des préleveurs (incitations, coopérations, etc.) ;
  - du renforcement de l'implication du réseau des anatomo-cytopathologistes (y compris harmonisation des tarifications).
- **en tenant compte à court terme de la hiérarchisation des stratégies de DO fondée sur le FCU :**
  - en cas de ressources limitées, invitations et relances en direction des femmes bénéficiaires de la CMUc ne participant pas spontanément au dépistage dans l'intervalle recommandé ;
  - puis extension rapide des invitations/relances à l'ensemble des femmes non spontanément participantes ;
  - enfin, envoi à la relance de kits d'auto-prélèvement vaginal permettant la recherche d'ADN HPV afin d'identifier, parmi les femmes les plus réfractaires au dépistage, celles plus à risque de CCU et de concentrer les moyens dans leur direction ;
- **en mettant en place les évaluations nécessaires** afin :
  - **d'intégrer progressivement et efficacement les innovations technologiques** attendues en dépistage du CCU **dans un cadre organisé stabilisé** ;
  - **de disposer d'une visibilité plus importante sur des problématiques peu explorées en population générale ou en conditions réelles** (qualité et performance des tests, reproductibilité, fourniture à une échelle industrielle, etc.) **ainsi que sur leurs coûts de production**, de façon à autoriser une négociation tarifaire qui permette de replacer leur niveau d'efficacité en deçà des seuils généralement admis au plan international et qui les rende acceptables dans un contexte de ressources limitées et budgétaire contraint.

## 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

// VAGINAL SELF-SAMPLING IS AN EFFECTIVE METHOD TO INCREASE PARTICIPATION IN CERVICAL-CANCER SCREENING: A RANDOMIZED TRIAL IN INDRE-ET-LOIRE (FRANCE)

Ken Haguenoer<sup>1,2</sup> (ken.haguenoer@univ-tours.fr), Julie Boyard<sup>1</sup>, Somany Sengchanh<sup>1</sup>, Catherine Gaudy-Graffin<sup>3,4,5</sup>, Rachel Fontenay<sup>6</sup>, Henri Marret<sup>4,7</sup>, Alain Goudeau<sup>3,4,5</sup>, Natacha Pigneaux de Laroche<sup>8</sup>, Emmanuel Rusch<sup>2,4,6</sup>, Bruno Giraudeau<sup>4,9,10</sup>

<sup>1</sup> Centre de coordination des dépistages des cancers, CHRU de Tours, France

<sup>2</sup> Université François-Rabelais, Équipe éducation, éthique, santé, Tours, France

<sup>3</sup> CHRU de Tours, Service de bactériologie et virologie, Tours, France

<sup>4</sup> Université François-Rabelais de Tours, PRES Centre-Val-de-Loire Université, Tours, France

<sup>5</sup> Inserm U966, Tours, France

<sup>6</sup> CHRU de Tours, Unité d'évaluation médico-économique, Tours, France

<sup>7</sup> CHRU de Tours, Service de gynécologie-obstétrique, Tours, France

<sup>8</sup> Institut inter-régional pour la santé, Laboratoire de virologie, Tours, France

<sup>9</sup> CHRU de Tours, Inserm CIC1415, Tours, France

<sup>10</sup> Inserm U1153, Paris, France

Soumis le 16.09.2016 // Date of submission: 09.16.2016

### Résumé // Abstract

**Contexte** – La participation au dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) reste insuffisante dans la plupart des pays. Notre objectif était d'évaluer la performance, en termes de participation, et le rapport coût-efficacité de l'envoi, au domicile de femmes non dépistées, d'un kit pour auto-prélèvement vaginal (APV) en vue de la recherche de papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR).

**Méthodes** – En mars 2012, 6 000 femmes de 30-65 ans non dépistées, vivant en Indre-et-Loire (département couvert par un dépistage organisé du CCU) et n'ayant pas répondu à une invitation à réaliser un frottis cervico-utérin (FCU) ont été randomisées dans trois groupes : « Sans d'intervention » ; « Relance » : envoi d'une lettre incitant à réaliser un FCU ; et « Auto-prélèvement » : envoi d'un kit d'APV à renvoyer au laboratoire pour test HPV.

**Résultats** – La participation était plus élevée dans le groupe « auto-prélèvement » que dans les groupes « sans intervention » (22,5% vs 9,9%,  $p < 0,0001$ ) et « relance » (11,7%,  $p < 0,0001$ ). Dans le groupe « auto-prélèvement », 320 femmes ont réalisé un APV ; 40 femmes parmi les 44 ayant un test HPV-HR positif ont réalisé le FCU de triage recommandé (16,0%). Les ratios différentiels coût-résultat par femme dépistée supplémentaire étaient 77,8€ et 63,2€ pour les groupes « relance » et « auto-prélèvement », par rapport au groupe « sans intervention ».

**Conclusion** – L'envoi à domicile d'un kit d'APV est plus efficace et coût-efficace qu'une lettre de relance pour augmenter la participation au dépistage du CCU parmi des femmes non dépistées.

**Background** – Participation in cervical cancer screening remains insufficient in most countries. Our objective was to assess whether in-home vaginal self-sampling with a dry swab for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing was effective and cost-effective in increasing participation in cervical-cancer screening.

**Methods** – In March 2012, 6,000 unscreened women aged 30 to 65 years, living in a French region (Indre-et-Loire) covered by a cervical cancer screening program, who had not responded to an initial invitation to have a Pap smear were equally randomized in three groups: "no intervention"; "recall", women received a letter to have a Pap smear; and "self-sampling", women received a self-sampling kit to return to a centralised virology laboratory for PCR-based HPV-testing.

**Results** – Participation was higher in the "self-sampling" than in the "no intervention" group (22.5% vs 9.9%,  $p < 0.0001$ ) and the "recall" group (11.7%,  $p < 0.0001$ ). In the "self-sampling" group, 320 women used the self-sampling kit; for 44 of these women with positive HR-HPV test results, 40 had the recommended triage Pap smear. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per extra screened woman was 77.8€ and 63.2€ for the "recall" and "self-sampling" groups, respectively, compared to the "no intervention" group.

**Conclusion** – Offering an in-home, return-mail kit for vaginal self-sampling with a dry swab is more effective and cost-effective than a recall letter in increasing participation in cervical-cancer screening among unscreened women.

**Mots-clés** : Cancer du col de l'utérus, Dépistage organisé, Auto-prélèvement, Participation

// **Keywords**: Cervical cancer, Mass screening, Self-sampling, Participation

## Introduction

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus (CCU) est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 528 000 nouveaux cas et 266 000 décès en 2012<sup>1</sup>. En France, la même année, il y a eu 3 028 nouveaux cas et un nombre de décès estimé à 1 102<sup>2</sup>. Le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) a entraîné une réduction importante de l'incidence et de la mortalité associée<sup>3</sup>. Cependant, la participation au dépistage reste souvent insuffisante. En Indre-et-Loire, où l'étude a été menée, la participation est estimée à 60,5%<sup>4</sup>. Les principaux freins au dépistage sont l'accessibilité et l'acceptabilité du FCU. La France n'a actuellement pas de programme national de dépistage organisé du CCU.

L'infection persistante à papillomavirus humain à haut risque oncogène (HPV-HR) est le facteur étiologique du CCU<sup>5</sup>. Les tests HPV ont récemment été proposés comme une alternative au dépistage par FCU chez les femmes âgées de plus de 30 ans et se sont révélés être plus sensibles que le FCU pour détecter des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grade 2 ou plus (CIN2, CIN3 ou cancer). Les tests HPV effectués sur des auto-prélèvements (APV) sont performants pour la détection des infections cervicales à HPV<sup>6</sup>. De plus, les tests HPV réalisés sur des APV sans milieu de transport (écouvillon sec) sont aussi performants que ceux réalisés sur des APV avec milieu de transport liquide<sup>7,8</sup>.

Les APV ont permis d'augmenter la participation au dépistage du CCU de femmes non dépistées dans de nombreux contextes<sup>9</sup>. Cependant, la plupart des études ont utilisé des dispositifs d'APV avec un milieu de transport liquide, ce qui s'avère coûteux et peu pratique pour le prélèvement et le transport. Par ailleurs, peu d'études ont fourni des données médico-économiques.

Notre objectif était d'évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité d'une stratégie d'envoi à domicile d'un kit pour APV, avec écouvillon sec, afin d'augmenter la participation au dépistage du CCU de femmes non dépistées.

## Méthode

Depuis 2010, la structure de gestion des dépistages des cancers d'Indre-et-Loire a mis en place un programme pilote départemental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Cette structure collecte régulièrement les données de remboursement des actes de FCU *via* l'Assurance maladie et environ 90% des résultats de frottis *via* les fichiers transmis par les anatomo-cytopathologistes, ce qui permet d'identifier les femmes non dépistées. Les femmes identifiées comme non dépistées depuis trois ans ou plus sont invitées par courrier à consulter leur médecin généraliste, gynécologue ou sage-femme afin de réaliser un FCU. En l'absence de FCU dans les neuf mois, un courrier de relance est envoyé.

## Design, participantes et Interventions

Nous avons mené un essai randomisé contrôlé en trois groupes parallèles. Les femmes éligibles à cet essai devaient être âgées de 30 à 65 ans, résider en Indre-et-Loire et ne pas avoir réalisé de FCU neuf mois après le courrier d'invitation. Les trois groupes étaient : (1) « Sans intervention » ; (2) « Relance » : les femmes recevaient une lettre de relance les invitant à réaliser un FCU ; (3) « Auto-prélèvement » : les femmes recevaient un kit pour APV à domicile.

Pour le groupe « Auto-prélèvement », les femmes recevaient : (1) une lettre les invitant à réaliser l'APV ou le FCU, (2) une notice expliquant comment effectuer l'APV, (3) un écouvillon sec en nylon floqué dans un tube stérile (53080C, Copan, Brescia, Italie), (4) une pochette plastique zippée, (5) une fiche d'identification et (6) une enveloppe préaffranchie pour renvoyer l'APV au laboratoire de virologie pour test HPV. Si le test était HPV-HR positif, il était recommandé à la femme de réaliser un FCU de triage (contrôle) dès que possible. Trois et six mois après le résultat HPV-HR positif, en l'absence de FCU de triage, la femme était relancée (courrier et/ou appel téléphonique).

## Randomisation

Parmi les femmes éligibles, 6 000 ont été randomisées dans l'un des trois groupes par un prestataire informatique indépendant.

## Aspects éthiques et information

L'essai a été enregistré auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01588301. Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes de Tours. À la fin de l'étude, toutes les femmes incluses ont reçu une information complète sur les hypothèses et les résultats de l'étude.

## Analyses des prélèvements

Les FCU ont été analysés en cabinet d'anatomo-cytopathologie selon les pratiques habituelles. Les tests HPV, basés sur une technique PCR, ont été effectués dans un laboratoire centralisé. Ils ont été réalisés selon les recommandations du fabricant (INNO-LiPA HPV Genotyping Extra, Innogenetics) et suivant un protocole décrit précédemment<sup>7</sup>. Ce test permet d'identifier 28 génotypes d'HPV (15 HPV-HR, 3 probables HPV-HR, 7 HPV à faible risque et 3 types de risque inconnu).

Les résultats HPV ont été classés comme ininterprétables quand le contrôle était négatif, HPV-HR positifs quand au moins un HPV-HR ou probable HPV-HR était détecté, et HPV-HR négatifs dans les autres cas.

Pour les femmes ayant un FCU anormal, les résultats de suivi (test HPV, colposcopie, FCU de contrôle, biopsie...) ont été recueillis selon les procédures habituelles de la structure de dépistage (le taux d'exhaustivité du recueil des résultats cytologique est d'environ 90%) et conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS)<sup>10</sup>.

## Critères de jugement

Le critère de jugement était la participation à une action complète de dépistage dans les neuf mois (et 12 mois) après randomisation.

Pour les trois groupes, la réalisation d'un FCU a été considérée comme une action complète de dépistage. Dans le groupe « Auto-prélèvement », nous avons également considéré comme participation à une action complète de dépistage la réalisation d'un APV (suivi d'un FCU de triage en cas de résultat HPV-HR positif) (figure).

## Taille de l'échantillon

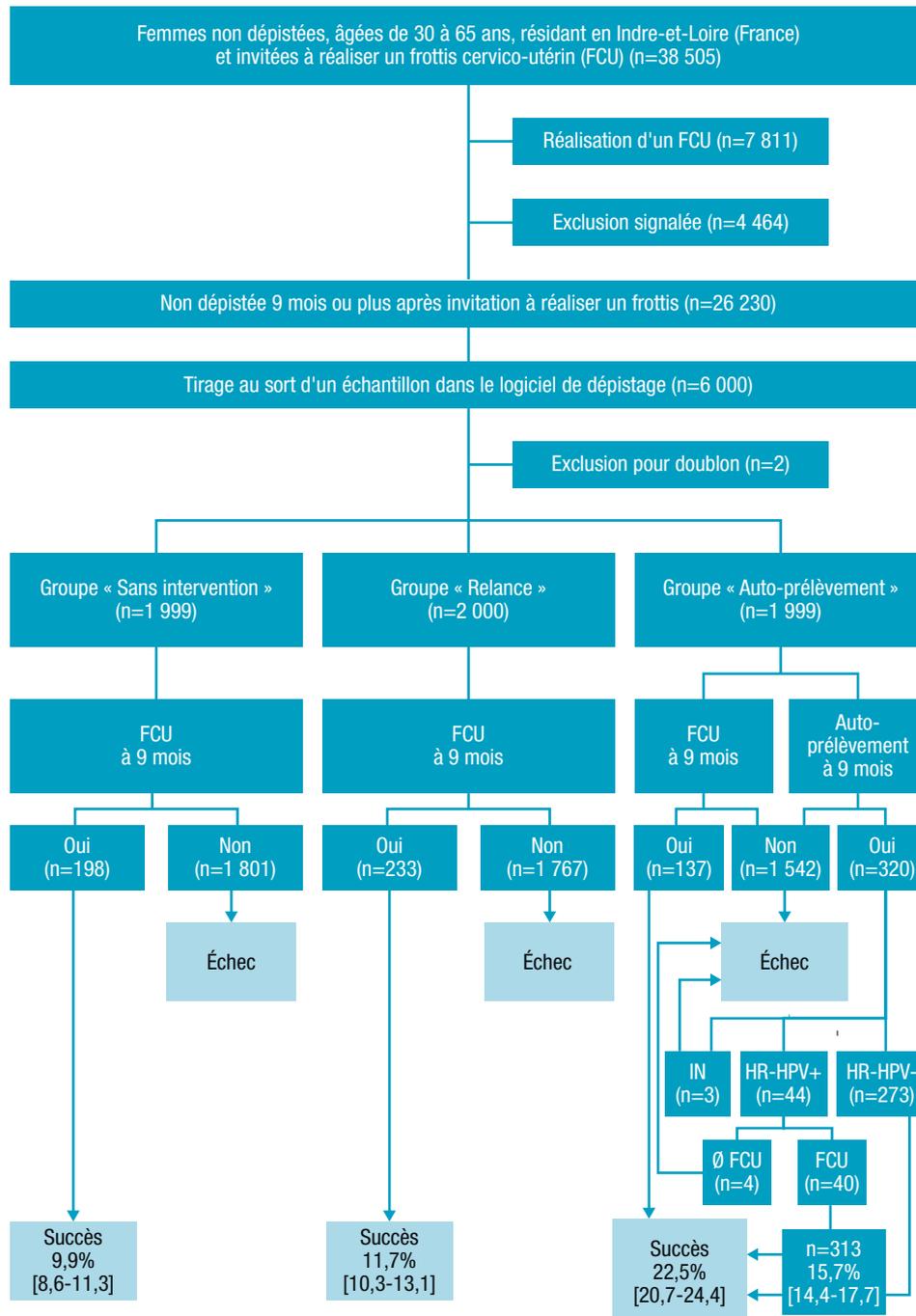
Sous l'hypothèse d'une participation à 30% dans le groupe « Sans intervention » et d'une augmentation de participation de 5% dans le groupe « Relance » et de 10% dans le groupe « Auto-prélèvement », avec un risque alpha bilatéral de 0,0167 et une puissance de 80%, 1 953 femmes par groupe devaient être incluses.

## Analyses statistiques – Évaluation médico-économique

Les taux de participation ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Le groupe

Figure

**Diagramme de flux de la population d'étude et résultats de participation, Indre-et-Loire (France)**



FCU : frottis cervico-utérin ; HPV-HR : papillomavirus humain à haut risque oncogène ; HPV-HR+ : test HPV retrouvant la présence d'au moins un HPV-HR ou probable HPV-HR ; HPV-HR- : test HPV ne retrouvant ni HPV-HR ni probable HPV-HR ; IN : test HPV ininterprétable. Les intervalles de confiance à 95% sont présentés entre crochets.

« Sans intervention » a été considéré comme référence pour les comparaisons (odds ratios : OR). Les données ont été analysées en utilisant SAS v9.2® (SAS Inc., Cary, NC).

Une analyse coût-efficacité adoptant le point de vue de la société a été réalisée selon les recommandations de la HAS<sup>11</sup>. Les coûts directs supportés par l'Assurance maladie, la structure de dépistage et les femmes ont été pris en compte. Les interventions ont été classées de la moins coûteuse à la plus chère. Si une intervention était plus chère et moins efficace que la précédente, elle était considérée comme fortement dominée et était exclue de l'analyse. Le coût par femme dépistée a été calculé pour chacun des groupes. Les ratios différentiels coût-résultat ont été calculés en divisant la différence de coût entre deux interventions par la différence d'efficacité (nombre de femmes dépistées) entre deux interventions (le groupe « Sans intervention » était considéré comme référence). Une analyse de sensibilité a été effectuée pour tenir compte de l'incertitude des résultats d'efficacité et de l'évolution possible des coûts.

## Résultats

### Participants

De novembre 2010 à avril 2011, 38 505 femmes non dépistées ont été incitées par courrier à réaliser un FCU : 7 811 ont réalisé un FCU, 4 464 ont signalé un critère d'exclusion. En mars 2012, parmi les

26 230 femmes restantes, 6 000 ont été randomisées dans l'un des trois groupes. Suite à l'exclusion de 2 femmes sélectionnées dans deux bras simultanément, l'effectif total était de 5 998 femmes (figure).

### Participation

Neuf mois après la randomisation, la participation à une action complète de dépistage était significativement supérieure dans le groupe « Auto-prélèvement » (22,5%, IC95%: [20,7-24,4]) à celle observée dans le groupe « Relance » (11,7% [10,3-13,1],  $p < 0,0001$ ) et dans le groupe « Sans intervention » (9,9% [8,6-11,3],  $p < 0,0001$ ). Dans le groupe « Auto-prélèvement », 137 femmes (6,8% [5,8-8,1]) étaient dépistées par FCU et, parmi les 320 femmes ayant réalisé l'APV, 313 (15,7% [14,1-17,3]) étaient considérées comme dépistées par APV, dont 273 avec un résultat HPV négatif et 40 avec un résultat HPV positif suivi d'un FCU de triage (tableau 1 et figure). Ces résultats étaient stables 12 mois après randomisation (tableau 1).

### Résultats des tests de dépistage et suivi

Neuf mois après randomisation, dans le groupe « Auto-prélèvement », 317 APV sur 320 réalisés étaient interprétables ; 44 femmes (13,9% [10,3-18,2]) avaient un test HPV-HR positif, dont 40 ont ensuite réalisé le FCU de triage recommandé (90,9% [78,3-97,5]). Parmi les 4 femmes ayant un test HPV ininterprétable initialement, 2 ont refait un APV dont 1 était de nouveau ininterprétable ; au final, 3 femmes avaient un résultat HPV ininterprétable (considérées comme non dépistées).

Tableau 1

**Participation à une action complète de dépistage à 9 et 12 mois après randomisation par groupe et classe d'âge, Indre-et-Loire (France), 2012**

Classe d'âge	Groupe d'intervention	N	Participation 9 mois après randomisation				Participation 12 mois après randomisation			
			FCU n (%)	APV n (%)	Total n (%)	Odds ratio [IC95%]	FCU n (%)	APV n (%)	Total n (%)	Odds ratio [IC95%]
Total	Sans intervention	1 999	198 (9,9)	-	198 (9,9)	1,00	248 (12,4)	-	248 (12,4)	1,00
	Relance	2 000	233 (11,7)	-	233 (11,7)	1,20 [0,98-1,47]	276 (13,8)	-	276 (13,8)	1,13 [0,94-1,36]
	Auto-prélèvement	1 999	137 (6,9)	313 (15,7) <sup>a</sup>	450 (22,5)	2,64 [2,21-3,17]	172 (8,6)	316 (15,8)	488 (24,4)	2,28 [1,93-2,70]
30-49 ans	Sans intervention	1 000	104 (10,4)	-	104 (10,4)	1,00	137 (13,7)	-	137 (13,7)	1,00
	Relance	1 000	94 (9,4)	-	94 (9,4)	0,89 [0,67-1,20]	112 (11,2)	-	112 (11,2)	0,79 [0,61-1,04]
	Auto-prélèvement	999	73 (7,3)	147 (14,7)	220 (22,0)	2,43 [1,89-3,13]	92 (9,2)	148 (14,8)	240 (24,0)	1,99 [1,58-2,51]
50-65 ans	Sans intervention	999	94 (9,4)	-	94 (9,4)	1,00	111 (11,1)	-	111 (11,1)	1,00
	Relance	1 000	139 (13,9)	-	139 (13,9)	1,55 [1,18-2,05]	164 (16,4)	-	164 (16,4)	1,57 [1,21-2,03]
	Auto-prélèvement	1 000	64 (6,4)	166 (16,6)	230 (23,0)	2,88 [2,22-3,72]	80 (8,0)	168 (16,8)	248 (24,8)	2,64 [2,07-3,37]

FCU : frottis cervico-utérin ; APV : auto-prélèvement vaginal.

<sup>a</sup> 9 mois après randomisation, 320 femmes avaient réalisé un auto-prélèvement vaginal, mais seulement 313 ont été considérées comme ayant participé à une action complète de dépistage, car 4 n'ont pas réalisé le FCU de triage recommandé et 3 avaient un test HPV ininterprétable.

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Au total, 12 mois après randomisation, parmi les 736 femmes ayant réalisé un FCU (696 FCU de dépistage et 40 FCU de triage), 653 résultats (88,7%) étaient disponibles : 218 (87,9%), 250 (90,6%) et 185 (87,3%) respectivement pour les groupes « Sans intervention », « Relance » et « Auto-prélèvement ». Dans le groupe « Auto-prélèvement », il y avait 150 résultats (87,2%) pour des FCU de dépistage et 35 (87,5%) pour des FCU de triage. Parmi les 653 FCU pour lesquels un résultat était disponible, 32 (4,9%) étaient anormaux : 8/218 (3,7%) dans le groupe « Sans intervention », 11/250 (4,4%) dans le groupe « Relance » et 13/185 (7,0%) dans le groupe « Auto-prélèvement » (7/150 parmi les femmes ayant réalisé un FCU de dépistage et 6/35 parmi les FCU de triage).

Finalement, 7 CIN2+ (CIN2, CIN3 ou cancer) ont été détectés : 1 CIN3 dans les groupes « Sans intervention » et « Relance » ; dans le groupe « Auto-prélèvement », il y avait 3 CIN3 parmi les femmes ayant réalisé un APV (HPV-HR positif) et 2 CIN2 parmi les femmes ayant réalisé un FCU de dépistage.

### Analyse médico-économique

Le coût par femme dépistée était de 55,2€ dans le groupe « Sans intervention », 58,6€ dans le groupe « Relance » et 59,7€ dans le groupe « Auto-prélèvement ». Les ratios différentiels coût-résultat par femme supplémentaire dépistée étaient de 77,8€ pour le groupe « Relance » et de 63,2€ pour le groupe « Auto-prélèvement », par rapport au groupe « Sans intervention ». L'analyse de sensibilité a montré que les ratios différentiels coût-résultat étaient impactés par les taux de participation, le coût des tests de dépistage (FCU et test HPV), les dépassements d'honoraires, les coûts d'affranchissements supportés par la structure de gestion et le coût du kit d'auto-prélèvement (tableau 2).

### Discussion

Sur un grand échantillon de 5 998 femmes, nous avons montré que l'envoi à domicile d'un kit d'auto-prélèvement vaginal (écouvillon sec) augmente la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus de femmes non participantes. Les courriers de relance incitant à réaliser un FCU n'étaient pas plus efficaces que l'absence d'intervention. Parmi les femmes ayant un test HPV-HR positif sur APV, 90,9% ont réalisé le FCU de triage auprès d'un professionnel de santé. L'analyse coût-efficacité a montré que les surcoûts de la stratégie par auto-prélèvement étaient accompagnés par une augmentation importante de la participation, à condition d'utiliser un dispositif d'auto-prélèvement peu coûteux.

Plusieurs études ont évalué l'effet de l'envoi à domicile d'un kit d'auto-prélèvement en comparaison à des relances incitant à réaliser un FCU<sup>9</sup>. Malgré l'hétérogénéité des taux de participation selon les

études, les stratégies par auto-prélèvement permettaient toujours d'augmenter la participation, quel que soit le contexte et le dispositif d'auto-prélèvement. Dans deux essais randomisés réalisés en France évaluant l'auto-prélèvement vaginal avec test HPV basé sur la PCR, les taux de femmes dépistées dans les groupes auto-prélèvement étaient de 25,1%<sup>12</sup> et 18,3%<sup>13</sup>. Ainsi, nos résultats sont concordants avec les précédentes études. À notre connaissance, notre étude est la première à fournir des données médico-économiques sur l'augmentation de participation avec un kit d'auto-prélèvement vaginal utilisant un dispositif sec validé et un test HPV-HR basé sur la PCR.

L'élaboration d'une stratégie par auto-prélèvement dans un programme de dépistage organisé nécessite de choisir notamment le type de prélèvement (vaginal ou urinaire), le dispositif (écouvillon, brosse, lavage...), le mode de transport (sec, liquide), le mode de remise (envoi au domicile, laboratoire, médecin généraliste, pharmacien...), le type de test HPV (PCR, hybridation...) et son niveau d'automatisation, et le test de triage (FCU, marqueurs moléculaires sur auto-prélèvement...). Chacun de ces paramètres peut impacter la participation, la performance (sensibilité et spécificité), les aspects logistiques et le rapport coût-efficacité. À ce jour, compte-tenu des données de la littérature et de notre étude, il nous semble qu'une stratégie basée sur un auto-prélèvement vaginal avec un dispositif de prélèvement peu coûteux de type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), envoyé par voie postale au domicile des femmes non dépistées, avec un test HPV utilisant une méthode de PCR serait un très bon choix pour concilier participation, performance, aspects logistiques et rapport coût-efficacité.

En conclusion, l'envoi à domicile d'un kit d'auto-prélèvement vaginal est une méthode innovante, efficace et coût-efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus parmi des femmes non dépistées. Dans le contexte actuel de mise en place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, il appartient désormais aux décideurs, éclairés par les agences sanitaires et les chercheurs, de choisir la place d'une stratégie par auto-prélèvement, dans le cadre par exemple d'expérimentations ciblant des territoires ou des populations spécifiques ou, à plus large échelle, comme méthode systématique de relance pour toute femme non dépistée (après une première invitation incitant à réaliser un FCU). ■

### Remerciements

Nous souhaitons remercier les femmes ayant accepté de participer à l'étude. Nous remercions Aurélie Avargues pour le monitoring des données, le Dr Philippe Bertrand pour les aspects éthiques et méthodologiques, Joël Chartier et la société Osi Santé pour les aspects informatiques.

Cette étude a été financée par l'Institut national du cancer (INCa). Les écouvillons pour auto-prélèvements ont été fournis gracieusement par le laboratoire Copan (Brescia, Italie).

Tableau 2

## Ressources par femme dépistée selon le groupe d'intervention, Indre-et-Loire (France), 2012

	Coûts unitaires (€)	Sans intervention (n=1 999)		Relance (n=2 000)		Auto-prélèvement (n=1 999)	
		Unités	Coûts (€)	Unités	Coûts (€)	Unités	Coûts (€)
<b>Identification des femmes dépistées et non dépistées<sup>a</sup></b>			398,00		398,00		398,00
<b>Intervention</b>							
Relance postale <sup>b</sup>	0,43			2 000	860,00		
Kit d'auto-prélèvement <sup>c</sup>	2,30					1 999	4 597,70
<b>Dépistage</b>							
Frottis cervico-utérin <sup>d</sup>	53,19	198	10 531,62	233	12 393,27	137	7 287,03
Auto-prélèvement envoyé au laboratoire et test HPV <sup>e</sup>	38,39					320	12 284,80
<b>Test HPV ininterprétable</b>							
Kit d'auto-prélèvement <sup>c</sup>	2,30					4	9,20
Auto-prélèvement envoyé au laboratoire et test HPV <sup>e</sup>	38,39					2	76,78
<b>Suivi des tests HPV-HR positifs</b>							
Frottis cervico-utérin <sup>d</sup>	53,19					40	2 127,60
Lettre de relance à 3 mois <sup>f</sup>	0,62					32	19,84
Appel téléphonique de relance à 6 mois <sup>g</sup>	5,00					11	55,00
<b>Coût total</b>			10 929,62		13 651,27		26 855,95
<b>Nombre de femmes dépistées<sup>h</sup></b>		198		233		450	
<b>Coût par femme dépistée [IC95%]<sup>i</sup></b>		55,2€ [54,9-55,4]		58,6€ [58,1-59,2]		59,7€ [58,6-62,2]	
<b>RDCR par femme supplémentaire dépistée<sup>j</sup></b>				<b>77,8€*</b>		<b>63,2€</b>	
<b>Analyse de sensibilité (RDCR par femme supplémentaire dépistée<sup>j</sup>)</b>							
<b>Paramètres d'efficacité</b>							
Taux de participation (pire hypothèse pour groupe auto-prélèvement) <sup>k</sup>				62,7€		63,1€*	
<b>Coûts du dépistage</b>							
Pas de dépassement d'honoraires pour les consultations				68,8€*		63,9€	
Test HPV = frottis cervico-utérin = 25€				87,4€*		47,8€	
Test HPV = 25€				77,8€*		48,6€	
<b>Coûts des interventions</b>							
Coûts postaux + 20%				82,9€*		66,9€	
Coûts postaux - 20%				77,2€*		59,6€	
Kit d'auto-prélèvement (vs 2,30€)				77,8€		84,6€*	

HPV-HR : papillomavirus humain à haut risque oncogène ; RDCR: ratios différentiels coût-résultat.

\* Stratégie exclue au titre de la dominance stricte.

<sup>a</sup> Personnel et équipement de la structure de gestion des dépistages des cancers.

<sup>b</sup> Enveloppe, papier à en-tête, impression, affranchissement.

<sup>c</sup> Enveloppe, papier à en-tête, impression, affranchissement, dispositif d'auto-prélèvement (écouvillon sec), notice, pochette plastique zippée, fiche d'identification, enveloppe retour pré-affranchie.

<sup>d</sup> Consultation (médecin généraliste, sage-femme ou gynécologue) incluant les possibles dépassements d'honoraires, personnel de la structure de gestion des dépistages des cancers pour l'import des résultats.

<sup>e</sup> Affranchissement pour le retour du kit d'auto-prélèvement, test HPV et envoi des résultats.

<sup>f</sup> Enveloppe, papier à en-tête, impression, affranchissement.

<sup>g</sup> Personnel de la structure de gestion des dépistages des cancers.

<sup>h</sup> Participation à une action complète de dépistage 9 mois après randomisation.

<sup>i</sup> Les intervalles de confiances ont été calculés par *Bootstrap*.

<sup>j</sup> Le groupe « Sans intervention » était le groupe de référence.

<sup>k</sup> Pire hypothèse pour le groupe « auto-prélèvement »: taux de participation à la limite basse de l'IC95% pour le groupe « sans intervention » (8,6%) et le groupe « auto-prélèvement » (20,7%) et à la limite supérieure pour le groupe relance (13,1%).

## Références

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>
- [2] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Partie 1 : Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)
- [3] Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2640-8.
- [4] Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016. 46 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=13016](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13016)
- [5] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
- [6] Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, *et al.* High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2223-36.
- [7] Haguenoer K, Giraudeau B, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, de Pinieux I, *et al.* Performance de l'auto-prélèvement vaginal sec pour la détection des infections à papillomavirus à haut risque oncogène dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus: une étude transversale. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(13-14-15):248-54. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12053](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12053)
- [8] Bosgraaf RP, Verhoef VM, Massuger LF, Siebers AG, Bulten J, de Kuyper-de Ridder GM, *et al.* Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int J Cancer*. 2015;136(3):646-55.
- [9] Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJF, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2375-85.
- [10] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002. Saint-Denis: Anaes; 2002. 21 p. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002)
- [11] Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis: HAS; 2011. 83 p. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- [12] Tamalet C, Richet H, Carcopino X, Henry M, Leretraite L, Heid P, *et al.* Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HPV 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. *J Med Virol*. 2010;82(8):1431-7.
- [13] Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, *et al.* HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer*. 2013;133(11):2681-7.

## Citer cet article

Haguenoer K, Boyard J, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, 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 Epidémiol Hebd*. 2017;(2-3):59-65. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017\\_2-3\\_5.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_5.html)