



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Note de cadrage

Stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2009

Document validé par le Collège de la HAS

S. Barré

Service Evaluation Economique et Santé Publique

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	2
Présentation de la saisine et du thème.....	4
I. Introduction.....	4
II. Saisine.....	4
III. Contexte de la demande	6
IV. Le dépistage du cancer du col en Europe	9
V. Etat des lieux du dépistage en France	10
VI. Synthèses et recommandations	15
VII. Base documentaire.....	15
VIII. Source de données disponibles pour l'évaluation	18
IX. Points clefs de l'évaluation	19
Proposition de plan de réalisation.....	24
I. Définition du thème de travail	24
II. Méthode de travail et modalités de réalisation	25
III. Composition qualitative des groupes de travail et de lecture.....	27
IV. Productions prévues.....	27
V. Travaux en cours ou prévu au sein de la HAS en relation avec le thème	28
VI. Calendrier de réalisation.....	28
Références	29

Présentation de la saisine et du thème

I. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie ainsi que l'apparition il y a une cinquantaine d'années d'un test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer {INVS 2008 17}.

Compte tenu, notamment, de son évolution lente et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables ainsi que de tests de dépistage et de diagnostic acceptables par la population et de stratégies de traitement disponibles, le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage d'après les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé {Wilson 1968 1256}. Ce cancer pourrait devenir, en France, une maladie rare {INVS 2008 17}. Toutefois, en France, une proportion non négligeable de femmes (près de 40 % sur 3 ans) se fait encore peu ou pas dépister {INVS 2008 17}.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) {ANAES 2002 1255}{ANAES 2004 35} recommande ce dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans, selon un rythme triennal.

II. SAISINE

II.1. Demandeur et intitulé

Le demandeur est la Direction générale de la santé (DGS) qui a saisi la HAS pour une inscription à son programme de travail 2009 du thème suivant : « Stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus ».

II.2. Objectifs du demandeur

La DGS souhaite disposer d'une évaluation en santé publique comparant de façon exhaustive les bénéfices et les risques des différentes stratégies de dépistage du cancer du col envisageables (« organisé », « opportuniste/individuel », « organisé ciblé ») ainsi que les conditions de leurs mises en œuvre.

II.3. Analyse de la demande

Dans sa saisine, la DGS rappelle :

- l'importance du cancer du col de l'utérus en termes de santé publique (nombre de cas et mortalité) en France ;
- que plus de la moitié des nouveaux cas de cancers diagnostiqués le sont chez des femmes n'ayant pas effectué de test de dépistage dans les 3 années précédentes¹ ;

¹ Pour plus de 50% des cas de carcinome invasif ou *in situ* diagnostiqués, les femmes n'avaient pas effectué de frottis cervico-utérin (FCU) dans les 3 années précédant le diagnostic.

- que les pays de l'Union européenne organisent ou recommandent un dépistage organisé de ce cancer, les programmes de dépistage organisés s'étant avérés efficaces pour diminuer l'incidence et la mortalité de ce cancer ;
- qu'en France, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé pour le cancer du col de l'utérus mais 5 départements ont mis en place un dépistage organisé (dont 4 encore en fonctionnement en 2009) et quelques expériences supplémentaires vont être retenues en 2009 ;
- que le FCU est reconnu comme étant un test performant pour le dépistage du cancer du col de l'utérus mais que d'autres tests sont disponibles ; l'intérêt des tests HPV dans le dépistage a notamment été évalué en 2004 par l'ANAES {ANAES 2004 35} (les HPV oncogènes constituent l'étiologie identifiée de la majorité de ces cancers) ;
- la faible couverture du dépistage (60% des femmes de la population cible) qui est réalisé à 90 % par les gynécologues ;
- qu'à consommation de ressources équivalentes, le même nombre de FCU (i.e. 6 millions de FCU/an) réalisé dans le cadre d'un programme de dépistage pourrait permettre la couverture de la totalité de la population cible.

Au vu de la couverture du dépistage, de la situation épidémiologique du cancer du col et du contexte d'apparition des tests HPV et des vaccins anti-HPV, la question posée par la DGS est : «quelle est la meilleure stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2009?». Elle précise qu'une attention particulière devra être portée à la situation particulière qui prévaut dans les Départements d'Outre Mer (DOM) en termes épidémiologiques et de comportements sexuels et vis-à-vis du dépistage notamment.

II.4. Enjeux de la demande

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

- des enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé : amélioration de leur état de santé et de leur qualité de vie, responsabilisation des usagers, culture du dépistage ;
- des enjeux d'équité : respect du principe d'équité d'accès aux dispositifs de prévention et égalité des chances ;
- des enjeux de santé publique : la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus, de la morbidité et la mortalité constituent des objectifs de santé publique (objectif n°48 de la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 et mesure 26 du Plan Cancer de 2003) ;
- des enjeux politiques, en particulier en termes de cohérence avec les recommandations européennes ;
- des enjeux d'organisation des soins : amélioration de l'offre en matière de réalisation de FCU (implication des médecins généralistes voire des sages-femmes, de certaines professions para-médicales, des laboratoires d'analyse, des centres de PMI et autres structures de prévention), amélioration de la qualité de prélèvement et d'interprétation des FCU, amélioration du suivi et de la prise en charge des FCU positifs, amélioration de l'accès aux soins dans les territoires à faible densité médicale ;
- des enjeux pour les professionnels : rationalisation et amélioration de la qualité des pratiques (gynécologues, médecins généralistes), implication plus forte des praticiens libéraux et hospitaliers dans les dispositifs de prévention ;
- des enjeux financiers pour l'Etat et l'Assurance maladie compte tenu des économies potentiellement réalisables et de la rationalisation des pratiques si une

optimisation de la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus était mise en œuvre.

II.5. Impacts

Les impacts attendus de la mise en œuvre de stratégies optimales de dépistage du cancer du col de l'utérus sont :

- une diminution de l'incidence et de la mortalité,
- une rationalisation des dépenses de l'assurance maladie,
- une amélioration de la qualité des pratiques,
- une réduction des inégalités en termes de prévention et de morbi-mortalité,
- une meilleure prise en compte des particularités territoriales,

Ces impacts pourront être mesurés par des évaluations :

- de l'impact épidémiologique par l'InVS,
- des pratiques des gynécologues et des médecins généralistes,
- de la satisfaction des usagers,
- de l'efficacité du dépistage.

III. CONTEXTE DE LA DEMANDE

III.1. Contexte politique et législatif

En France, en 2009, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Le Plan cancer en 2003 et la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ont réactualisé la question du dépistage organisé de ce cancer. L'objectif 26 du Plan cancer visait à « renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque ». L'objectif 48 de la loi du 9 août 2004 était de « poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 69 ans ».

III.2. Contexte scientifique

III.2.1. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer, depuis la primo-infection par un HPV oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection {INVS 17 2008}{Schiffman 1288 2007}.

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col de l'utérus. Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports. L'infection génitale par un HPV est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) en population générale et, est la première IST d'origine virale. La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène est très dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans. En France, le pic de prévalence se situe à 20-24 ans (environ 20 %), comme aux Etats-Unis et au Canada {INVS 17 2008}.

La prévention de la transmission est difficile car les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif) ne sont que partiellement efficaces, le virus pouvant être présent sur toute la zone ano-génitale et pouvant demeurer infectieux pendant plusieurs années {INVS 17 2008}.

Environ 45 génotypes de HPV peuvent infecter la sphère ano-génitale mais seuls 18 sont considérés à haut risque oncogène pour le col de l'utérus. Huit génotypes (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col de l'utérus. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de plus de 70 % des cancers du col utérin. {INVS 17 2008}{Schiffman 1288 2007}.

L'étude française EDITH, publiée en 2008 a étudié la distribution en France des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs du col de l'utérus et de lésions de grade intermédiaire et de haut grade (CIN 2/3) {Prétet 2008 1257}{Prétet 2008 1258}. Elle a montré que la proportion de cancers invasifs du col de l'utérus attribuables aux deux génotypes HPV les plus fréquents (16 et 18) variait de 71,0 % à 81,8 %. Les huit HPV les plus fréquemment responsables du cancer invasif du col de l'utérus en France étaient par ordre de fréquence : 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 {Prétet 2008 1257}.

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur de risque nécessaire mais non suffisant. Par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance (en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle). Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et ne s'accompagnent d'aucune modification cytologique. La clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente² {INVS 2008 17}.

Certains facteurs³ favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène).

L'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV. Enfin, il a été démontré récemment une forte corrélation entre le développement d'une lésion histologique (néoplasie cervicale intraépithéliale) suite à la persistance d'une infection HPV, l'âge de la femme (>35 ans) et le génotype viral (en particulier 16 et 18) {INVS 2008 17}.

III.2.2. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays : 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le risque d'être atteint d'un cancer du col de l'utérus au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et est inférieur à 1 % dans les pays industrialisés {INVS 200817}.

² En moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois.

³ : facteurs environnementaux ou exogènes, cofacteurs viraux et facteurs endogènes, i.e. propres à l'individu {INVS 2008 17}.

Au sein de l'Union Européenne, en 2004, il a été estimé à près de 30 400 le nombre de nouveaux cas de ce cancer (neuvième cancer chez la femme dans l'Union européenne) et à près de 13 500 le nombre de décès (douzième position chez la femme). Le taux d'incidence standardisé (monde), estimé en 2004, variait de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovénie) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays. La France est dans une position moyenne en termes d'incidence (onzième position) et de mortalité (neuvième position) parmi les 25 États membres de l'Union européenne {INVS 200817}.

En France, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3 068 cas estimés pour l'année 2005 (IC95% [2 739-3 399]), et le neuvième lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) soit 7,1 pour 100 000 femmes pour l'année 2005. C'est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1 067 décès estimés pour 2005, et au douzième rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde), i.e. 1,9 pour 100 000 femmes. Le taux d'incidence de ce cancer n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 (- 2,9 %/an en moyenne). Sur la même période, le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4,0 % par an. Mais, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8 % et celle du taux de mortalité de 3,2 %. Enfin, en France, le pic de mortalité se situe à 50 ans. {INVS 2008 17}

Concernant la survie, en 2007, les registres du cancer du réseau Francim ont publié des résultats relatifs à la survie à 5 ans de patients atteints de cancer diagnostiqué entre 1989 et 1997 {Guizard 2007 1260}{Bossard 2007 1259}. Dans cette étude, la survie relative⁴ du cancer du col de l'utérus diminuait rapidement les trois premières années jusqu'à 75 % et plus lentement les années suivantes jusqu'à atteindre 70 % à 5 ans. Elle variait en fonction de l'âge. Le cancer du col de l'utérus était un cancer de la femme jeune, 67 % des cancers étant diagnostiqués chez des femmes de moins de 65 ans.

III.2.3. Mise sur le marché des vaccins papillomavirus prophylactiques

Les vaccins s'inscrivent dans une démarche de prévention primaire (ils visent à éviter l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses), le dépistage s'inscrivant dans une démarche de prévention secondaire (il permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes). Ces vaccins sont prophylactiques, c'est-à-dire qu'ils préviennent mais ne soignent pas l'infection.

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France :

- un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD) le 20 septembre 2006 ;
- un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline) le 20 septembre 2007.

L'efficacité de ces vaccins est de 100 % chez les jeunes filles qui n'ont pas déjà été en contact avec les HPV contenus dans les vaccins. Les vaccins pourraient permettre

⁴ Survie que l'on observerait pour une pathologie donnée au sein d'une population si seule cette cause de décès était présente. En d'autres termes, la survie relative prend en compte la mortalité due aux autres causes {INVS 2008 17}

une réduction de 50 % des lésions précancéreuses et de 70 % des cancers invasifs dans la population des femmes naïves vis-à-vis des génotypes 16 et 18 et pour lesquelles le schéma vaccinal a été respecté. En revanche, dans la population "générale" qui inclut des sujets pouvant être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{ère} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est moindre. À ce jour la tolérance locale et générale de ces vaccins a été jugée satisfaisante {INVS 2008 17}

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent. Il recommande la vaccination chez les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage possible chez celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. Ces recommandations vaccinales se fondent sur l'état des connaissances à la date des avis : le Gardasil® a reçu un avis du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) le 9 mars 2007⁵ et le Cervarix® le 14 décembre 2007⁶.

Les recommandations sont amenées à évoluer avec l'avancée des connaissances (notamment sur la durée de l'immunité, sur l'existence de protections croisées et sur des résultats d'essais chez des femmes d'autres tranches d'âge), la pharmacovigilance (selon que le vaccin est administré seul ou en concomitance avec d'autres), les résultats de la surveillance des lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses et la surveillance de l'écologie des HPV (notamment la recherche d'un remplacement des génotypes ciblés par les vaccins par d'autres génotypes) {INCA 2007 17}.

Les 2 vaccins sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables et pris en charge par l'Assurance Maladie à 65 % : Gardasil® depuis juillet 2007 (coût par dose : 135,51 €) et Cervarix® depuis juin 2008 (coût par dose 111,82 €). Le schéma de vaccinations des 2 spécialités comporte 3 doses.

IV. LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL EN EUROPE

IV.1. Recommandations internationales et européennes

L'OMS en 2002 et le Centre International de recherche sur le Cancer (Circ/IARC) en 2005 ont indiqué que le dépistage organisé du cancer du col par FCU constituait un dépistage coût-efficace {WHO 2002 1261} {IARC 2005 1262}.

En 2003, le conseil de l'Union Européenne approuvait la recommandation de dépistage organisé pour 3 cancers : col de l'utérus, sein et côlon {2003 1271}. Pour le cancer du col de l'utérus, il recommandait la mise en place de dépistages organisés par FCU tous les 3 à 5 ans pour les femmes à partir de 20 à 30 ans jusqu'à au moins 60 ans. La recommandation européenne soulignait que le dépistage ne devait être proposé que dans le cadre d'un dépistage organisé, ces programmes ayant un impact supérieur au dépistage individuel (atteinte d'un taux de participation supérieur, amélioration de l'équité, probabilité plus élevée de toucher les femmes les plus à risque, mesures d'assurance qualité, etc.).

En 2008, ont été publiées au niveau européen des recommandations européennes pour le dépistage du cancer du col de l'utérus {IARC 2008 99}. Elles rappelaient les

⁵ : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf

⁶ http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf

principes et points fondamentaux des programmes de dépistage en termes d'assurance qualité mais aussi d'organisation, de suivi et d'évaluation. Ces recommandations comprenaient un état des lieux des connaissances relatives aux tests de dépistage ainsi qu'au suivi des femmes dépistées positives.

IV.2. Politiques de dépistage dans les pays de l'Union Européenne

La plupart des pays européens recommandent le dépistage entre 20 et 25 ans jusqu'à 60-65 ans, que le dépistage soit organisé ou non. L'intervalle entre 2 tests est généralement de 3 ans, certains pays préconisant un intervalle de 5 ans (Finlande, Islande, Pays-Bas). L'Allemagne n'établit pas d'âge limite supérieur et recommande un dépistage annuel {INCA 2007 98}.

A ce jour, en dépit des recommandations européennes, seuls 9 pays ont mis en place un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Il s'agit : du Danemark, de la Finlande, de l'Italie, de l'Islande, de la Norvège, des Pays-Bas, du Royaume-Uni, de la Slovénie et de la Suède {INCA 2007 98}.

Trois systèmes principaux d'invitation ont été identifiés dans les pratiques du dépistage en Europe {INCA 2007 98} :

- le système d'invitation (Finlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) : le programme prévoit l'invitation de toutes les femmes de la population cible, impliquant la nécessité de disposer d'un fichier de population fiable et présentant généralement l'inconvénient d'inviter inutilement les femmes déjà dépistées à titre individuel. Les non-participantes sont identifiées et font l'objet d'une relance.
- Le système d'invitation/relance (Danemark, Suède, Slovénie) : seules les femmes de la population cible non récemment dépistées sont invitées. Ce système est mis en place dans les pays où le dépistage individuel est très répandu mais nécessite un contrôle qualité systématique des FCU. Il présente l'inconvénient de ne pas réduire le nombre de FCU non nécessaires dans la population des femmes à bas risque.
- Le système de rappel : l'envoi d'invitation ne concerne que les femmes ayant déjà été dépistées. Ce système est utile pour maintenir une continuité de la couverture mais ne contribue pas à l'augmenter.

V. ETAT DES LIEUX DU DÉPISTAGE EN FRANCE

En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus est avant tout un dépistage spontané (ou individuel) fondé sur une conférence de consensus de 1990 et sur les recommandations de l'ANAES de 2002 et 2004 {FGOLF 1990 1263}{Anaes 2002 1255}{Anaes 2004 35}. Mais, depuis les années 90, 5 départements ont mis en place des initiatives locales de dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus.

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique, le FCU. Ce test consiste à prélever des cellules du col de l'utérus et peut être dit conventionnel (matériel prélevé étalé et fixé sur une lame) ou en milieu liquide (matériel mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation). Les prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endo-col, conisation diagnostique, test HPV, biopsie) souvent accompagnés d'un examen histologique.

Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques ont été publiés par l'Anaes en 2002 {Anaes 2002 1255}.

V.1. Le dépistage spontané

Il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU selon un rythme triennal {FGOLF 1990 1263}{Anaes 2002 1255}{Anaes 2004 35}.

Les éléments suivants permettent d'appréhender la pratique du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus en France :

- En 2004, 2005 et 2006, de 4,5 à 4,7 millions de FCU par an ont été remboursés⁷ pour la seule médecine libérale et pour le seul régime général de l'Assurance Maladie. Ces nombres de frottis, rapportés à la population féminine des assurées de la CNAMTS âgées de 25 à 65 ans, permettent de calculer des taux d'activité moyens annuels pour 100 femmes suivants : 29,9 frottis en 2004, 30,2 en 2004 et 29,3 en 2005. Ces volumes correspondraient à une couverture du dépistage de près de 90 % si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans. En pratique, il existe des disparités importantes en termes de fréquence des FCU.
- Le taux de couverture du dépistage individuel par FCU peut être estimé au moyen des données d'un échantillon de bénéficiaires de l'Assurance Maladie (EPIB). Dans cet échantillon, le taux de couverture global est estimé à 57,0 % sur la période 2004-200- pour les femmes de 25 à 65 ans. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 55 % avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 65,7 %. En revanche, la couverture chute en dessous de 50 % après 55 ans {INVS 2008 17}{Rousseau 2002 1272}.
- Ces disparités en termes d'âge étaient également présentes dans l'enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (INSEE 2002-2003) {INSEE 2006 1267}. Cette enquête permet d'estimer la couverture déclarée durant 2 ans (et non 3) du dépistage du cancer du col de l'utérus et de déterminer les principaux facteurs liés à la pratique de ce dépistage {Duport 2008 1287}. Parmi les femmes de 25 à 65 ans, 76,3% avaient déclaré avoir eu un FCU dans les 2 ans {Duport 2008 1287}. Ce taux de couverture était élevé (environ 80%) jusqu'à l'âge de 50 ans puis diminuait progressivement jusqu'à moins de 60% chez les femmes de moins de 60 ans {Duport 2008 1287}. Parmi les femmes n'ayant jamais effectué de frottis, les plus âgées et les plus jeunes étaient surreprésentées {INSEE 2006 1267}{Duport 2008 1287}.
- La couverture déclarée par les femmes lors d'enquêtes en population générale permet d'estimer la "fourchette" haute de la couverture⁸ mais autorise également des analyses en fonction de critères sociodémographiques. Le Baromètre cancer 2005 de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) {Duport 2006 1265} est l'enquête en population générale la plus récente pour le calcul de la couverture déclarée sur trois ans de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans. Cette enquête montrait que des

7 Nombre annuel de FCU réalisés en médecine libérale (hors activité hospitalière) pris en charge par le seul régime général de l'Assurance Maladie (Données CNAMTS, P55 et bio 0013). Ce volume ne correspond pas au volume de FCU de dépistage effectués puisqu'il n'est pas possible de distinguer FCU de dépistage et FCU de contrôle.

⁸ En effet, les enquêtes déclaratives comportent deux biais conduisant à une surestimation de la couverture de dépistage des cancers du fait de la non-réponse des personnes les plus précaires ou gravement malades et, d'un biais de sur-déclaration des conduites de dépistage des personnes interrogées dans ces études.

disparités sociales existent. En effet, parmi les femmes interrogées, 81,0 % ont déclaré avoir eu un FCU au cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis était de 5,8 %. Des disparités dans la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus étaient constatées selon l'âge et la catégorie socioprofessionnelle. Les femmes de moins de 60 ans et d'un niveau socioprofessionnel favorisé déclaraient effectuer plus souvent un FCU que les autres. En revanche, les femmes sans couverture médicale complémentaire déclaraient moins fréquemment avoir pratiqué un FCU dans les trois ans. Les disparités sociales dans la pratique du FCU semblaient moins marquées pour les femmes de plus de 50 ans.

L'enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (INSEE 2002-2003), qui portait sur les frottis réalisés au cours des deux dernières années, confirmait ces disparités sociales {DRESS 2007 1273}{Duport 2008 1287}. En analyse multivariée, tous les facteurs socio-économiques testés étaient liés à la réalisation d'un frottis dans les deux ans. Cette réalisation était plus fréquente chez les femmes en couple, cadres ou appartenant à une profession intermédiaire, dont les revenus du ménage étaient supérieurs à 900 euros par unité de consommation, de niveau d'études supérieur au BEPC, propriétaires de leur logement et vivant en zone urbaine. Posséder une mutuelle de santé complémentaire autre que la CMU complémentaire et avoir consulté un généraliste au moins une fois dans l'année étaient fortement liés à la réalisation d'un frottis dans les deux ans. La consommation quotidienne de fruits et l'activité physique régulière étaient liées à la réalisation plus fréquente d'un frottis dans les deux ans. De même, l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²) était liée à une pratique du frottis moins fréquente. En revanche, la consommation tabagique n'était pas liée à la pratique du frottis {Duport 2008; 1287}. Enfin, L'INSEE indiquait dans une étude consacré à la santé des plus pauvres que 12% des femmes appartenant à un ménage modeste et ayant entre 20 et 70 ans n'avait jamais réalisé de FCU; soit 2,2 fois plus de risque de ne jamais avoir réalisé de FCU qu'une femme de même sexe et même classe d'âge {INSEE 2007 1268}.

- Enfin, des disparités régionales sont également constatées entre la métropole et les départements d'outre-mer, mais également sur le territoire métropolitain : en 2002-2003, le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus pour la classe d'âge des 25-65 ans atteignait 82 % en Ile de France contre 74 % dans les autres régions de métropole {INSEE 2007 1266}.

V.2. Le dépistage organisé

En France, le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère, le Haut-Rhin et la Martinique ont mis en place localement un dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus (voir Tableau 1).

Historiquement, des expérimentations de dépistage organisé, financées par le Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information Sanitaires (FNPEIS), ont été initiées en France au début des années 90 dans 4 départements disposant d'un registre du cancer de façon à faciliter l'évaluation de l'activité de dépistage. Il s'agissait du Bas-Rhin, du Doubs, de la Martinique et de l'Isère. En 2001, le Haut-Rhin a rejoint le programme du Bas-Rhin afin de constituer un dépistage régional en Alsace {INCA 2007 98}.

L'organisation du dépistage comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local. Chaque structure de gestion a adopté une organisation

différente (mode d'invitation, recueil des FCU, tranches d'âges...), aucun cahier des charges national n'étant disponible au moment de leur mise en place (cf. tableau 1) {INVS 2008 17}. A ce titre, le groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus⁹, a rédigé en 2005 un « cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus » destiné aux structures de gestion. Le but de ce cahier des charges était notamment de rationaliser et d'homogénéiser l'organisation des structures de gestion, existantes ou à venir, en faveur du dépistage. Il contenait un volet évaluation qui recensait les indicateurs précoces d'impact, de qualité et d'efficacité nécessaires à l'évaluation des programmes existants¹⁰, ce volet a été mis à jour par l'InVS en 2009{INVS 2009 1265}¹¹.

En 2009, seules trois structures de gestion organisaient toujours le dépistage : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique ; le Doubs ayant arrêté son programme depuis fin 2004 en raison de difficultés organisationnelles.

Tableau 1. Description des 5 expériences de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France

	Isère	Martinique	Bas-Rhin (67) / Haut-Rhin (68)	Doubs
Ancienneté du programme	1991	1991	1994 (67) 2001 (68)	1993
Effectif / pop. Cible (Insee 2003-2005)	142 454	120 182	480 706	Environ 152 000
Tranches d'âge cibles	50-74 ans	20-65 ans	25-65 ans	25-65 ans
Modalité d'invitation	Toutes les femmes tous les 2 ans	Toutes les femmes de 25-65 ans tous les 3 ans	Femmes n'ayant pas réalisé un FCU au cours des 3 dernières années	Femmes ayant déjà réalisé un FCU

En 2007, l'InVS a réalisé une première évaluation centralisée du dépistage organisé des quatre départements toujours en activité en 2006 (départements alsaciens, Isère, et Martinique) {INVS 2007 58}. Cette évaluation a permis à la fois d'analyser les résultats des programmes développés dans les différents départements et de les comparer pour les femmes de la tranche d'âge 50 à 65 ans, seule tranche d'âge commune aux quatre départements.

Les principales conclusions de l'InVS étaient les suivantes {INVS 2007 58} :

- malgré une participation au dépistage organisé assez faible lorsqu'elle est calculable, le pourcentage de femmes ayant eu au moins un frottis sur une période de trois ans (couverture) était plus élevé que le pourcentage national, en particulier dans les départements alsaciens et en Isère. Cette augmentation

⁹ Création et composition fixées par l'arrêté du 20 décembre 1998 (JO du 5 janvier 1999) et reconduites par l'arrêté du 30 avril 2002 (JO du 5 mai 2002).

¹⁰ Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. DGS. Décembre 2006. http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf & Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. DGS. Août 2006 http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/rapport_final.pdf

¹¹ : Duport N, Serra D. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : Guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation épidémiologique. InVS 15 janvier 2009: 47 pages. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/guide_format_donnees_cancer_uterus/guide_format_donnees_cancer_uterus.pdf.

globale de la couverture de dépistage en Alsace et en Isère se distinguait de plus par son maintien à un niveau élevé après 50 ans alors que la moyenne nationale chute après cet âge ;

- la qualité des prélèvements des FCU était très bonne aussi bien en métropole qu'en Martinique, de même que la qualité de la lecture des FCU ;
- le recueil des données sur la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses a permis de montrer le poids important des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale par rapport au cancer : le dépistage, organisé ou non, a permis dans ces quatre départements, sur un volume total de 484 304 frottis, la détection de 138 cancers invasifs et de 1 823 lésions précancéreuses, certaines étant ou pouvant être des cancers *in situ* (adénocarcinome *in situ* et une partie des CIN 3).
- l'évaluation a montré que la Martinique présentait un contexte épidémiologique particulier (le pourcentage de frottis anormaux était plus de deux fois celui de la métropole et, parallèlement, les taux de lésions histologiques étaient extrêmement élevés par rapport à ceux des départements métropolitains évalués notamment).

A l'issue de son évaluation, l'InVS recommandait au niveau national {INVS 2007 58} :

- la mise en place, dans le contexte de la mise sur le marché des vaccins anti-HPV, d'un système de surveillance prospectif de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses qui s'appuierait sur les 4 départements proposant le dépistage organisé et pourrait être élargi à d'autres départements ;
- la mise en place d'une stratégie d'invitation par l'Assurance maladie chez les femmes n'effectuant pas de FCU ;
- la réalisation d'études coût-efficacité comparant le suivi de l'ensemble des FCU et invitation des femmes qui n'ont pas fait de frottis depuis 3 ans (modèle alsacien) à une stratégie associant l'invitation des femmes n'ayant pas fait de frottis par l'assurance maladie et l'élargissement du nombre de lieux de réalisation de frottis.

V.3. Autres expériences réalisées en France

Deux expériences de dépistage à un niveau géographique inférieur au département ont eu lieu dans l'agglomération lyonnaise en 1993 et dans différents arrondissements de Marseille entre 2001 et 2005. Ces expériences ont la particularité de s'intéresser spécifiquement aux publics « mal suivis » {INCA 2007 98}.

L'expérience lyonnaise a été menée dans 3 communes à forte population en situation de précarité et à communauté immigrée importante. La population cible (toutes les femmes de 25 à 65 ans) étaient invitées à consulter un médecin généraliste ou un gynécologue pour un FCU sans avance de frais {INCA 2007 98}.

A Marseille, 3 campagnes expérimentales de dépistage successives ont été organisées dans des arrondissements des quartiers Nord où réside une population plus importante de femmes issues de l'immigration et/ou en situation précaire. Le tiers payant voire la gratuité des FCU étaient assurés et, dans la campagne de 2005, intégrait une évaluation de la communication par les travailleurs des centres sociaux et des infirmières ainsi que celle d'une relance d'invitations {INCA 2007 98}.

Les expériences lyonnaise et marseillaise ont en commun des taux de réponse très bas malgré l'importance de l'investissement (12,3% des femmes invitées dans

l'expérience lyonnaise et de 2 à 7% dans les expériences marseillaises) {INCA 2007 98}.

VI. SYNTHÈSES ET RECOMMANDATIONS

VI.1. Au niveau international et européen

- National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines. Organisation Mondiale de la Santé, 2002.
- Rapport de la Commission nationale d'orientation sur le cancer, 2003
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. 2008. European Cancer Network Coordination.

VI.2. En France

- Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002. ANAES, 2002.
- Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. ANAES, 2004.
- Rapport du Groupe de travail national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. DGS, 2006
- Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. DGS. 2006
- Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Comité technique des vaccinations. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. mars 2007
- Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes" INVS juin 2007
- Le Dépistage du cancer du col utérin en France, Etat des Lieux. INCA 2007.
- Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation épidémiologique. INVS 2009

VII. BASE DOCUMENTAIRE

La recherche bibliographique initiale réalisée dans le cadre de cette phase de cadrage a porté sur la période janvier 2003-octobre 2008. Cette recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité des données disponibles afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés ; une analyse de leur qualité méthodologique sera nécessaire.

La recherche bibliographique devra être étendue et complétée pour certains thèmes comme les aspects éthiques ou les questions spécifiques relatives aux DOM par exemple.

VII.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (École des hautes études en santé publique, France) ;

- NHS Economic Evaluation Database (University of York, Royaume-Uni).

Autres sources :

- The Cochrane Library (Royaume-Uni) ;
- Sites d'organismes publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

VII.2. Stratégie et résultats

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le *tableau 2* présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

En complément, une veille bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline, tout au long du projet.

La revue initiale de la littérature a permis de recenser 1 234 publications dont 164 ont été sélectionnées en première approche.

Tableau 2 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Pascal

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Medline – Recommandations	01/01/2003 – 14/10/2008	M : 39
Etape 1 (papillomavirus infections OU papillomavirus vaccines OU papillomaviridae OU uterine cervical diseases OU uterine cervical dysplasia OU uterine cervical neoplasms)/descripteur OU (HPV OU papilloma* OU cervical cancer* OU cervix)/titre		
ET		
Etape 2 (mass screening OU diagnosis OU vaginal smears)/descripteur OU diagnosis/subheading OU (screen* OU test OU tests OU testing OU detection* OU papanicolaou*)/titre OU (vaginal smear* OU cervical smear* OU pap test*)/titre, résumé		
ET		
Etape 3 health planning guidelines/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication		
Medline – Méta-analyses, revues systématiques	01/01/2003 – 14/10/2008	M : 27
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 4 meta-analysis as topic/descripteur OU meta-analysis/type de publication OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre OU systematic review/titre, résumé		
Medline – Essais contrôlés randomisés	01/01/2003 – 14/10/2008	M :100
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 5 (random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication OU random*/titre		
Medline – Etudes de cohortes	01/01/2003 – 14/10/2008	M :202
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 6 (cohort studies OU longitudinal studies OU follow-up studies OU prospective studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre		
Medline – Essais cliniques non randomisés, études comparatives, études de cas contrôlés	01/01/2003 – 14/10/2008	M :373
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 7 (clinical trials as topic OU case-control studies OU retrospective studies)/descripteur OU (comparative study OU clinical trial)/type de publication OU (clinical trial OU retrospective stud* OU comparative stud*)/titre		
Medline – Revues de la littérature	01/01/2003 – 14/10/2008	M :155
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 8 review/titre OU review/type de publication		
Medline – Données économiques – Tous types d'études	01/01/2003 – 14/10/2008	M : 263
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 9 (cost allocation OU cost-benefit analysis OU costs and cost – analysis OU cost control OU cost savings OU cost of illness OU health care costs OU economics, medical OU social security OU insurance, health OU economics)/descripteur OU economics/subheading OU (cost* OU economic*)/titre OU (cost of illness OU burden of disease)/titre, résumé		
Pascal – Littérature francophone – Tous types d'études	01/01/2003 – 22/10/2008	P : 33
Etape 10 (papillomavirus humain OU cancer col utérus)/descripteur OU (cancer/titre ET col/titre) OU (papillom*/titre ET virus/titre) OU (HPV OU papillomavirus)/titre		
ET		
Etape 11 (dépistage OU diagnostic OU frottis cervical OU test papanicolaou)/descripteur OU (dépistage Ou diagnostic OU frottis OU papanicolaou)/titre		
BDSP – Littérature francophone – Tous types d'études	01/01/2003 – 10/10/2008	B :42
Etape 12 appareil urogénital [pathologie]/descripteur OU ((cancer ET dépistage)/descripteur ET (utérin OU utérus)/titre) OU frottis/descripteur		

* troncature ; M : Medline ; P : Pascal ; B : BDSP

VIII. SOURCE DE DONNÉES DISPONIBLES POUR L'ÉVALUATION

Les systèmes d'information existant en France peuvent potentiellement apporter des informations sur les pratiques de dépistage du cancer du col de l'utérus ainsi que sur les parcours de soins et les caractéristiques des patientes diagnostiquées. Ils pourraient également permettre d'apprécier la montée en charge de la vaccination anti-HPV.

Ces systèmes d'information sont les suivants :

- le Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM) : il reçoit tous les décomptes de l'assurance maladie ainsi que les données du Programme de médicalisation du système d'information (PMSI), un identifiant permettant de chaîner les données des séjours hospitaliers et celles relatives aux soins de ville.
- Le PMSI : le PMSI-MCO contient de façon exhaustive les séjours achevés au cours de l'année dans les unités de médecine, chirurgie ou gynécologie obstétrique des établissements hospitaliers français.
- Les centres de regroupement informatique et statistique de données anatomo-cytopathologiques (CRISAP) : les Crisap sont des associations, départementales ou régionales, regroupant des pathologistes volontaires des secteurs public et libéral. Ils ont pour objectif de constituer un réseau d'échange et de recueils de données sources histologiques ou cytologiques sur des pathologies (sein, côlon, col de l'utérus) afin d'en apprécier la fréquence et les caractéristiques.
- Les registres des cancers : ils recueillent les données d'incidence du cancer et de mortalité par cancer. En 2005, la France métropolitaine disposait de 21 registres qualifiés : 10 registres généraux couvrant 11 départements (environ 8 millions de personnes) : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire Atlantique, Manche, Somme, Tarn, Vendée) ; 11 registres spécialisés dont 1 concernant les cancers gynécologiques (Côte d'Or).
- Le centre d'épidémiologie des causes médicales de décès (CépiDC) : ce centre INSERM dispose de l'ensemble des données sur les causes médicales de décès fournies par les certificats de décès depuis 1968.
- L'échantillon permanent inter-régime des bénéficiaires (EPIB) de l'Assurance Maladie : l'EPIB est un échantillon de bénéficiaires, dont les consommations de soins sont suivies au cours du temps. Il permet de relier les caractéristiques administratives et socio-démographiques aux consommations de soins. Il s'agit d'un échantillon au 100ème, d'environ 600 000 personnes.
- Les affections de longue durée (ALD) : Seules les pathologies des patients exonérés de ticket modérateur au titre des affections de longue durée (ALD) sont codifiées dans les bases de données de l'Assurance Maladie
- Le traitement automatisé des données des services médicaux de l'Assurance maladie (application Hippocrate) : ce traitement permet la constitution de bases médico-administratives, la gestion des litiges et contentieux, la gestion des convocations, la délivrance d'avis individuels sur prestations. Elle a également pour finalité la réalisation d'études et est destinée à enrichir les systèmes d'information de l'Assurance maladie.

IX. POINTS CLEFS DE L'EVALUATION

IX.1.1. Quelle efficacité du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel en termes de santé publique et quel niveau d'efficience ?

En première approche, la littérature indique que le dépistage organisé est plus efficace et plus coût efficace que le dépistage individuel {IARC 2008 99}. Les évaluations épidémiologiques relatives aux évolutions de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus montre une diminution nette dans les pays ou les zones ayant mis en place des programmes de dépistage organisés en comparaison des pays sans ou avec un dépistage spontané individuel {IARC 2008 99} {KCE 2006 40}. L'évaluation comprendra une analyse de l'impact des différents modes d'organisation du dépistage (organisé versus individuel versus combinaison individuel et organisé ciblé sur des populations non participantes) sur son efficacité et son rapport coût-efficacité.

Ce point comprend, en outre, en partie introductive un état des lieux des connaissances sur les éléments suivants :

- la pathologie : répercussions de la pathologie sur l'individu et la société et importance du problème de santé publique, épidémiologie et histoire naturelle de la maladie, mesures de prévention primaire ;
- le ou les test(s) de dépistage : disponibilité, fréquence et acceptabilité, reproductibilité et validité ;
- le diagnostic : existence d'un accord dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques, modalités et filières de soins définies en termes d'accessibilité, de disponibilité et de technicité, modalités de rappel des individus ne se soumettant pas au suivi prévu, effets secondaires/néfastes des procédures diagnostiques et acceptabilité, etc. ;
- le traitement : efficacité de l'intervention pour les patients identifiés précocement.

IX.1.2. Quelle(s) stratégie(s) pour augmenter l'efficacité et le rapport coût-efficacité du dépistage ?

Ce point comprend l'analyse des stratégies possibles et de leurs résultats en termes, notamment, d'augmentation du taux de couverture (organisé, individuel avec système d'invitation-relance ciblé, etc.) ainsi que la description de stratégies pertinentes d'invitation des femmes non suivies/non dépistées. Dans ce cadre, l'intérêt des actions de communication préventive de proximité (s'intégrant dans des démarches d'éducation de la santé) devra être analysé (actions menées dans le cadre des Ateliers Santé Ville par exemple).

Ainsi, le caractère organisé du dépistage s'entendrait plus dans la définition de stratégies adaptées aux situations locales ou à des populations cibles définies que dans celle de la proposition d'une stratégie unique au niveau national. C'est la raison pour laquelle, les stratégies de dépistage (algorithme, tests et fréquence, etc.) pourront être différenciées ou non en fonction du statut vaccinal, de l'âge des femmes, de leur situation économique, géographique, etc.

Ce point comprend également une analyse détaillée des principaux freins au dépistage identifiés dans la littérature et par le biais des expérimentations françaises de dépistage. Cette analyse devra permettre de déterminer quels freins sont propres à un type de dépistage (organisé ou individuel) et quels freins sont indépendants du mode d'organisation mis en œuvre.

A ce stade, les principaux freins identifiés étaient les suivants {INCA 2007 98}{INPES 2008 1136} :

- problèmes d'information sur le cancer (méconnaissance de l'organe, méconnaissance du cancer du col de l'utérus moins médiatisé que celui du sein), absence de lien perçu entre surveillance par FCU et recherche d'un cancer, compréhension insuffisante d'un résultat cytologique, etc.) ;
- problèmes en lien avec la situation dans la sphère gynécologique et sexuelle (assimilation des pathologies du col avec les IST, caractère intrusif de l'examen gynécologique pouvant être majoré lorsque le professionnel de santé est un homme, etc.) ;
- problèmes liés à l'angoisse de la maladie (réaction de déni entraînant la non participation, participation au dépistage freinée par un résultat anormal au cours d'un dépistage antérieur) ;
- problèmes d'accès aux soins (démographie médicale, coûts, accessibilité physique, etc.) ;
- absence de suivi gynécologique, 16% des femmes n'ayant pas effectué de frottis dans les trois ans le reliaient au fait de ne plus aller chez le gynécologue, dans le Baromètre Cancer 2005 de l'INPES {INPES 2008 1136}, dans les classes d'âge les plus jeunes et les plus âgées.

Les spécificités des populations précaires et leurs conséquences en termes de participation et de stratégies de communication et d'invitation à mettre en œuvre seront à analyser et, le cas échéant à proposer. Ces populations comprennent : les populations bénéficiant de la CMU et/ou complémentaire CMU, les populations résidant dans des zones « défavorisées » ainsi que les populations d'origine migrante (facteurs culturels et barrière de la langue).

Ce point comprend également l'analyse des difficultés et freins des médecins généralistes pour s'impliquer dans le dépistage (état des lieux de la pratique du FCU en médecine générale, difficultés en termes de communication de prévention et obstacles à la pratique (réticences des patientes, problèmes matériels, formation au geste et au suivi, relations avec les gynécologues, etc.)) ainsi que des mesures incitatives mises en place, notamment dans d'autres pays.

IX.1.3. Quel impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col de l'utérus ?

Si la durée d'immunité conférée par les vaccins est suffisante, il est probable qu'une diminution de la morbidité associée à la pathologie ano-génitale liée aux HPV sera observée. Une diminution du nombre de cancers du col de l'utérus ne devrait pas être observée avant plusieurs décennies {Heard 2008 1233}. L'impact de la vaccination ne sera observé que lorsque, dans la population globale, le groupe des femmes vaccinées sera dominant dans les tranches d'âge à risque de développer un cancer du col de l'utérus, cette diminution dépendant donc fortement du taux de couverture vaccinale dans la population. De plus, comme les 2 vaccins ne sont efficaces que contre 50% des lésions pré-cancéreuses et 70% des cancers du col de l'utérus et parce qu'il s'agit de vaccins prophylactiques, il est nécessaire de poursuivre le dépistage dans la population des femmes vaccinées.

Mais, la mise à disposition des vaccins anti-HPV scinde la population cible du dépistage en 2 : une sous-population de femmes jeunes vaccinées et une sous-population de femmes plus âgées non vaccinées. La littérature indique que la vaccination, en entraînant une diminution de la fréquence des FCU anormaux, induira

une diminution de la valeur prédictive positive (VPP) {Franco 2006 1189}. C'est la raison pour laquelle se pose aujourd'hui la question de l'augmentation de la spécificité du dépistage dans la population des femmes vaccinées. Ainsi, des stratégies de dépistage différentes de celle proposée aux femmes non vaccinées pourraient être proposées : recherche des HPV, diminution de la fréquence des tests, etc.

Au delà de l'éventualité de proposer des stratégies de dépistage différentes selon le statut vaccinal, la question de l'impact de cette vaccination sur la participation des femmes vaccinées au dépistage devra être analysée : diminution de la participation en raison de la protection supposée induite par la vaccination ou à l'opposé, amélioration du fait d'une médiatisation de la pathologie {Delvenne 2007 1229}{Schiffman 1288 2007}.

Enfin, La diminution de la fréquence des frottis anormaux peut également avoir un impact sur l'efficacité du dépistage chez les femmes non vaccinées (modification de la qualité de lecture des FCU, diminution de la performance du dépistage et modification de son rapport coût-efficacité).

Compte tenu de l'absence de recul suffisant et du fait que la vaccination ne constitue pas le cœur de l'évaluation, il s'agit ici de faire le point, de façon prospective, sur l'ensemble des questions posées par l'introduction de la vaccination et de son impact sur le dépistage. Les pistes ou éléments de réponses identifiés permettront, en particulier, d'élaborer des hypothèses utiles aux simulations d'impacts épidémiologiques et économiques des différentes stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus envisageables en France.

IX.1.4. Quel est l'état des pratiques de dépistage en France ?

Ce point reposera principalement sur des analyses de bases de données ainsi que sur l'analyse de la littérature disponible.

IX.1.5. Quel bilan des expériences françaises de dépistage

Ce point nécessite en particulier l'examen des questions suivantes :

- les expériences de dépistage organisé ont-elles contribué à améliorer les taux de couverture ?
- les expériences de dépistage organisé ont-elles eu un impact en termes de précocité des diagnostics et de survie ?
- Quel rapport coût-efficacité de ces expériences ?

Il pourra comprendre, en outre, l'analyse des travaux menés dans le cadre des dépistages organisés des cancers du sein et du côlon, en particulier les modalités d'organisation et facteurs d'adhésion au dépistage organisé.

IX.1.6. Y-a-t-il lieu et peut-on diversifier les lieux de prélèvements des FCU en France ?

En France, plus de 90% des FCU sont pratiqués par un gynécologue. L'obtention d'un meilleur taux de couverture du dépistage peut impliquer que d'autres professionnels interviennent compte tenu des modalités de suivi des patientes en fonction de leurs caractéristiques sociodémographiques (âge notamment), des contraintes liées à la démographie médicale, des problématiques géographiques d'accès aux soins (zones rurales et/ou à faible démographie médicale, etc.).

Certaines expériences locales de dépistage (Isère, expérience lyonnaise et marseillaise) ont montré un impact positif sur le taux de participation des femmes non suivies

- de la diversification des lieux de prélèvements (laboratoires d'analyses médicales, centres sociaux de quartier),
- de l'implication des médecins généralistes,
- ainsi que de la gratuité ou l'absence d'avance de frais pour les patientes.

De plus, chez les plus de 50 ans, le pourcentage de femmes suivies par un gynécologue est beaucoup plus faible que celui des autres tranches d'âges. Un couplage et une synergie entre les invitations aux différents dépistages (sein et côlon) qui leur sont proposés pourrait être envisagé.

Ainsi, ce point comprend l'analyse des voies d'amélioration de l'offre en matière de réalisation de FCU (implication des médecins généralistes voire des sages-femmes, de certaines professions para-médicales, des laboratoires d'analyse, des centres de PMI et autres structures de prévention) et d'accès aux soins dans les territoires à faible densité médicale. Les conséquences de la diversification des types de professionnels effectuant des FCU en termes d'effets revenu seront développées.

L'ensemble de ces questions devra être documenté, notamment par le biais de l'analyse des expériences locales mais également par des analyses de bases de données confrontant l'implantation géographiques des femmes non participantes au dépistage individuel à l'offre de soins disponible.

IX.1.7. Quelle est la situation dans les départements d'outre mer ?

L'évaluation par l'InVS du dépistage organisé en Martinique concluait que ce département présentait un contexte épidémiologique particulier. Le pourcentage de frottis anormaux est plus de deux fois celui habituellement retrouvé en métropole. Parallèlement, les taux de lésions histologiques étaient extrêmement élevés par rapport à ceux retrouvés dans les départements métropolitains évalués : le taux de lésions cancéreuses est de 3 à 7 fois celui retrouvé en Alsace pour la même tranche d'âge, le taux de lésions précancéreuses, quant à lui, est 9 fois plus important. Ces résultats confortaient les différences de taux d'incidence observée de cancer invasif du col utérin (standardisés à la population mondiale) dans les registres du cancer pour la période 1998-2002 : 16,9 pour 100 000 femmes-années en Martinique et de 5,6 à 9,5 pour 100 000 femmes-années dans les départements métropolitains couverts par un registre {INVS 2007 58}. Avant la mise en place en 1991 du dépistage organisé, le taux d'incidence observé de cancer invasif du col utérin (standardisés à la population mondiale) était de 25,1 pour 100 000 femmes-années, une des incidences les plus importantes au monde {Bozon Le Gall 2006 1243}. La campagne de dépistage organisé a permis d'augmenter le nombre de femmes dépistées, le taux de couverture du dépistage spontané étant en 1990 de 12 à 25% selon les tranches d'âge à près de 53% {Bozon Le Gall 2006 1243}{INVS 2007 58}.

Outre les spécificités épidémiologiques, l'expérience martiniquaise révèle par ailleurs l'importance de la formation et de l'implication des médecins généralistes, les problématiques de faible densité de gynécologues de ville ainsi que les difficultés d'accès à ces spécialistes (tant en termes d'accès géographique que de délai pour une consultation et, de tarification) dans ces territoires, l'impact des campagnes de

communication et de sensibilisation des femmes ainsi que la réticence des très jeunes à participer au dépistage.

Ces questions, ainsi que celle de l'épidémiologie des types d'HPV (prenant en compte, le cas échéant les facteurs environnementaux), devront être faire l'objet d'une analyse détaillée pour l'ensemble des DOM.

Proposition de plan de réalisation

I. DÉFINITION DU THÈME DE TRAVAIL

I.1. Libellé retenu

« Stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2009 »

I.2. Objectif

L'objectif de l'évaluation est, à partir de l'analyse des pratiques actuelles de dépistage et de l'analyse de la littérature, de proposer des stratégies, pouvant être différentes selon les populations cibles ou géographiquement, de dépistage du cancer du col de l'utérus en France afin d'en augmenter son efficacité et son rapport coût-efficacité (i.e. par une intégration au dépistage des femmes non participantes aujourd'hui) par rapport à la situation actuelle où le dépistage individuel est répandu. L'évaluation comprendra des simulations d'impact épidémiologiques et économiques des stratégies proposées. Les améliorations possibles en matière de qualité du dépistage et de suivi de cette qualité seront également analysées.

I.3. Sociétés savantes ou associations à solliciter

Dans le cadre de la constitution des groupes de travail et de lecture, les sociétés savantes ou associations suivantes seront consultées afin de proposer des experts :

- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Collège national de généralistes enseignants (CNGE)
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale (SFDRMG)
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)
- Société nationale de gynécologie et obstétrique (SNGOF)
- Société française de gynéco-pathologie (SFGP)
- Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)
- Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPV)
- Société française de cytologie clinique (SFCC)
- Société française de pathologie (SFP)
- Société française de micro-biologie (SFM)
- Fédération nationale des associations de sages-femmes (FNASF)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Collectif inter associatif sur la santé (CISS)
- Association « 1 000 femmes 1 000 vies »

I.4. Partenaires institutionnels

INCA, InVS, INPES, DGS, CNAMTS, Centre national de référence des Papillomavirus humains, Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

I.5. Professionnels concernés

Les professionnels de santé concernés par l'évaluation sont :

- les médecins généralistes,
- les gynécologues libéraux et hospitaliers,
- les anatomo-cytopathologistes,
- les biologistes,
- les virologues,
- les médecins exerçant en centres de santé ou en centres de PMI,
- les sages femmes,
- les infirmières,
- les travailleurs sociaux.

II. MÉTHODE DE TRAVAIL ET MODALITÉS DE RÉALISATION

II.1. Méthode de travail

L'évaluation se fonde sur une revue systématique de la littérature en santé publique et économique sur le thème proposé ainsi que sur un état des lieux des pratiques de dépistage en France, des analyses de bases de données et une modélisation.

Ces travaux seront externalisés dans le cadre de l'appel d'offre 2008-16 de la HAS visant à référencer des prestataires en évaluation économique et de santé publique. Ils seront supervisés par un chef de projet du SEMESP.

L'évaluation permettra à la HAS d'émettre des recommandations en santé publique.

II.2. Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation envisagés sont ceux retenus dans le cadre de l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage {ANAES 2004 1270}.

II.3. Revue de la littérature

Un des objectifs de l'évaluation est faire une synthèse objective de l'état des connaissances scientifiques relatif au dépistage du cancer du col de l'utérus (qu'il soit systématique ou ciblé, organisé ou opportuniste), y compris les aspects relatifs à l'impact de la vaccination anti-HPV ainsi que les particularités françaises voire locales (DOM, en particulier).

La revue systématique de la littérature vise à documenter les critères OMS d'évaluation des dépistages ainsi que ceux décrits dans le guide méthodologique ANAES publié en 2004 « Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ». Elle intègre de fait une revue systématique des études évaluant les différentes modalités de dépistage au plan économique. Elle portera sur la période 2003-2009 et concernera l'ensemble des questions d'évaluation recensées.

Seront pris en compte selon leur qualité méthodologique :

- Les recommandations de pratique clinique ;
- Les revues systématiques et méta-analyses ;
- Les essais contrôlés randomisés ;
- Les études prospectives ;

- Les études rétrospectives ;
- Les études transversales ;
- Les études qualitatives ;
- Les études économiques ;
- Les modélisations.

Sur certaines questions, la revue de la littérature pourra être limitée aux recommandations de pratique clinique, méta-analyses et revues systématiques de bonne qualité (notamment efficacité des interventions). Les études réalisées dans les pays en développement ne seront pas incluses dans l'analyse.

II.4. Analyses de base de données

L'analyse des bases de données dans le domaine de l'évaluation des actions et programmes de santé publique peut avoir différentes finalités, le plus souvent couplées, parmi lesquelles on peut citer :

- l'analyse de l'impact de l'action ou du programme de santé publique sur la morbi-mortalité ou sur des critères intermédiaires cliniques ;
- l'analyse des pratiques professionnelles et du respect des recommandations de prise en charge ;
- l'analyse de l'impact de l'action ou du programme de santé publique sur les comportements de recours aux soins des patients ou sur leur parcours ;
- l'analyse de l'impact de l'action ou du programme de santé publique sur les coûts des consommations de soins et biens médicaux des patients ;

Ici, il s'agira avant tout de documenter le profil des patientes non-participantes ou participantes au dépistage ainsi que leur parcours et modalités de prise en charge au sein du système de santé en fonction de leurs caractéristiques. Le profil des « sur-participantes » sera également documenté (sur-diagnostic et traitement inapproprié le cas échéant).

Les analyses envisagées sont les suivantes :

- une analyse des données de l'échantillon EPIB-AM sur les années disponibles (et/ou de l'échantillon EPAS) afin d'identifier les taux de couverture du dépistage par frottis en France et par région, y compris les DOM-TOM ;
- une analyse des données de consommation de soins des patients en ALD pour cancer du col afin d'identifier le pourcentage des cas incidents qui ont eu un frottis dans les 2 années précédentes (limite d'antériorité des bases) ;
- une analyse des bases de données PMSI (cohérence géographique entre les cas hospitalisés et la distribution des FCU) ;
- une analyse des données du laboratoire pasteur Cerba (premier laboratoire d'anatomo-pathologie français en termes de volume pour l'activité ambulatoire) ;
- une analyse des données disponibles dans les différentes campagnes organisées ;
- Une analyse des corrélations spatiales entre offre de soins et répartition des femmes non participantes au dépistage.

Les analyses pourraient également permettre d'apprécier la montée en charge de la couverture vaccinale anti-HPV ainsi que le respect du schéma vaccinal et les

caractéristiques des populations vaccinées (en termes d'âge), ces 2 points étant essentiels dans l'appréciation de l'efficacité potentielle des vaccins en situation réelle.

II.5. Modélisation

Pour mesurer concomitamment les coûts et l'efficacité de plusieurs stratégies, le recours à la modélisation est particulièrement justifié. La modélisation est une représentation de la réalité du (ou des) phénomène(s) observé(s) qui possède l'avantage d'intégrer les résultats d'études épidémiologiques et cliniques sur la faisabilité et l'acceptabilité du dépistage, sur la performance des tests utilisés, mais aussi sur ses conséquences économiques. Elle permet notamment de clarifier les conditions et hypothèses minimales à remplir pour justifier l'expérimentation à grande échelle d'une stratégie de dépistage, notamment lorsque subsistent des incertitudes quant à l'efficacité du dépistage et à ses modalités les plus appropriées.

Il s'agira notamment de comparer les pratiques actuelles de dépistage en France avec les différentes stratégies pouvant être envisagées. Le modèle permettra une évaluation comparée de ces approches sur un plan coût-efficacité dans une perspective sociétale. L'objectif consistera en outre à proposer des simulations d'impact (épidémiologiques et économiques) de différentes stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en fonction des caractéristiques des populations susceptibles d'être ciblées. Les stratégies modélisées et les populations cibles seront déterminées en fonction de l'analyse de la littérature, de l'analyse des bases de données ainsi que des orientations du groupe de travail.

III. COMPOSITION QUALITATIVE DES GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

Chaque groupe devra être constitué de façon à réunir les professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport au thème abordé. Ces professionnels seront sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés par les sociétés savantes et les organismes consultés.

Le groupe de travail pourrait comprendre des médecins de santé publique (dont des épidémiologistes), des médecins généralistes, des gynécologues, des anatomo-cytopathologistes, des biologistes, des virologues, des économistes de la santé, des représentants d'associations de patients.

Le groupe de lecture pourrait comprendre des médecins de santé publique (dont des épidémiologistes), des médecins généralistes, des gynécologues, des anatomo-cytopathologistes, des biologistes, des virologues, des économistes de la santé, des représentants d'associations de patients ainsi que des sages-femmes, des représentants des services de PMI.

Les représentants des partenaires institutionnels pourraient participer au groupe de travail et/ou au groupe de lecture.

IV. PRODUCTIONS PRÉVUES

- Argumentaire
- Recommandations en santé publique
- Fiche patiente en partenariat avec l'Inpes et l'Inca
- Outils de communication (Inpes et l'Inca).

V. TRAVAUX EN COURS OU PRÉVU AU SEIN DE LA HAS EN RELATION AVEC LE THÈME

Aucun

VI. CALENDRIER DE RÉALISATION

Un délai de 9 à 12 mois entre la validation de la note de cadrage par la Commission d'évaluation économique et de santé publique et celle du rapport final semble nécessaire.

Le calendrier prévisionnel prévoit :

- 1^{ère} réunion du groupe de travail : mai 2009
- 2^{nde} réunion du groupe de travail : juillet 2009
- Groupe de lecture : septembre 2009
- 3^{ème} réunion du groupe de travail GT 3 : octobre 2009
- Examen par la CEESP et validation : Décembre 2009
- Examen par le Collège de la HAS et validation : Janvier 2010

Références

Recommandation du conseil du 2 décembre 2003 relative au dépistage du cancer. Journal Officiel Union Européenne 2003;16 décembre.
Ref ID : 1271

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.
Ref ID: 1255

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint Denis La Plaine: ANAES; 2004.
Ref ID: 35

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Saint Denis La Plaine: ANAES; 2004.
Ref ID: 1270

Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, *et al.* Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43(1):149-60.
Ref ID : 1259

Bozon le Gall C. Dépistage du cancer du col de l'utérus : l'expérience martiniquaise : 1991-2004 [thèse]. Dijon: Université de Bourgogne; 2006.
Ref ID: 1243

Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV). KCE reports vol. 38B. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).; 2006.
Ref ID: 40

Comité technique des vaccinations, Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Paris: Direction Générale de la Santé; 2007.
Ref ID: 12

de Saint Pol T. La santé des plus pauvres. *INSEE Première* 2007;(1161).
Ref ID : 1268

Delvenne P. Perspectives de vaccination contre les papillomavirus humains et conséquences pour le dépistage du cancer du col utérin. Discussion. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2007;162(10-12):483-8.
Ref ID : 1229

Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France rapport 2007. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Paris: La documentation française; 2009.
Ref ID: 1273

Duport N, Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Guilbert P, Perreti-Watel P, Beck F, Gautier A, ed. *Baromètre cancer 2005*. Saint-Denis La Plaine: INPES; 2006. p. 128-36.
Ref ID: 1265

Fauvet L. Cancers féminins, VIH-Sida, hépatite C : les Franciliens davantage dépistés que les provinciaux. In: Institut national de la statistique et des études économiques, Direction régionale de l'action sanitaire et sociale, Union régionale des caisses d'assurance maladie, Observatoire régionale de la santé, ed. *Regards sur... la santé des Franciliens*. Paris: INSEE; 2007. p. 25-8.
Ref ID: 1266

Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:1-16.
Ref ID : 1263

Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de SS. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S3-171-S3/177.
Ref ID : 1189

Guignon N, Lydié N, Makdessi-Raynaud Y. La prévention, comportements du quotidien et dépistages. In: Institut national de la statistique

et des études économiques, ed. Données sociales : La société française. Paris: INSEE; 2006. p. 561-75.

Ref ID: 1267

Guizard AV, Sauvage M, Trétarre B, Danzon A, Moliné F. Col utérin. In: Réseau Francim, ed. Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim. Paris: Spinger-Verlag; 2007. p. 124-8.

Ref ID: 1260

Heard I. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus. *Actu Doss Santé Publique* 2008;(63):1771-7450.

Ref ID : 1233

Institut de veille sanitaire, Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park r, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". Saint Maurice: INVS; 2007.

Ref ID: 58

Institut de veille sanitaire, Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances - Actualisation 2008. Saint Maurice: INVS; 2008.

Ref ID: 17

Institut national du cancer, Mahe C, Cocqueel F, Bremard S, Jourdon da Silva N, Pillet N, *et al.* État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Boulogne-Billancourt: INCA; 2007.

Ref ID: 98

International Agency for Research on Cancer. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer prevention. Vol 10. Lyon: IARC Press; 2005.

Ref ID: 1262

International Agency for Research on Cancer, Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Roncon G,

Schenck U, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: European Communities; 2008.

Ref ID: 99

Ministère de la santé et des solidarités, Vacher-Lavenu MC. Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Paris: Ministère de la santé et des solidarités; 2006.

Ref ID: 11

Monsonogo J. Prévention du cancer du col utérin (I): apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Med* 2007;36(1 Pt 2):92-111.

Ref ID : 875

Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):424-7.

Ref ID : 1258

Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):428-32.

Ref ID : 1257

Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002;19:81-3.

Ref ID : 1272

Wilson JM, Jungner YG. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: WHO; 1970.

Ref ID: 1256

World Health Organization. National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines. Geneva: WHO; 2002.

Ref ID: 1261

