

Prévention du cancer du col de l'utérus // Prevention of Cervical Cancer

Coordination scientifique // Scientific coordination

Françoise Hamers, Anne-Sophie Barret, Santé publique France, Saint-Maurice, France & Sophie Rousseau, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Bertrand Gagnière, Damien Mouly & Isabelle Bonmarin, Santé publique France, Saint-Maurice, France

SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Éradication du cancer du col utérin :
une priorité de santé publique
// Eradication of cervical cancer:
A public health priority.....p. 408

Catherine Sauvaget & Elisabete Weiderpass
Chercheuse du Groupe Dépistage et Directrice,
Centre international de recherche sur le cancer/
Organisation mondiale de la santé, Lyon, France

ARTICLE // Article

Cancer du col de l'utérus en France :
tendances de l'incidence et de la mortalité
jusqu'en 2018
// Cervical cancer in France: incidence
and mortality trends until 2018.....p. 410

Françoise F. Hamers et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Couverture du dépistage du cancer du col
de l'utérus en France, 2012-2017
// Cervical cancer screening coverage
in France, 2012-2017.....p. 417

Françoise F. Hamers et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Évolution de la couverture vaccinale
du vaccin contre le papillomavirus
en France – 2008-2018
// Evolution of human papillomavirus
vaccination coverage in France – 2008-2018.....p. 424

Laure Fonteneau et coll.
Santé publique France, Saint Maurice, France

ARTICLE // Article

Interventions permettant d'augmenter
la couverture vaccinale du vaccin
contre les papillomavirus humains
// Interventions aiming at improving vaccine
coverage of human papillomavirus vaccine.....p. 431

Valentine Campana et coll.
Institut de recherche en santé publique (IReSP), Paris, France

ARTICLE // Article

Influence des facteurs socioéconomiques
sur la vaccination contre les infections
à papillomavirus humain
chez les adolescentes en France
// Influence of socioeconomic factors on human
papillomavirus vaccine uptake in adolescent
girls in France.....p. 441

Clara Blondel et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Infections à papillomavirus humain :
influence des perceptions de la maladie
et du vaccin sur le statut vaccinal
// Human papillomavirus infections:
influence of perceptions of disease and vaccine
on immunization status.....p. 450

Florian Verrier et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice, France

(Suite page 408)

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 <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Jean-Claude Desenclos, directeur scientifique, adjoint au directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France; Thierry Blanchon, Iplisp; Florence Bodeau-Livinec, EHESP; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Bertrand Gagnière, Santé publique France, Cire Bretagne; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France; Anne Guinard/Damien Mouly, Santé publique France, Cire Occitanie; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Philippe Magne, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Alexia Peyronnet, Santé publique France; Annabel Rigou, Santé publique France; Hélène Therre, Santé publique France; Sophie Vaux, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

ARTICLE // Article

Évaluation coût-efficacité de la vaccination contre les papillomavirus humains dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

// Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the context of organized cervical cancer screening in Francep. 457

Sophie Rousseau et coll.

Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

FOCUS // Focus

Le Centre national de référence des papillomavirus : principales missions // The papillomavirus national reference center: main missionsp. 466

Jean-Luc Prétet

Centre hospitalier universitaire de Besançon, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

> ÉDITORIAL // Editorial

ÉRADICATION DU CANCER DU COL UTÉRIN : UNE PRIORITÉ DE SANTÉ PUBLIQUE

// ERADICATION OF CERVICAL CANCER: A PUBLIC HEALTH PRIORITY

Catherine Sauvaget & Elisabete Weiderpass

Chercheuse du Groupe Dépistage et Directrice, Centre international de recherche sur le cancer/Organisation mondiale de la santé, Lyon, France

Ce numéro spécial du BEH sur la prévention du cancer du col utérin coïncide parfaitement avec la mise en œuvre, à l'automne 2019, du dépistage organisé du cancer du col en France. Le dépistage du cancer du col utérin s'inscrit dans le plan cancer 2014-2019, dont l'une des priorités est de faire reculer les inégalités face au cancer du col utérin et de réduire son incidence.

En mai 2018, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Dr Tedros, déclarait l'élimination du cancer cervical dans le monde comme priorité de santé publique. En effet, le cancer du col utérin fait partie de ces pathologies contre lesquelles nous possédons des armes efficaces : la vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) pour la prévention primaire et le dépistage organisé, associé à une confirmation diagnostique et à une prise en charge thérapeutique adéquate pour la prévention secondaire. Ces deux types de prévention permettent de diminuer l'incidence du cancer du col et la mortalité par ce cancer. L'histoire naturelle du cancer du col est longue (une à deux décennies), entre l'exposition au virus du papillome humain, la persistance de l'infection virale dans l'épithélium du col, le développement de lésions précancéreuses et l'occurrence du cancer. Si la vaccination anti-HPV permet d'empêcher l'infection virale persistante des souches oncogènes HPV les plus fréquentes, le dépistage va détecter des lésions précancéreuses qui pourront être traitées à temps avant d'évoluer en cancer invasif. Ainsi, le dépistage permet de diminuer non seulement le nombre de nouveaux cas, mais aussi la mortalité si les cancers du col sont diagnostiqués à un stade précoce.

Le cancer du col est « Le » cancer des pays à faibles ressources. Environ 90% des cas de cancers du col utérin dans le monde surviennent dans les pays à faible indice de développement humain. Le cancer

du col représente également la première cause de décès par cancer chez les femmes vivant dans les pays à faible revenu¹. Ceci s'explique par l'absence de connaissances sur le cancer par la population et le personnel de soins, l'existence limitée de structures de diagnostic et de traitement du cancer, l'existence d'autres priorités de santé, et surtout le manque de volonté et d'engagement politique dans la lutte contre le cancer.

Mais, le cancer du col n'est pas uniquement diagnostiqué chez les femmes des pays à faible revenu. On l'observe aussi dans les pays à revenu élevé, en France par exemple, où il existe de grandes disparités régionales (voir article de FF. Hamers et coll. dans ce numéro du BEH). Ces disparités régionales pourraient s'expliquer, entre autres, par des disparités dans la couverture de dépistage et/ou dans le niveau socio-économique (voir article de AS. Barret et coll. dans ce numéro). Jusqu'à maintenant, en France, le dépistage par frottis cervico-utérin est opportuniste, c'est-à-dire qu'il dépend d'une décision individuelle, souvent à la suite d'une consultation chez le gynécologue, beaucoup plus rarement chez le médecin traitant ou la sage-femme. Pour la période 2015-2017, le taux de couverture s'élevait à 58,7% de la population cible (voir article de FF. Hamers & D. Jezewski-Serra dans ce numéro). Alors que le taux moyen de couverture des pays de l'Union européenne (UE) était de 45,4%, avec de grandes disparités entre pays, allant de 9,2% en Roumanie à plus de 80% au Danemark, en Irlande et en Suède². Le programme organisé en cours de mise en place en France cible toutes les femmes de 25 ans à 65 ans. Les femmes n'ayant pas fait de frottis au cours des trois dernières années recevront un courrier les invitant à se rendre chez un professionnel de santé (sage-femme, médecin généraliste, gynécologue) pour un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Concernant la méthode de dépistage, l'OMS émet des recommandations dépendant des ressources des pays³. Jusqu'à présent en France, les recommandations donnaient l'examen cytologique comme test de dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans. Récemment, la Haute Autorité de santé (HAS) a révisé ces recommandations en faveur du test HPV chez les femmes à partir de 30 ans et du maintien de l'examen cytologique chez les femmes entre 25 et 29 ans⁴. Le test HPV présente une meilleure sensibilité et une valeur prédictive négative supérieure, permettant d'espacer l'intervalle entre deux dépistages. De plus, ce test est plus efficace que l'examen cytologique pour détecter les adénocarcinomes⁵ qui sont en constante augmentation en France (voir article de FF. Hamers et coll. dans ce numéro). En France, ces recommandations devraient être intégrées au programme national de dépistage organisé.

Enfin, l'élimination du cancer du col inclut la vaccination contre le HPV ; il s'agit d'un vaccin efficace et sûr^{6,7}. La vaccination HPV en France, recommandée dès l'âge de 11 ans chez les jeunes filles⁸ se fait sur la base d'une décision individuelle, essentiellement des parents, souvent grâce au rôle primordial des professionnels de santé dans l'information et la sensibilisation. Les évaluations montrent une couverture vaccinale faible, moins d'un tiers de la population cible (voir article de L. Fonteneau et coll. dans ce numéro). Une modélisation indique qu'une couverture vaccinale à 85% associée à la correction des inégalités vaccinales empêcherait la survenue de 377 cancers du col et 139 décès par cancer du col par cohorte de naissance (voir article de S. Rousseau et coll. dans ce numéro).

L'analyse des freins à la vaccination est nécessaire pour mener des actions permettant de les lever (voir article de I. Bonmarin et coll. dans ce numéro). Il existe bon nombre d'interventions visant à augmenter cette couverture vaccinale. Les approches multi-composantes ciblant les jeunes, les parents et les professionnels de santé semblent être les plus efficaces (voir article de V. Campana et coll. dans ce numéro).

La mise en place d'un programme organisé de vaccination en milieu scolaire, comme il en existe dans de nombreux pays comme l'Australie, le Canada ou la Suède, permettrait d'augmenter la couverture vaccinale, mais aussi de réduire les inégalités sociales en touchant une plus large population. ■

Références

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. <https://gco.iarc.fr/today>
- [2] European Commission. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels: EC; 2017. 333 p. <https://screening.iarc.fr/EUreport.php>
- [3] Organisation mondiale de la santé. Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Genève: OMS; 2014. 43 p. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/fr/
- [4] Haute Autorité de santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67. Synthèse et recommandations. Saint-Denis: HAS; 2019. 36 p. https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_et_recommandations_hpv.pdf
- [5] Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *International Journal of Cancer*. 2016;139(5): 1040-5.
- [6] Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017;35(43):5753-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596091>
- [7] Organisation mondiale de la santé. Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 5-6 juin 2019. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2019, 28 (94), 309-316. <https://www.who.int/wer/2019/wer9428/fr/>
- [8] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Paris: HCSP; 2012. 7 p. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

Avertissement

Les auteurs, étant identifiés comme des membres du personnel du Centre international de recherche sur le cancer/Organisation mondiale de la santé, les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent qu'eux-mêmes et ne représentent pas nécessairement les décisions, la politique officielle ou les opinions du Centre international de recherche sur le cancer/Organisation mondiale de la santé.

Citer cet article

Sauvaget C. & Weiderpass E. Éditorial. Éradication du cancer du col utérin : une priorité de santé publique. *Bull Épidémiol Hebd*. 2019(22-23):408-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_0.html

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE : TENDANCES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ JUSQU'EN 2018

// CERVICAL CANCER IN FRANCE: INCIDENCE AND MORTALITY TRENDS UNTIL 2018

Françoise F. Hamers¹ (francoise.hamers@santepubliquefrance.fr), Anne-Sophie Woronoff^{2,3}, Réseau français des registres de cancers Francim³

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Registre des tumeurs du Doubs, CHRU, Besançon, France

³ Réseau français des registres de cancers (Francim), Toulouse, France

Soumis le 07.05.2019 // Date of submission: 05.07.2019

Résumé // Abstract

L'objectif de cet article est de dresser un état des lieux du fardeau du cancer du col de l'utérus (CCU) en France et des tendances d'incidence et de mortalité à partir des estimations les plus récentes au niveau national et infranational. En 2018, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux diagnostics de CCU est estimé à 2 920 et le nombre de décès par CCU à 1 117. Les estimations d'incidence territoriales révèlent une hétérogénéité géographique importante. La diminution de l'incidence et de la mortalité observée depuis plusieurs décennies se poursuit, mais à un rythme décroissant. Les analyses d'incidence par âge et cohorte de naissance indiquent que le ralentissement de la baisse de l'incidence est probablement dû à une augmentation de l'exposition aux papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR), résultant de modifications dans les comportements sexuels. Les données suggèrent que l'impact de l'augmentation de la transmission du HPV-HR sur l'incidence et la mortalité du CCU a été contrebalancée par l'effet du dépistage mais que cet effet s'essouffle et qu'il existe un risque d'inversion des tendances. Une meilleure couverture de la vaccination contre le HPV, jusqu'ici très insuffisante (<25%), combinée à un programme de dépistage organisé fondé sur le test HPV est indispensable à l'élimination du cancer du col de l'utérus, déclarée priorité de santé publique par l'Organisation mondiale de la santé.

The objective of this paper is to provide an overview of the burden of cervical cancer (CC) in France and trends in incidence and mortality using the latest national and subnational estimates. In 2018, 2,920 cervical cancer cases and 1,117 deaths were estimated in mainland France. Regional CC incidence estimates show marked geographic disparities. Decreasing trends in CC incidence and mortality observed for several decades are continuing, but at a decreasing rate. Age and birth cohort analyzes indicate that the slowing of the decline in incidence is likely due to an increase in exposure to high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV-HR) resulting from changes in sexual behaviours. The data suggest that the impact of increased HPV-HR transmission on CC incidence and mortality was offset by the effect of screening, but that this effect is fading with a risk of reversal of trends. Achieving a higher HPV vaccine coverage, so far very insufficient (<25%), combined with an organized screening programme based on the HPV test is needed for the elimination of cervical cancer, which has been declared public health priority by the World Health Organization.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Incidence, Mortalité, Dépistage, Prévention, France

// **Keywords:** Cervical cancer, Incidence, Mortality, Screening, Prevention, France

Introduction

Avec environ 570 000 cas et 311 000 décès en 2018 dans le monde, le cancer du col de l'utérus (CCU) est l'un des cancers féminins les plus fréquents, aussi bien en termes d'incidence que de mortalité¹. Les pays où l'on trouve les taux d'incidence les plus élevés sont principalement situés en Afrique subsaharienne, mais aussi en Amérique latine, dans les Antilles et en Asie du Sud-Est^{1,2}. À l'exception des pays baltes, de la Roumanie et de la Bulgarie³, l'Europe est une région du monde où le fardeau

du CCU est faible. La France se situe au 8^e rang des pays de l'Union européenne (EU), avec les taux d'incidence les plus bas, et au 15^e rang en termes de mortalité⁴.

En France, comme dans la majorité des autres pays industrialisés, l'incidence et la mortalité par CCU ont considérablement diminué au cours des dernières décennies⁵⁻⁸. Cette diminution est attribuée à l'utilisation à large échelle du dépistage cytologique par frottis cervico-utérin⁹. En effet, de tous les cancers, le CCU est celui qui peut être le plus

efficacement contrôlé par un dépistage qui permet la détection et le traitement des lésions précancéreuses, prévenant ainsi le développement du CCU. Les deux principaux types histologiques de CCU sont les carcinomes épidermoïdes, qui représentent 75 à 90% des CCU dans les pays industrialisés, et les adénocarcinomes^{5,10}. Le dépistage par cytologie est moins efficace pour la prévention des adénocarcinomes que des carcinomes épidermoïdes¹¹.

Une infection persistante par un papillomavirus humain à haut-risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU¹². Les génotypes les plus fréquemment associés au CCU sont les HPV-HR 16 et 18. Le HPV-HR 16 est associé à un risque de cancer 10 fois supérieur aux autres génotypes de HPV-HR. L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus, et sa transformation vers des lésions précancéreuses et un cancer, est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité¹³. L'infection à HPV peut être prévenue par la vaccination.

L'objectif de cet article est de dresser un état des lieux du fardeau du CCU en France et des tendances de l'incidence et de la mortalité à partir des estimations les plus récentes au niveau national et infranational, ainsi que des données observées dans l'ensemble des départements couverts par des registres de cancers.

Matériels et méthodes

La surveillance épidémiologique des cancers s'appuie en France sur les registres des cancers et sur un partenariat associant le Réseau des registres des cancers français (Francim), le service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa). Les registres des cancers, créés progressivement depuis les années 1970, ne couvrent pas l'ensemble du territoire. En France métropolitaine, leur couverture est d'environ 20% de la population. Dans les territoires français ultra-marins, plusieurs registres existent, notamment en Guadeloupe, Guyane et Martinique. Pour les territoires non couverts par les registres, l'incidence des cancers est estimée.

Les estimations les plus récentes concernant le CCU, reprises dans cet article, incluent (i) des estimations nationales d'incidence et de mortalité en France métropolitaine de 1980 à 2018¹⁴ et (ii) des estimations régionales et départementales d'incidence pour la période 2007-2016¹⁵. L'article présente également des données observées (non modélisées) pendant la période 2005-2014, issues de l'ensemble des registres de cancers Francim (zone registre), sur les lésions précancéreuses et sur les types histologiques. Les lésions précancéreuses, répertoriées par les registres de cancers, présentées

dans cet article, incluent les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN3) et les adénocarcinomes *in situ*.

Les méthodes d'estimation d'incidence et de mortalité par cancer ont été décrites en détail ailleurs^{14,15}. En résumé, l'incidence nationale pour la France métropolitaine est modélisée à partir des données provenant de 15 registres (19 départements). La méthode repose sur l'hypothèse que la zone géographique constituée par les registres est représentative de la France métropolitaine en termes d'incidence des cancers. Pour les territoires de France métropolitaine, les estimations d'incidence départementales et régionales sont réalisées à partir de données médico-administratives en utilisant un modèle de calibration¹⁵. En résumé, le rapport entre le nombre d'hospitalisations incidentes pour CCU identifiées dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et le nombre de cas incidents observés dans les départements avec registre est utilisé pour redresser les données PMSI observées dans chaque département. Le modèle a permis d'estimer le nombre annuel moyen de nouveaux diagnostics et l'incidence annuelle moyenne (taux brut et taux standardisé sur la population mondiale) du CCU pour la période 2007-2016. Le ratio du taux d'incidence standardisé (SIR), dans une zone géographique donnée (département ou région), est le rapport entre le nombre de cas incidents estimés et le nombre attendu de cas si les taux d'incidence par âge dans cette zone géographique étaient identiques à ceux de la France métropolitaine. Par exemple, un SIR de 1,2 dans un département représente 20% de cas supplémentaires par rapport à ce qu'on attendrait si les taux d'incidence par âge du département étaient égaux aux taux nationaux. Au contraire, un SIR de 0,8 représente 20% de cas en moins. Pour les départements/régions d'outre-mer (DROM), les estimations d'incidence annuelle moyenne sont produites à partir des données observées dans les registres des cancers de Guadeloupe (période 2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014) pour chacun de ces trois DROM¹⁶.

La mortalité par cancer est calculée à partir des données de mortalité issues des causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm). Les données de mortalité couvrent l'ensemble du territoire national. Du fait du nombre important de décès par « cancers de l'utérus sans autre indication » ne différenciant pas col et corps utérin, la mortalité par CCU est estimée au niveau national à partir de l'ensemble des décès par cancer de l'utérus selon une méthode décrite précédemment¹⁷. Cette estimation n'est pas réalisable à l'échelle infranationale.

Afin de faciliter des comparaisons internationales et au cours du temps, les taux d'incidence et de mortalité sont standardisés sur l'âge en utilisant la population mondiale standard (taux standardisé monde [TSM])¹⁸, comme le fait le Centre international de recherche

sur le cancer (Circ). Les estimations nationales pour les années 2016 à 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015.

Résultats

Cancer du col de l'utérus en France en 2018

En 2018, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux diagnostics de CCU est estimé à 2 920. Le taux d'incidence standardisé monde (TSM) est de 6,1 pour 100 000 personnes-années (PA). Avec 1 117 décès par CCU, le taux de mortalité (TSM) est de 1,7 pour 100 000 PA (tableau). Ce cancer touche des femmes relativement jeunes. En 2018, 40% des cas ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de

Tableau

Cancer du col de l'utérus : nombre de nouveaux cas et de décès, taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000 personnes-années), estimations France métropolitaine, 2018

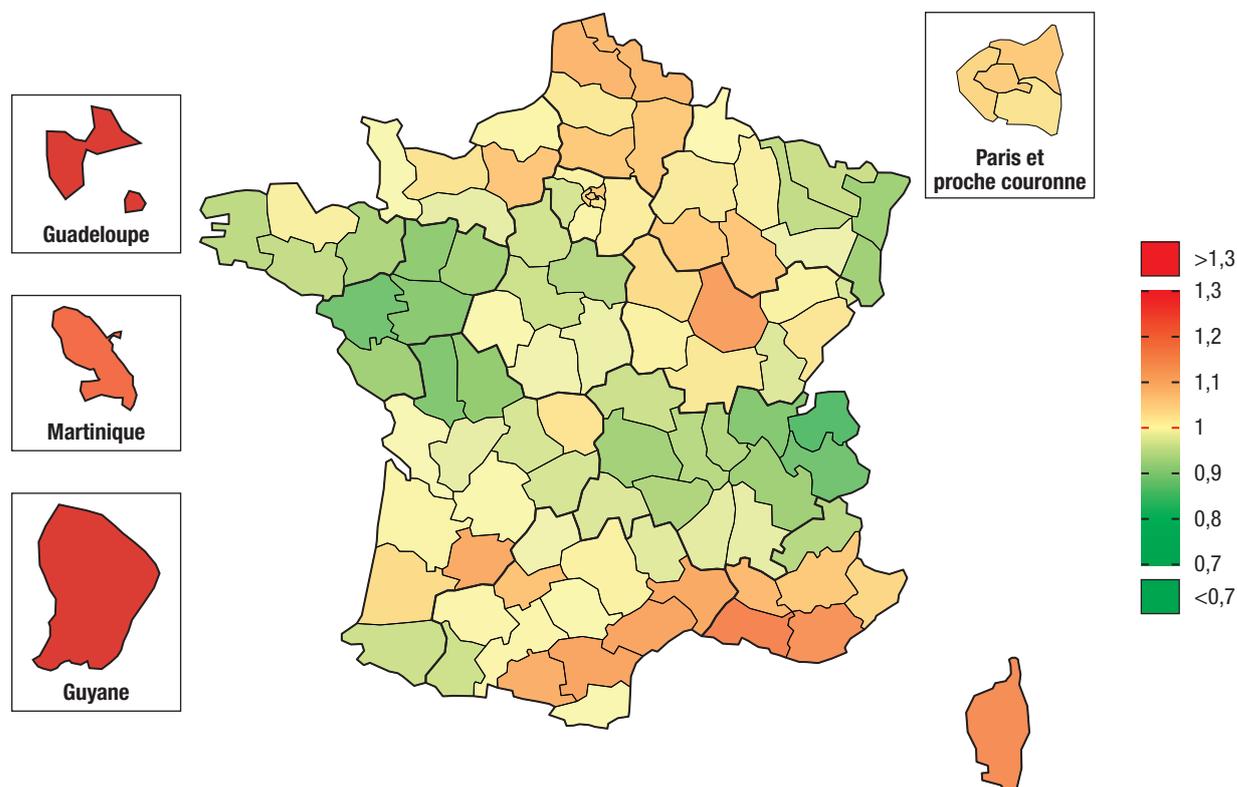
	Incidence [IC95%]	Décès [IC95%]
Nombre de cas	2 920 [2 667-3 193]	1 117 [1 069-1 166]
Taux bruts	8,7 [8,0-9,5]	3,3 [3,2-3,5]
Taux TSM	6,1 [5,5-6,7]	1,7 [1,6-1,8]

TSM : taux standardisé sur la population mondiale ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Source : G. Defossez et coll. [14].

Figure 1

Rapports standardisés d'incidence (SIR) du cancer du col de l'utérus lissés par département de France métropolitaine (2007-2016), et d'incidence observée en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014) ; la référence est le taux pour la France métropolitaine (SIR=1)



50 ans, l'âge médian au diagnostic était de 53 ans et l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes âgées de 45 à 49 ans (18,0 pour 100 000 PA).

Disparités territoriales, 2008-2016

Les estimations d'incidence territoriales révèlent une hétérogénéité géographique importante (figure 1). Comparé au taux d'incidence en France métropolitaine (TSM annuel moyen pour la période 2008-2016 : 6,6 pour 100 000 PA), il existe une sur-incidence qui dépasse les 10% par rapport à la moyenne nationale sur le pourtour méditerranéen (Bouches-du-Rhône, Var, Gard, Hérault) et en Côte-d'Or. L'incidence est plutôt inférieure à la moyenne nationale dans les Pays de la Loire (Loire-Atlantique, Maine-et-Loire, Mayenne) et en Auvergne-Rhône-Alpes (Haute-Savoie, Savoie, Ain, Isère). Au total, 10 départements ont une incidence estimée inférieure d'au moins 10% à la moyenne nationale.

Par région, on observe une sur-incidence en Corse, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Hauts-de-France et Occitanie et une sous-incidence en Auvergne-Rhône-Alpes et Pays de la Loire. Dans les DROM, le nombre de nouveaux cas annuel moyen est de 28 cas en Guadeloupe, 26 en Martinique et 25 en Guyane. En comparaison avec la France métropolitaine, l'incidence est supérieure en Guadeloupe (8,7 pour 100 000 PA) et très largement supérieure en Guyane (22,4) ; en Martinique, l'incidence (7,2) n'était pas statistiquement différente de celle de la France métropolitaine.

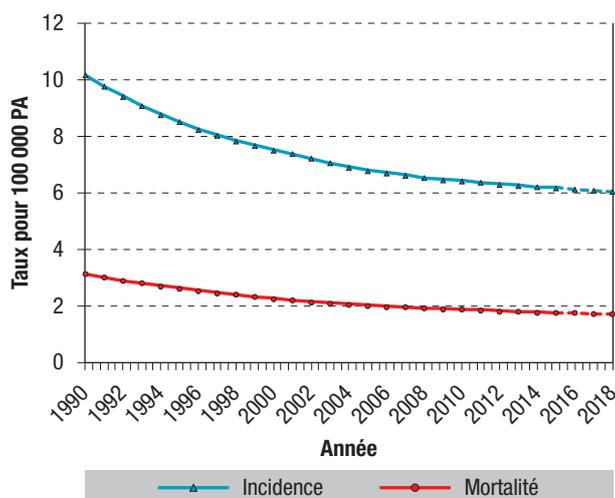
Tendances de l'incidence et de la mortalité, 1990-2018

L'incidence et la mortalité par CCU n'ont cessé de diminuer depuis 1990 (figure 2). Le nombre annuel de nouveaux cas de CCU est passé de 3 990 en 1990 à 2 920 en 2018. Le taux d'incidence (TSM) a diminué à un rythme annuel moyen de 1,8%, passant de 10,2 pour 100 000 PA à 6,1 au cours de cette même période, avec cependant un ralentissement de cette diminution depuis 2005. La mortalité a suivi une évolution similaire à celle de l'incidence avec une diminution du taux de mortalité (TSM) de 2,1% en moyenne par an entre 1990 et 2018 (3,1 pour 100 000 en 1990 contre 1,7 en 2018) et un ralentissement de cette diminution depuis 2005 (figure 2).

L'évolution du taux d'incidence au cours de la période 1990-2018 est variable selon l'âge (figure 3). La diminution du taux d'incidence entre 1990 et 2018 est plus marquée pour les femmes les plus âgées (≥ 70 ans) et pour les plus jeunes (< 35 ans). Cette tendance globale à la baisse est observée, sauf aux âges intermédiaires (45-65 ans) pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation en fin de période observée depuis les années 2000. Une analyse par cohorte de naissance (de 1920 à 1950 ; données non présentées) montre que le risque d'être atteinte d'un CCU entre 0 et 74 ans diminue fortement avec les cohortes de naissance : il passe de 1,9% pour la cohorte 1920 à 0,6% pour celle de 1950. L'analyse montre également une diminution importante du taux d'incidence par âge dans les cohortes successives jusqu'à la cohorte de femmes nées en 1950 chez qui les tendances s'inversent à partir de 50 ans.

Figure 2

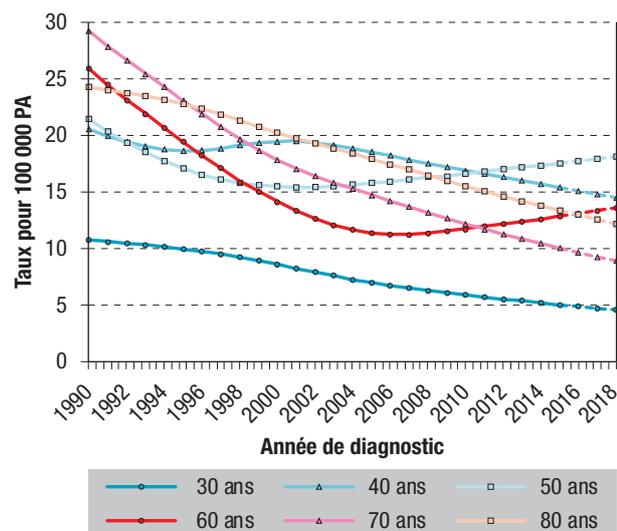
Taux standardisé monde (TSM) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018



Note : Les tendances pour la période 2016 à 2018 sont représentées en pointillés car les estimations pour ces années sont des projections réalisées à partir des données observées jusqu'en 2015 (voir Matériels et méthodes) et présentent donc un niveau d'incertitude inhérent à toute projection.

Figure 3

Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018



Note : Les tendances pour la période 2016 à 2018 sont représentées en pointillés car les estimations pour ces années sont des projections réalisées à partir des données observées jusqu'en 2015 (voir Matériels et méthodes) et présentent donc un niveau d'incertitude inhérent à toute projection.

Lésions précancéreuses et type histologique des cancers du col de l'utérus, zone registre, 1990-2014

Les données observées par les registres de cancer Francim fournissent des informations plus détaillées sur le CCU pour la zone registre, notamment les données d'incidence des lésions précancéreuses et les données sur le type histologique de CCU.

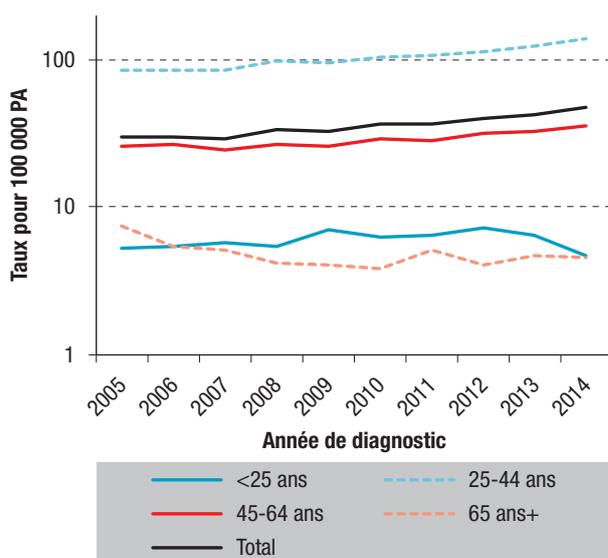
Le taux de lésions précancéreuses du col de l'utérus diagnostiquées a été calculé pour la période 2005-2014 (figure 4). Celui-ci a augmenté de manière importante, à un taux annuel moyen de 5,5% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [4,4%-6,6%]). Les taux les plus élevés sont retrouvés chez les femmes âgées de 25-44 ans (140 pour 100 000 PA en 2014) chez qui le taux d'incidence a augmenté de 5,7% [4,4%-7,0%] en moyenne par an. Chez les femmes âgées de 45-65 ans l'augmentation annuelle moyenne était de 3,6% [1,9%-5,3%]. Chez les femmes les plus jeunes (< 25 ans) et chez celles les plus âgées (≥ 65 ans), aucune évolution temporelle significative n'a été retrouvée.

Comme pour les estimations nationales, les données de la zone registre montrent une diminution du taux d'incidence du CCU depuis 1990. En 2014, le taux d'incidence des lésions précancéreuses du CCU était de 47,1 pour 100 000 PA, soit 7 fois plus élevé que celui du CCU (6,4 pour 100 000 PA).

En 2014, 75% des CCU étaient des carcinomes épidermoïdes et 18% des adénocarcinomes. L'évolution de l'incidence du CCU révèle des tendances divergentes selon le type histologique (figure 5). Alors que l'incidence des carcinomes épidermoïdes a diminué

Figure 4

Taux d'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA) par groupe d'âge, zone registre, 2005-2014



Note : Le taux « Total » est un taux standardisé monde (TSM) ; l'axe des y est en échelle logarithmique.

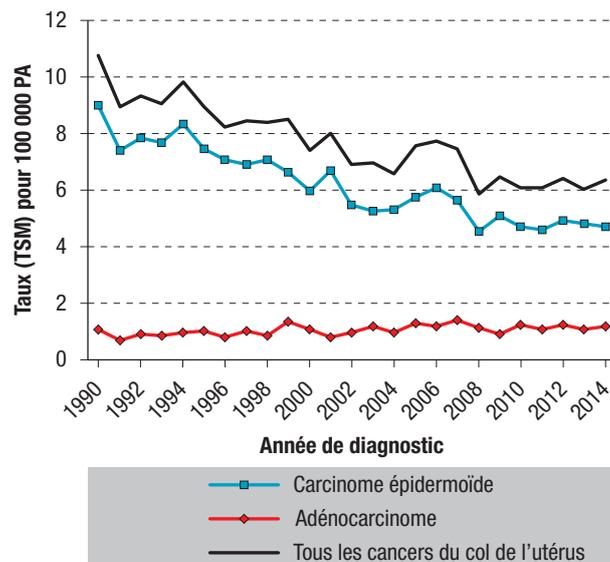
de 2,6% (IC95%: [-3,0% ; -2,2%]) par an en moyenne au cours de la période 1990-2014, l'incidence des adénocarcinomes a augmenté de 1,2% [0,4%-2,1%] par an au cours de cette même période. La proportion des adénocarcinomes parmi l'ensemble des CCU est passée de 10% à 18% entre 1990 et 2014.

Discussion

La diminution de la mortalité, observée depuis le début des années 1960⁶, et de l'incidence du CCU, déjà documentée depuis que les premières estimations nationales ont été produites en France^{8,19}, se poursuit mais à un rythme décroissant. Malgré des tendances globales favorables, l'analyse par groupe d'âge indique un effet de cohorte, avec une diminution importante de l'incidence au cours des générations successives les plus âgées et une augmentation progressive du risque de CCU chez les femmes nées après la seconde guerre mondiale. Un tel effet de cohorte a été précédemment décrit en France (pour la mortalité) et ailleurs^{6,20,21}. Le ralentissement de la baisse de l'incidence et de la mortalité et l'effet de cohorte sont probablement dus à une augmentation de l'exposition aux HPV-HR et à une exposition à un âge plus précoce à ces virus, résultant de modifications dans les comportements sexuels des générations de femmes nées après la seconde guerre mondiale (libération sexuelle dans les années 1960-1970). Des études finlandaises réalisées à partir de biobanques de sérum de femmes enceintes indiquent que les HPV-HR se sont propagés de façon épidémique au cours des années 1980 et 1990, parallèlement à l'augmentation de l'activité sexuelle des femmes^{22,23}. En France, les enquêtes répétées entre 1970 et 2006

Figure 5

Taux standardisé monde (TSM) d'incidence du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA), selon le type histologique, zone registre, 1990-2014



Note : Données d'incidence observées, non modélisées (voir Matériels et méthodes).

montrent des évolutions des comportements sexuels avec une diminution de l'âge aux premiers rapports sexuels, une augmentation du nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et des modifications des pratiques²⁴, avec pour conséquences une augmentation de l'exposition aux HPV. L'augmentation de l'incidence d'autres cancers attribuables aux HPV-HR et en particulier du cancer de l'anus chez les femmes^{14,25} est un autre argument indiquant une augmentation du risque d'exposition à ces virus.

Les lésions précancéreuses du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et leur diagnostic dépend de l'intensité et de la qualité du dépistage. L'augmentation de l'incidence de ces lésions observée dans les groupes d'âge ciblés par le dépistage pendant la période 2005-2014 est vraisemblablement due essentiellement à une augmentation de la circulation des HPV-HR et non à des modifications d'intensité ou de qualité de dépistage. En effet, au cours la période examinée, il n'y a pas eu de changement de modalités du dépistage en France et la couverture du dépistage dans la population cible n'a pas varié de manière importante²⁶. Les taux de lésions précancéreuses diagnostiquées chez les adolescentes et les jeunes femmes de moins de 25 ans doivent être interprétées avec prudence car le recours au dépistage dans cette tranche d'âge a diminué de manière importante, passant de 45% en 2006-2008 à 33% en 2012-2014 (estimations Santé publique France à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires – EGB, non publiées), reflétant une amélioration progressive du respect des recommandations concernant l'âge du dépistage. Ces taux ne permettent pas d'estimer l'impact de la vaccination anti-HPV sur les lésions

précancéreuses chez les jeunes filles, vaccinées à 14-17 ans lors de la mise sur le marché du vaccin en 2007, qui n'avaient que 21-24 ans en 2014 et par conséquent n'avaient pas encore atteint l'âge d'entrée dans le dépistage. Par ailleurs et en tout état de cause, il n'est pas certain qu'un impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses puisse être décelé en France étant donné la faible couverture vaccinale (<25%).

La diminution de l'incidence du CCU reflète largement la diminution de l'incidence des carcinomes épidermoïdes, type histologique qui représente les trois quarts des CCU. Cette tendance générale masque l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes. Les données observées dans la zone registre montrent que l'incidence des adénocarcinomes a augmenté progressivement depuis 1990, avec un quasi doublement de la part relative des adénocarcinomes entre 1990 et 2014. Des tendances similaires sont observées dans la plupart des pays industrialisés¹⁰.

Les données présentées ici suggèrent que l'impact de l'augmentation de la transmission du HPV sur l'incidence et la mortalité du CCU a été contrebalancé par l'effet du dépistage, mais que cet effet s'essouffle et qu'il existe un risque d'inversion des tendances. Le dépistage individuel (opportuniste), tel qu'il a existé en France jusqu'en 2018, n'était pas optimal. Un programme national de dépistage organisé du CCU est en cours de déploiement sur l'ensemble du territoire. À terme, il est prévu que ce dépistage soit fondé sur le test HPV pour les femmes de 30 ans et plus²⁷. En effet, il existe maintenant de nombreuses données probantes montrant que le dépistage par test HPV offre une meilleure protection contre le CCU que le dépistage par cytologie chez ces femmes²⁸. Ce gain en efficacité serait en outre supérieur contre l'adénocarcinome que contre le carcinome épidermoïde²⁹.

L'obtention d'une meilleure couverture vaccinale, jusqu'ici très insuffisante et une des plus faibles d'Europe, combinée à un programme de dépistage organisé fondé sur le test HPV sont indispensables à l'élimination du cancer du col de l'utérus, déclarée priorité de santé publique mondiale par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'impact de la vaccination sur le CCU ne pourra commencer à être visible que plus de 10 ans après l'introduction des vaccins en raison du délai long entre l'infection par les HPV-HR et la survenue d'un cancer. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.

[2] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-70.

[3] Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, *et al.* Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer.* 2011;128(8):1899-907.

[4] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European J Cancer.* 2018;103:356-87.

[5] Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, *et al.* Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):677-86.

[6] 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.

[7] Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* 2008;44(10):1345-89.

[8] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: Solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2014;62(2):95-108.

[9] World Health Organization-International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Volume 10- Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005. 313 p. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>

[10] Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, *et al.* Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2191-9.

[11] Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer.* 2016;139(5):1040-5.

[12] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.

[13] Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjose S, Fakhry C, Monk BJ, *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16086.

[14] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 372 p. http://portaildocuments.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/SPF00001170

[15] Chatignoux E, Remontet L, Colonna M, Grosclaude P, Cariou M, Billot-Grasset A, *et al.* Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Matériel et méthodes. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 18 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/articles/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016>

[16] Santé publique France. Estimations régionales et départementales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, 2007-2016. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/articles/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016>

[17] Rogel A, Belot A, Suzan F, Bossard N, Boussac M, Arveux P, *et al.* Reliability of recording uterine cancer in death certification in France and age-specific proportions of deaths from cervix and corpus uteri. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(3):243-9.

- [18] Union internationale contre le cancer (UICC). Doll R, Payne P, Waterhouse JAH eds. *Cancer Incidence in Five Continents: A technical report*. New York: Springer; 1966.
- [19] Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(1 Pt 1):3-30.
- [20] Pesola F, Sasieni P. Impact of screening on cervical cancer incidence in England: A time trend analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e026292.
- [21] Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3262-73.
- [22] Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, *et al.* Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 8):2105-9.
- [23] Lehtinen M, Kaasila M, Pasanen K, Patama T, Palmroth J, Laukkanen P, *et al.* Seroprevalence atlas of infections with oncogenic and non-oncogenic human papillomaviruses in Finland in the 1980s and 1990s. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2612-9.
- [24] Bajos N, Bozon M, Beltzer N, Laborde C, Andro A, Ferrand M, *et al.* Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS*. 2010;24(8):1185-91.
- [25] Bouvier AM, Belot A, Manfredi S, Jooste V, Uhry Z, Faivre J, *et al.* Trends of incidence and survival in squamous-cell carcinoma of the anal canal in France: A population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(3):182-7.
- [26] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – Santé publique France. *Cancer du col de l'utérus : incidence, mortalité et dépistage*. In: *L'état de santé de la population en France. Rapport 2017*. Paris: Drees, SpFrance ed; 2017. p 234-5. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>
- [27] Haute Autorité de santé. *Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67*. Saint-Denis: HAS; 2019. 234 p. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
- [28] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99.
- [29] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.

Citer cet article

Hamers FF, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(22-23):410-6. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_1.html

COUVERTURE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE, 2012-2017

// CERVICAL CANCER SCREENING COVERAGE IN FRANCE, 2012-2017

Françoise F. Hamers (francoise.hamers@santepubliquefrance.fr), Delphine Jezewski-Serra

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 19.04.2019 // Date of submission: 04.19.2019

Résumé // Abstract

Introduction – Le Programme national de dépistage organisé (PNDO) du cancer du col de l'utérus (CCU), en cours de déploiement depuis 2018, a pour objectif d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80%, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30% l'incidence et la mortalité par CCU à 10 ans. Disposer d'estimations fiables de la couverture du dépistage du CCU avant la mise en place du PNDO CCU est essentiel pour mesurer l'impact de ce programme.

Méthodes – En France, le dépistage du CCU repose actuellement sur la réalisation d'une cytologie (frottis cervico-utérin – FCU) tous les trois ans pour les femmes âgées de 25 à 65 ans. Le taux de couverture du dépistage triennal a été calculé à partir des données de l'Assurance maladie, pour l'ensemble des femmes de 25-65 ans et par classe d'âge quinquennale, pour la France entière et par région et département, pour la période 2015-2017 ainsi que pour les trois périodes triennales glissantes précédentes depuis 2012.

Résultats – Parmi les 17,8 millions de femmes âgées de 25 à 65 ans résidant en France, 10,4 millions avaient réalisé un FCU au cours de la période 2015-2017, soit un taux de couverture national de 58,7%. La couverture diminue de manière importante avec l'âge à partir de 50 ans pour tomber à 44,2% chez les femmes de 60-65 ans. Les taux nationaux globaux et par âge étaient relativement stables depuis 2012. Les données révèlent d'importantes disparités géographiques, avec des taux variant de 42% à 68% et des taux particulièrement faibles dans les départements et régions d'outre-mer, à l'exception de La Réunion.

Conclusion – Le suivi des tendances de la couverture du dépistage du CCU devrait permettre de mesurer le progrès du PNDO CCU vers ses objectifs d'amélioration de la couverture et de réduction des disparités d'accès à ce dépistage.

Introduction – The National organized cervical cancer (CC) screening programme, which has been rolled out nationwide since 2018, aims at increasing screening coverage to reach 80%, reducing inequalities in access to screening and decreasing the CC incidence and mortality by 30% within 10 years. Having reliable estimates of CC screening coverage prior to the implementation of this programme is a pre-requisite for measuring its impact.

Methods – In France, cervical screening is currently based on cytology (Pap test) every 3 years for women aged 25 to 65 years. Using data from the Universal National Health Insurance scheme, the triennial CC screening coverage rates were calculated overall and by 5-year age group, at national, regional and department level, for the period 2015-2017 as well as for the previous 3-year rolling periods since 2012.

Results – Of the 17.8 million women aged 25 to 65 living in France, 10.4 million have had a Pap test during the 2015-2017 period, corresponding to a national coverage rate of 58.7%. After age 50, the coverage rate declines markedly, down to 44.2% in women aged 60-65. The national overall and age-specific coverage rates were relatively stable since 2012. There were substantial geographic disparities with coverage ranging from 42% to 68%, and particularly low rates in the French overseas departments with the exception of La Réunion.

Conclusion – The monitoring of CC screening coverage trends will permit to measure the progress towards the objectives of the organized programme to increase coverage and reduce disparities in access to CC screening.

Mots-clés : Dépistage, Cancer du col de l'utérus, Cytologie, Frottis cervico-utérin, Cartographie géographique
// **Keywords**: Screening, Cervical cancer, Cytology, Pap test, Geographic mapping

Introduction

Jusqu'en 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) en France était, à l'exception de certains programmes pilotes dans quelques territoires^{1,2}, un dépistage individuel, non organisé. La mise en place d'un programme national de dépistage

organisé (PNDO) du CCU est une des actions phares du Plan Cancer 2014-2019³. Ce programme, en cours de déploiement sur l'ensemble du territoire, a pour objectif d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80%, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30% l'incidence et la mortalité par CCU à 10 ans.

Le dépistage du CCU repose actuellement sur la réalisation d'un examen cytologique (frottis cervico-utérin – FCU) chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans, au rythme d'un examen tous les 3 ans⁴. Le PNDO s'adresse à l'ensemble des femmes de la population cible. Il est fondé sur un système d'invitation par courrier des femmes n'ayant pas réalisé de dépistage spontanément dans les trois dernières années, mais il inclut le recueil de données et le suivi de toutes les femmes de 25 à 65 ans, qu'elles aient participé spontanément ou à la suite d'un courrier d'invitation⁵.

L'évaluation et la production d'indicateurs de performance des programmes de dépistage des cancers, y compris celui du CCU, sont des missions qui ont été confiées à Santé publique France⁶. Disposer d'estimations fiables du taux de couverture du dépistage du CCU avant la mise en place du PNDO est essentiel pour mesurer l'impact de ce programme.

L'objectif de cette étude est d'estimer à partir des données de l'Assurance maladie, les taux de couverture du dépistage du CCU par âge et par territoire, avant la mise en place effective du PNDO.

Méthodes

L'étude est une étude transversale répétée sur des périodes glissantes de trois ans, correspondant à l'intervalle actuellement recommandé entre deux dépistages.

La population d'étude est l'ensemble de la population cible du dépistage du CCU, c'est-à-dire les femmes résidant en France, âgées de 25 à 65 ans au moment des différentes périodes d'analyse. L'indicateur du taux de couverture retenu pour l'évaluation du PNDO est calculé en pratique sur une période de trois ans à laquelle s'ajoutent six mois de manière à pouvoir intégrer l'effet du système d'invitations sur la couverture. Le taux de couverture est défini comme le rapport entre le nombre de femmes âgées de 25 à 65 ans ayant réalisé au moins un FCU sur une période de trois ans et six mois et la population cible, issue des estimations de population basées sur les données de recensement de l'Insee pour l'unité géographique considérée (national, région, département)⁷. La population cible pour une période a été calculée en faisant la moyenne des populations cibles des trois années complètes de la période. Les données de population pour Mayotte n'étant disponibles qu'à partir de 2014, les taux pour ce département n'ont été calculés que pour les périodes 2014-2016 et 2015-2017.

Le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram) est un entrepôt de données nationales collectées et organisées progressivement depuis 2002. Il inclut des données individualisées, anonymisées et exhaustives sur toutes les prescriptions et tous les actes réalisés en ambulatoire et remboursés aux assurés. Il ne contient pas d'information clinique quant aux résultats

en relation avec les consultations ou les examens, et ne contient que très peu d'informations socio-démographiques sur les personnes. Depuis 2012, on peut considérer que les données de l'ensemble des différents régimes d'assurance maladie obligatoire ont été intégrées dans le Sniiram. Les données comportent toutefois des erreurs (troncature) dans le codage du département de résidence d'étudiants affiliés à certaines mutuelles étudiantes (SLM 617, couvrant environ 50% de l'ensemble des étudiants en France). Il en résulte que les étudiants affiliés à ces mutuelles et résidant dans certains départements sont considérés de manière erronée comme résidant dans d'autres départements. Par exemple, le département de résidence 75 (Paris) est codé en 07 (Ardèche) et de la même manière, le département de résidence 93 (Seine-Saint-Denis) est codé en 09 (Ariège). Ces erreurs, connues de l'Assurance maladie, sont non résolues à ce jour. En conséquence, les taux de couverture pour la classe d'âge 25-29 ans sont sous-estimés dans certains départements et surestimés dans d'autres. Le degré de surestimation ou de sous-estimation n'est pas connu. Ces erreurs de codage sont également susceptibles d'affecter les taux de couverture départementaux pour l'ensemble de la population cible (25-65 ans), mais dans une bien moindre mesure. Par ailleurs, le volume de données de Mayotte incluses dans le Sniiram, bien qu'augmentant d'années en années, ne permet pas de conclure à l'exhaustivité. De ce fait, les résultats pour Mayotte sont donnés à titre indicatif et doivent être considérés avec circonspection.

Les femmes ayant réalisé un dépistage au cours de la période considérée ont été identifiées, pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie, comme celles ayant eu au moins un remboursement pour un examen cytologique de prélèvement cervico-utérin (FCU), à partir des codes d'actes issus de la classification commune des actes médicaux et du codage des actes biologiques.

Les taux de couverture ont été calculés par classe d'âge de 5 ans et pour l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans, pour la France entière, par région et département, pour les quatre périodes triennales glissantes allant de 2012 à 2017. Ces périodes sont dénommées périodes glissantes de trois ans, même si en pratique le nombre de femmes dépistées sur la période inclut les femmes dépistées entre le 1^{er} janvier de l'année de début de la période et le 30 juin de l'année suivant celle de la fin de la période (ex. : du 1^{er} janvier 2015 au 30 juin 2018 pour la période 2015-2017). Afin de faciliter les comparaisons entre les territoires et au cours du temps, les taux de couverture ont été standardisés en prenant comme référence la population de femmes en France en 2015 ; ne sont présentés que les taux standardisés. Les taux moyens de variation entre les périodes triennales ont été calculés. Les taux de couverture par classe d'âge et par région et département, non présentés dans cet article, sont disponibles sur GÉODES, l'observatoire cartographique de Santé publique France (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>)

Résultats

Parmi les 17,8 millions de femmes âgées de 25 à 65 ans sur la période 2015-2017, 10 422 916 ont réalisé au moins un FCU au cours de la période 2015-2017, soit un taux de couverture national standardisé du dépistage triennal du CCU de 58,7%. Le taux de couverture diminue de manière importante avec l'âge à partir de 50 ans pour tomber à 44,2% chez les femmes de 60-65 ans. Le taux national global et les taux par âge sont relativement stables au cours des périodes successives examinées, si ce n'est une diminution chez les femmes de 25-29 ans, passant de 67,9% à 65,5% (taux moyen de variation entre 2012-2014 et 2015-2017 : -1,2%) et à l'inverse, une augmentation chez celles de 35-39 ans, de 64,4% à 67,0% (+1,3%) (figure 1).

Les données par territoire révèlent d'importantes disparités géographiques (figure 2). Pour la période 2015-2017, les taux de couverture régionaux les plus faibles étaient retrouvés en Guadeloupe, Guyane, Martinique et à Mayotte (<50%), ainsi que dans quatre régions métropolitaines adjacentes situées au nord (50% à <57%) : Hauts-de-France, Normandie, Île-de-France et Centre-Val de Loire. Les taux les plus élevés (>62%) étaient observés en Auvergne-Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Concernant les départements métropolitains, les taux de couverture les plus élevés (≥65%) se situaient en Isère, Bas-Rhin, Haute-Garonne, Haut-Rhin et Gironde et les taux les plus faibles (<50%) en Seine-Saint-Denis, dans l'Aube et le Cher.

Globalement, le taux de couverture est resté stable entre 2012-2014 et 2015-2017 (taux moyen de variation entre les périodes triennales successives : 0%). Cependant, les tendances étaient hétérogènes selon les territoires. Les taux de couverture ont diminué au cours des périodes successives à un rythme supérieur à 1% en Guadeloupe (-2,9%), Guyane (-2,5%) et Île-de-France (-1,5%) et augmenté à un rythme supérieur à 1% en Grand Est (+1,3%), Hauts-de-France (+1,4%) et Martinique (+1,5%) (figure 3).

Une hétérogénéité dans les tendances était retrouvée à la fois dans les quelques territoires ayant mis en place un dépistage organisé avant 2018 et dans les autres territoires (données non présentées).

Discussion

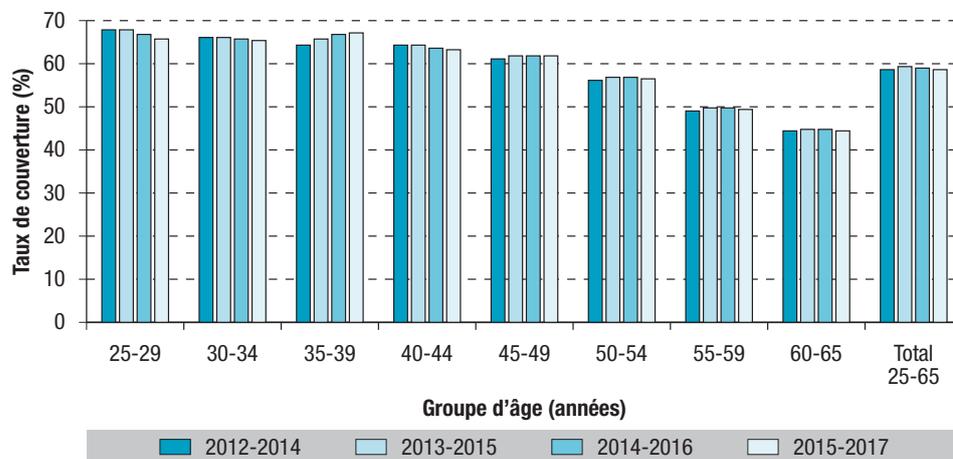
Cet article présente, pour la première fois, des estimations nationales et infranationales du taux de couverture du dépistage triennal du CCU pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie et pour l'ensemble du territoire. Ces données constituent une référence avant la mise en place effective du PNDO CCU, permettant aux Agences régionales de santé (ARS) et aux Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) de disposer d'un point de départ par rapport à l'objectif d'un taux de couverture de 80%. Ces données peuvent également permettre d'identifier les territoires où des efforts particuliers sont nécessaires.

Des estimations de couverture du dépistage du CCU ont été produites précédemment à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires de l'Assurance maladie^{8,9} qui permet des estimations nationales mais ne permet pas d'estimations infranationales fiables. Ces estimations étaient légèrement différentes de celles issues de la présente analyse car fondées sur des méthodes différentes (notamment : taux de couverture sur 4 ans⁸ et 3 ans⁹ et non 3 ans et 6 mois comme ici ; sélection restreinte aux assurées du régime général).

Des estimations du taux de couverture du dépistage triennal du CCU chez les femmes de 25-65 ans ont par ailleurs été produites à partir de données déclaratives des enquêtes barométriques. Les chiffres étaient nettement plus élevés que ceux présentés ici. Par exemple, dans le Baromètre Cancer 2010, le taux était de 81,4% pour la France métropolitaine¹⁰ et dans le Baromètre DOM 2014, il était de 77,2% en Martinique, 78,9% en Guadeloupe, 79,7% en Guyane et 79,1% à La Réunion¹¹. De nombreuses études ont montré que les données déclaratives

Figure 1

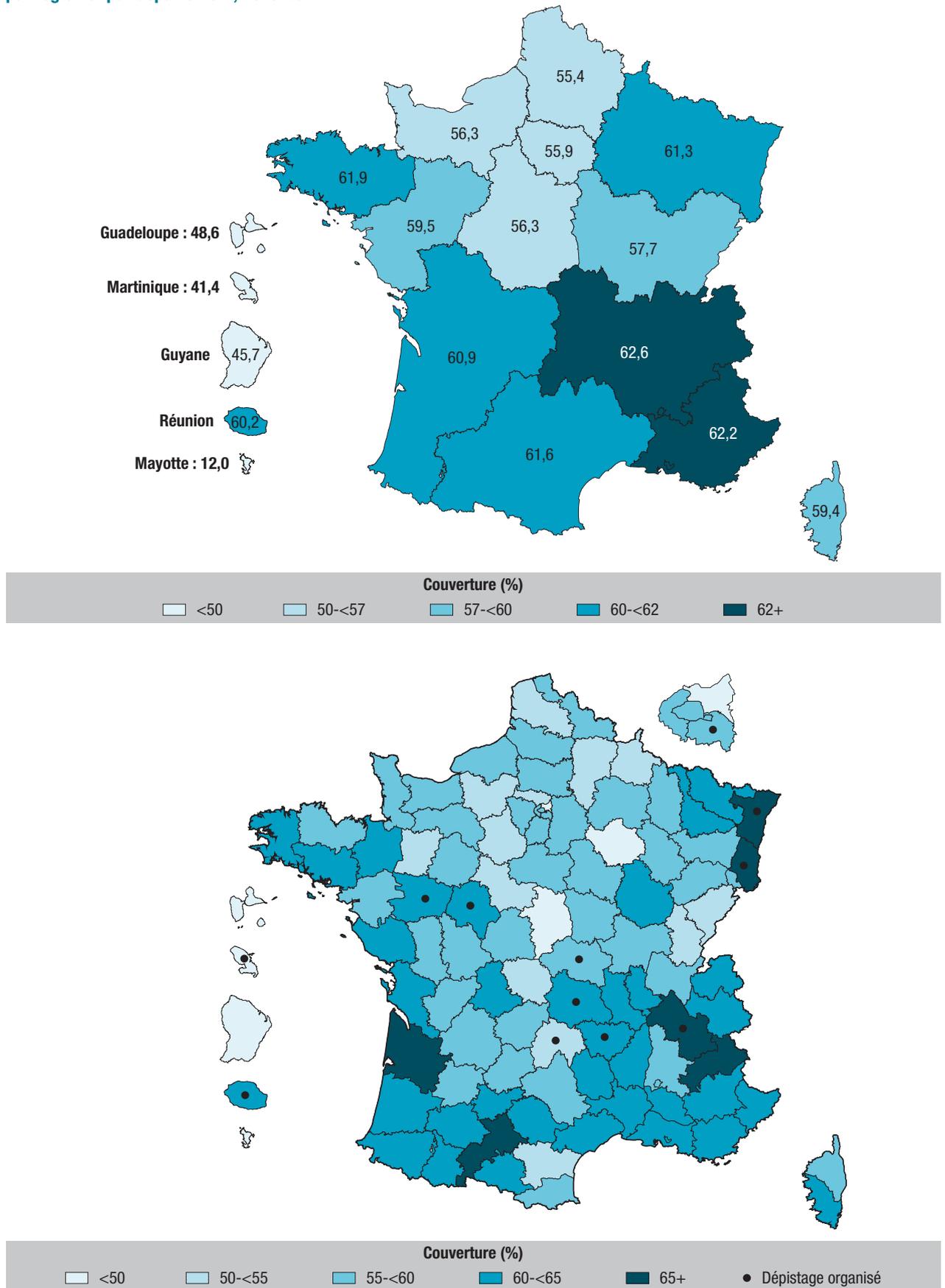
Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par groupe d'âge, par période glissante, France, 2012-2017



Note : Les taux pour la population cible « Total 25-65 » sont des taux standardisés.

Figure 2

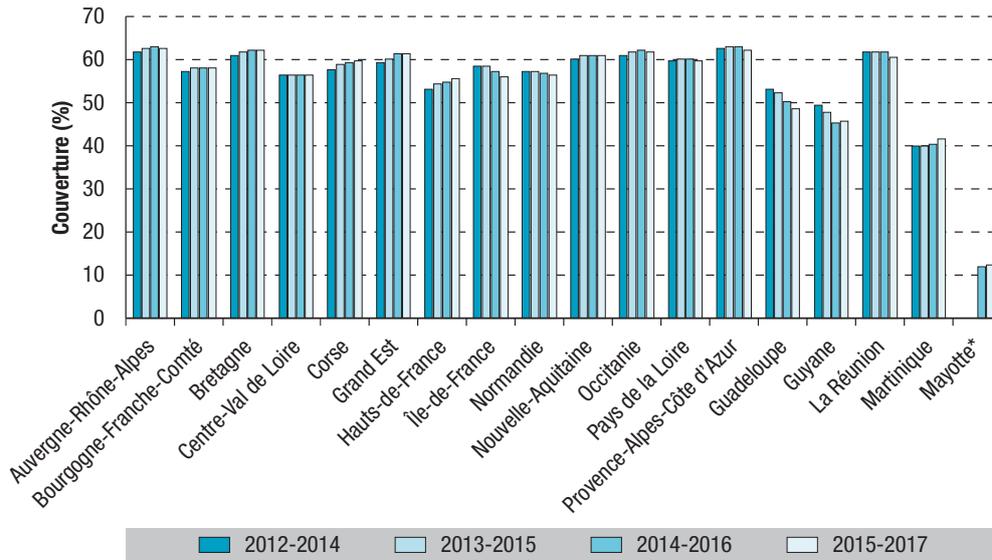
Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans par région et par département, 2015-2017



* Le taux pour Mayotte est à considérer avec circonspection (voir Méthodes) ; les taux de couverture sont probablement surestimés en Ardèche et en Ariège et sous-estimés dans les départements d'Île-de-France (voir Méthodes) ; les points dans la carte du bas indiquent les départements où il existe un programme de dépistage organisé (voir Discussion).

Figure 3

Tendance des taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par région, par période glissante, France, 2012-2017



* Les taux pour Mayotte n'ont pas pu être calculés pour les deux premières périodes (voir Méthodes) ; les taux de couverture sont probablement surestimés en Ardèche et en Ariège et sous-estimés dans les départements d'Île-de-France (voir Méthodes).

surestiment sensiblement le recours au dépistage du CCU¹²⁻¹⁴ et de ce fait ne permettent pas des estimations fiables du taux de couverture du dépistage du CCU. Ces enquêtes peuvent toutefois fournir des informations intéressantes, notamment sur les freins au dépistage et les profils sociodémographiques des participantes et des non-participantes.

Une limite de la présente étude est liée au fait que certains FCU réalisés dans les services de consultation externe des hôpitaux, notamment dans les centres de planification familiale rattachés à des hôpitaux, peuvent ne pas être enregistrés dans le Sniiram. On ne dispose pas d'estimation du nombre de FCU potentiellement concernés, mais il est probable que la réalisation de FCU dans de tels services soit plus fréquente dans certains territoires, ce qui pourrait introduire un biais. Par ailleurs, en raison d'erreur de codage du département de résidence de certaines étudiantes (voir Méthodes), les taux de couverture départementaux sont probablement sous-estimés dans certains départements dont ceux de la Région Île-de-France et surestimés dans d'autres dont l'Ariège et l'Ardèche.

Une autre limite résulte du fait que les femmes ayant subi une hystérectomie, qui ne font pas partie de la population cible du dépistage, n'ont pas pu être identifiées et leur nombre soustrait des dénominateurs. Même si sa pratique est en diminution depuis plus d'une décennie¹⁵⁻¹⁷, l'hystérectomie reste un des actes chirurgicaux les plus fréquents chez les femmes et sa prévalence est importante chez les femmes les plus âgées. En Allemagne, la prévalence de l'hystérectomie en 2010 était estimée à 25% chez les femmes de 50-54 ans et à 37% chez celles de 60-64 ans¹⁷ ; en Angleterre en 2011-2020, elle était de 16% et 22% pour ces deux groupes d'âge respectifs¹⁶. En France, aucune estimation de la

prévalence n'a pu être identifiée, mais une étude indique que l'incidence de l'hystérectomie varie sensiblement d'un département à l'autre, avec un ratio de 1,8 entre les départements extrêmes¹⁵. Il est donc probable que la couverture du dépistage chez les femmes les plus âgées soit sous-estimée et que le degré de sous-estimation varie selon le département. Lors de l'expérimentation de dépistage organisé dans 13 départements, 5% des femmes de 60-65 ans (1,8% de la population cible totale) avaient déclaré avoir subi une hystérectomie et été exclues du dépistage¹. Un travail complémentaire est nécessaire pour estimer la prévalence de l'hystérectomie en France, par groupe d'âge, afin d'affiner la taille de la population cible du dépistage du CCU.

Dans l'expérimentation de dépistage organisé réalisée dans 13 départements (correspondant à neuf territoires : Alsace, Auvergne, Cher, Indre-et-Loire, Isère, Maine-et-Loire, Martinique, La Réunion, Val-de-Marne), le taux de couverture du dépistage était globalement de 62,3% pour la période 2010-2012, avec une hétérogénéité importante selon le territoire^{1,2}. Dans quatre des 13 départements, un programme de dépistage organisé existait préalablement à l'expérimentation : Isère, Martinique et Bas-Rhin depuis le début des années 1990, et Haut-Rhin depuis 2001¹⁸. Le dépistage organisé a été maintenu après l'expérimentation dans les 13 départements, à l'exception du Cher. Les taux de couverture estimés dans la présente étude ne sont pas strictement comparables à ceux retrouvés dans l'expérimentation puisqu'ils ne couvrent pas les mêmes périodes et que, comme mentionné plus haut, les femmes connues par les structures de gestion des dépistages comme ayant subi une hystérectomie ont été soustraites des dénominateurs de l'expérimentation. Néanmoins,

le taux global estimé dans la présente étude pour l'ensemble des 13 départements était de 60,1% pour la période 2012-2014 (données non présentées), soit un taux inférieur mais relativement proche de celui obtenu à partir des données recueillies par les structures de gestion des dépistages lors de l'expérimentation. La différence observée entre ces taux, en termes d'amplitude et de sens, était variable selon les territoires (par exemple, Indre-et-Loire : 60,4% vs 60,5% ; La Réunion : 61,5% vs 57,9% ; Alsace : 62,1% vs 72,5%). Ceci pourrait s'expliquer en partie par des différences dans l'exhaustivité des données recueillies par les différentes structures ayant participé à l'expérimentation.

Les taux de couverture départementaux les plus élevés sont retrouvés en Isère et dans le Bas-Rhin, deux départements où un programme de dépistage organisé bien établi existe depuis plus de 20 ans. Dans les autres territoires où existe un programme de dépistage organisé (voir figure 2), aucune relation évidente entre l'existence d'un tel programme et le taux de couverture n'a pu être détectée. Excepté La Réunion, les DROM sont parmi les territoires ayant les plus faibles taux de couverture du dépistage. C'est aussi dans les DROM que l'incidence du CCU est la plus élevée, en particulier en Guyane et à La Réunion avec, respectivement, des taux environ 6 et 2,5 fois supérieurs à ceux de la France métropolitaine^{19,20}, soulignant l'importance de renforcer les actions de prévention du CCU dans ces territoires.

Nos résultats confirment qu'à partir de 50 ans les femmes sont moins fréquemment dépistées, une constatation retrouvée dans d'autres études^{2,8,10}. Outre l'impact potentiel de la prévalence de l'hystérectomie, la moindre couverture chez les femmes plus âgées pourrait s'expliquer par le fait que les femmes ménopausées sont moins suivies au plan gynécologique (plus de contraception nécessaire) et ont tendance à penser qu'elles ne sont plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus et à se faire moins souvent dépister⁴. Pourtant les femmes de 50 ans et plus présentent un risque plus élevé de CCU que les femmes plus jeunes, le pic d'incidence de ce cancer se situant vers 50 ans et l'âge médian au diagnostic étant de 53 ans²¹.

Si, comme le montre notre étude, près de 40% des femmes âgées de 25-65 ans ne se font pas dépister tous les trois ans, à l'inverse, une proportion importante de femmes (estimée à 40% en 2003-2008)⁴ sont dépistées à un rythme trop fréquent. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le sur-dépistage qui constitue un indicateur d'évaluation des performances du PNDO. Une fréquence trop importante du dépistage entraîne en effet un risque de sur-diagnostic avec pour conséquences des investigations et traitements inutiles et potentiellement délétères.

Lorsque le PNDO sera opérationnel, les taux de couverture du dépistage du CCU pourront être calculés à partir des données transmises par les CRCDC, considérées comme les données de référence, et confrontés avec

ceux estimés à partir du Sniiram. La Haute Autorité de santé vient d'actualiser ses recommandations sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, en juillet 2019²². Elle recommande que le test HPV (recherche des papillomavirus humains à haut-risque) remplace l'examen cytologique chez les femmes de 30 ans et plus, avec un allongement de la période entre deux dépistages, passant de tous les trois ans à tous les cinq ans. Pour les femmes de moins de 30 ans, les recommandations restent inchangées, c'est-à-dire un examen cytologique tous les trois ans. Le déploiement de ces nouvelles recommandations impliquera une révision des indicateurs de couverture du dépistage du CCU.

En conclusion, ces résultats confirment l'existence d'importantes disparités dans le recours au dépistage du CCU, en termes d'âge et au plan géographique. Ils soulignent la nécessité de développer des actions pour faciliter l'accès au dépistage dans certains territoires et cibler les campagnes et outils de communication vers les femmes de plus de 50 ans. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour estimer la prévalence de l'hystérectomie et évaluer le degré de sous-estimation associé du dépistage chez les femmes les plus âgées. Le suivi des tendances de la couverture devrait permettre d'évaluer dans quelle mesure le PNDO permet d'augmenter la couverture et de réduire les disparités d'accès au dépistage du CCU. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] 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. 42 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13016
- [2] Hamers FF, Duport N, Beltzer N. Population-based organized cervical cancer screening pilot program in France. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(5):486-92.
- [3] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2015. 210 p. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
- [4] 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: 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.
- [5] Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. JO du 6 mai 2018. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036877136&categorieLien=id>
- [6] Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. Version consolidée du 9 août 2019. Paris: Ministère de la Santé et des Solidarités. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000460656>

- [7] Institut national de la statistique et des études économiques. Présentation du recensement de la population. Paris: Insee; 2019. [Internet] <https://www.insee.fr/fr/information/2383265>.
- [8] 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://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13239
- [9] Direction de la recherche, de l'évaluation et des statistiques/Santé publique France. Cancer du col de l'utérus : incidence, mortalité et dépistage. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Paris: Drees/SpFrance. 2017;(6)234-5. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>
- [10] Eisinger F, Beck F, Léon C, Garnier A, Viguier J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: Beck F, Gautier A, editors. *Baromètre cancer 2010*. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2012. 272 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/CAT00001405
- [11] Hamers FF, Plaine J, Assogba F. Baromètre Santé DOM 2014. Dépistage du cancer du col de l'utérus. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 8 p.
- [12] Howard M, Agarwal G, Lytwyn A. Accuracy of self-reports of Pap and mammography screening compared to medical record: A meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):1-13.
- [13] Lofters AK, Moineddin R, Hwang SW, Glazier RH. Does social disadvantage affect the validity of self-report for cervical cancer screening? *Int J Womens Health.* 2013;5:29-33.
- [14] Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA. Accuracy of self-reported cancer-screening histories: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4):748-57.
- [15] Le Bail M, Or Z. Atlas des variations de pratiques médicales : recours à dix interventions chirurgicales. Paris: Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2016. 56 p.
- [16] Redburn JC, Murphy MF. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *BJOG.* 2001;108(4):388-95.
- [17] Stang A. Impact of hysterectomy on the age-specific incidence of cervical and uterine cancer in Germany and other countries. *Eur J Public Health.* 2013;23(5):879-83.
- [18] Duport N, Haguenoer K, Ancelle Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007. 33 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV3963
- [19] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet]. <http://globocan.iarc.fr>
- [20] Santé publique France. Estimations régionales et départementales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, 2007-2016. Saint-Maurice: SpFrance; 2019. [Internet] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/articles/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016>
- [21] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 372 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/SPF00001170
- [22] Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. argumentaire. Saint-Denis: HAS; 2019. 234 p. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67

Citer cet article

Hamers FF, Jezewski-Serra D. Couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France, 2012-2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(22-23):417-23. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_2.html

ÉVOLUTION DE LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS EN FRANCE – 2008-2018

// EVOLUTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION COVERAGE IN FRANCE – 2008-2018

Laure Fonteneau (laure.fonteneau@santepubliquefrance.fr), Anne-Sophie Barret, Daniel Lévy-Bruhl

Santé publique France, Saint Maurice, France

Soumis le 30.04.2019 // Date of submission: 04.30.2019

Résumé // Abstract

Introduction – Cette étude présente un bilan sur 11 ans de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus chez les adolescentes en France et présente son évolution en relation avec les changements de stratégie vaccinale.

Méthode – La base des données de consommation inter-régimes (DCIR) issue du Système national des données de santé (SNDS) permet de disposer d'un numérateur et d'un dénominateur et d'estimer des couvertures vaccinales à un âge donné. Nous présentons l'évolution de la couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans et de la couverture avec le schéma complet aux âges de 16 et 20 ans entre 2008 et 2018.

Résultats – Après une forte diminution entre 2011 et 2015, la couverture vaccinale a augmenté entre 2016 et 2018 pour atteindre 29,4% pour une dose à 15 ans et 23,7% pour le schéma complet à 16 ans. Le rattrapage effectué entre 16 et 20 ans reste modéré. Conformément aux recommandations du calendrier vaccinal, les jeunes filles se font vacciner de plus en plus tôt et les couvertures vaccinales des cohortes les plus jeunes sont plus élevées. La couverture vaccinale est généralement plus élevée dans les départements du Nord de la France.

Conclusion – En 2018, malgré une tendance à la hausse, la couverture vaccinale du vaccin HPV reste très insuffisante en France. Les efforts, déjà engagés, en termes d'action visant à améliorer la couverture vaccinale, sont à poursuivre.

Introduction – This study presents a review of 11 years of papillomavirus (HPV) vaccination coverage among adolescent girls in France and its evolution according to changes in vaccine recommendations.

Method – The inter-scheme consumption database (DCIR) from National Health Data System (SNDS) allows to obtain a numerator and a denominator and estimate vaccination coverage at a given age. We present the evolution of 1 dose vaccination coverage at 15 years old and complete scheme at 16 and 20 years old between 2008 and 2018.

Results – After a strong decrease between 2011 and 2015, the vaccination coverage increased between 2016 and 2018 to reach 29.4% for one dose at 15 years old and 23.7% for the full series at 16 years old. catch-up between 16 and 20 years old remains moderate. In accordance with the vaccine schedule recommendations, young girls are vaccinated earlier and vaccination coverage of younger cohorts are higher. Vaccination coverage is usually higher in districts in the North of France

Conclusion – In 2018, despite an upward trend, the HPV vaccination coverage remains very low in France. Public health actions should be continued to improve vaccination coverage.

Mots-clés : Couverture vaccinale, HPV, Papillomavirus humain, SNDS

// **Keywords**: Vaccination coverage, HPV, Human Papillomavirus, Reimbursement data, SNDS

Contexte

Le cancer du col de l'utérus est la conséquence d'une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV) oncogène. Il existe plus de 100 types de HPV mais deux d'entre eux, les HPV 16 et 18, sont responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus dans les pays industrialisés¹. En France, en 2018, l'incidence cancer du col de l'utérus et la mortalité par ce cancer étaient estimées à 2 920 cas incidents et 1 117 décès, malgré les actions de dépistage

des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de 25 à 65 ans². Le fardeau persistant lié à ce cancer a été à l'origine de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal français en 2007, dès la commercialisation de vaccins contenant les génotypes 16 et 18³. De nombreux pays ayant introduit cette vaccination ont montré son efficacité en population pour prévenir les infections à HPV et les lésions précancéreuses du col de l'utérus⁴⁻⁶. Les HPV sont impliqués dans la survenue d'autres

cancers et notamment ceux de l'anus et de l'oropharynx⁷, soulignant l'importance d'obtenir une couverture vaccinale HPV élevée.

Trois vaccins sont disponibles en France : un vaccin quadrivalent commercialisé depuis 2007, un vaccin bivalent depuis 2010 et un vaccin nonavalent depuis 2018. Le HPV se transmettant essentiellement par voie sexuelle, il est important que les jeunes filles soient vaccinées avant le début de leur vie sexuelle. Jusqu'en 2013, la vaccination était recommandée aux jeunes filles âgées de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans pour les jeunes filles qui n'avaient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Trois doses, selon un schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois selon le vaccin, étaient requises pour une vaccination complète. Depuis 2013, la vaccination contre les infections à HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans et, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes femmes entre 15 et 19 ans⁸. Depuis 2014, 2 ou 3 injections sont nécessaires en fonction du vaccin utilisé et de l'âge à la vaccination^{9,10}.

L'objectif de cette étude est de dresser un bilan sur plus de 10 ans de la couverture vaccinale chez les adolescentes en France et de présenter son évolution en relation avec les changements de stratégie vaccinale qui ont eu lieu au cours de cette période.

Méthode

La base des données de consommation inter-régimes (DCIR) est issue du Système national des données de santé (SNDS). Elle contient des données sur tous les soins remboursés aux assurés par les régimes d'assurance maladie (notamment les données de remboursement des vaccins), mais également des caractéristiques sociodémographiques et administratives des bénéficiaires (âge, sexe, commune de résidence...). Ces données sont individuelles, anonymes et exhaustives sur la quasi-totalité des régimes d'assurance maladie. L'historique de conservation des données du DCIR a été récemment étendu à 20 ans (archivées à partir de 2006)¹¹. Cette source de donnée permet de disposer d'un numérateur et d'un dénominateur et présente l'avantage de pouvoir estimer des couvertures vaccinales à un âge donné, jusqu'à un niveau départemental, voire infra-départemental.

Les données du SNDS sont utilisées depuis déjà plusieurs années pour estimer la couverture vaccinale du vaccin HPV chez les jeunes filles¹². Les indicateurs calculés en routine et mis à jour chaque année sont : la couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans et la couverture du schéma complet à l'âge de 16 ans.

La couverture vaccinale à un âge donné est le rapport entre le nombre de jeunes filles ayant reçu le nombre de doses recommandées à cet âge divisé par le

nombre de jeunes filles du même âge dans la population. Nous avons considéré que les jeunes filles nées avant 2000 avaient reçu un schéma complet si elles avaient eu 3 doses de vaccin remboursées. Pour les jeunes filles nées à partir de 2000, le schéma complet correspondait à 2 doses de vaccin remboursées. Nous avons représenté graphiquement les couvertures vaccinales cumulées, c'est-à-dire la couverture vaccinale pour chaque cohorte de naissance, montrant ainsi sa progression en fonction de l'augmentation de l'âge.

Pour cette étude, nous avons sélectionné dans la base de donnée les vaccins délivrés entre les mois de juillet 2007 (date de l'admission au remboursement du vaccin HPV) et décembre 2018 ainsi que, afin de tenir compte du délai de remboursement et de chargement des données dans la base, les vaccins remboursés jusqu'en février 2019. Les trois types de vaccins, bivalent, trivalent et nonavalent, ont été pris en compte dans notre analyse. Le vaccin HPV étant remboursé depuis juillet 2007, les jeunes filles avaient donc seulement quelques mois pour se faire vacciner cette année-là. Nous avons donc fait le choix de présenter les résultats à partir de 2008. Les extractions et les analyses ont été effectuées avec le logiciel Sas Entreprise Guide® version 7.1.

Nous présentons ici l'évolution de ces deux indicateurs (couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans et couverture du schéma complet à l'âge de 16 ans) pour les jeunes filles nées entre 1993 et 2003, soit les jeunes filles ayant atteint l'âge de 15 ans entre 2008 et 2018. Afin de mesurer le rattrapage, nous avons également calculé la couverture du schéma complet à 20 ans. Nous avons aussi calculé la couverture vaccinale du schéma complet au niveau départemental, pour pouvoir étudier les disparités géographiques.

Résultat

En 2018, la couverture vaccinale pour une dose de vaccin était de 29,4% chez les jeunes filles nées en 2003, à l'âge de 15 ans, et la couverture vaccinale du schéma complet chez les jeunes filles nées en 2002 était de 23,7%, à l'âge de 16 ans. La comparaison des couvertures vaccinales au moins 1 dose chez les jeunes filles de 15 ans entre 2017 et 2018 montre une progression de couverture de 2,9 points. De même, une progression de 2,3 points est observée chez les jeunes filles de 16 ans (tableau et figure 1).

Entre 2008 et 2010, la couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans a augmenté de 17,8% à 29,1%. Elle a diminué fortement ensuite pour atteindre 19,4% en 2014, puis a progressé de 2015 à 2018 où elle a retrouvé une valeur comparable à celle de 2010 (29,4%). La couverture vaccinale du schéma complet a suivi une tendance presque similaire. Elle a varié de 18,6% à 25,3% entre 2009 et 2011 puis diminué jusqu'à 13,2% en 2015 avant de remonter et d'atteindre, en 2018, un niveau comparable (23,7%) à celui de 2010 (23,3%). À 20 ans,

la couverture se situait autour de 33% en 2014-2015 puis baissait pour atteindre 22,8% en 2018, reflétant la diminution de la couverture vaccinale dans les cohortes de jeunes filles atteignant actuellement l'âge de 20 ans.

La figure 2 montre que, conformément à l'évolution des recommandations du calendrier vaccinal en 2013, les jeunes filles se font vacciner de plus en plus tôt. En effet, si pour la cohorte 1998 la vaccination débutait en très grande majorité vers l'âge de 14 ans, à partir de la cohorte 2002, elle débutait autour de 11 ans. Pour les cohortes les plus

récentes, la couverture vaccinale au moins une dose des jeunes filles a suivi la même tendance et s'est améliorée d'année en année. Ainsi, la couverture vaccinale à l'âge de 13 ans était de 14,9% pour les jeunes filles nées en 2002, de 16,5% pour celles nées en 2003 et de 19,2% pour celles nées en 2004 (figure 2). Les mêmes tendances étaient observées pour le schéma complet. La couverture vaccinale du schéma complet a augmenté de façon modérée entre 16 et 18 ans (5,6% pour les jeunes filles nées en 1998), avec très peu de rattrapage au-delà de 18 ans (1,5% pour les jeunes filles nées en 1998) (figure 3).

Tableau

Couverture vaccinale (%) du vaccin HPV chez les jeunes filles pour au moins une dose à 15 ans et pour le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
n*	419 021	414 432	418 843	415 561	408 345	409 566	407 927	421 011	414 723	408 183	406 194
Année de mesure	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Couverture 1 dose à 15 ans	17,8	28,8	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4
Année de mesure	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Couverture « Schéma complet »** à 16 ans	18,6	23,3	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	–
Année de mesure	2013	2014	2015	2016	2017	2018					
Couverture « Schéma complet » à 20 ans	31,9	33,3	33,0	29,8	24,9	22,8	–	–	–	–	–

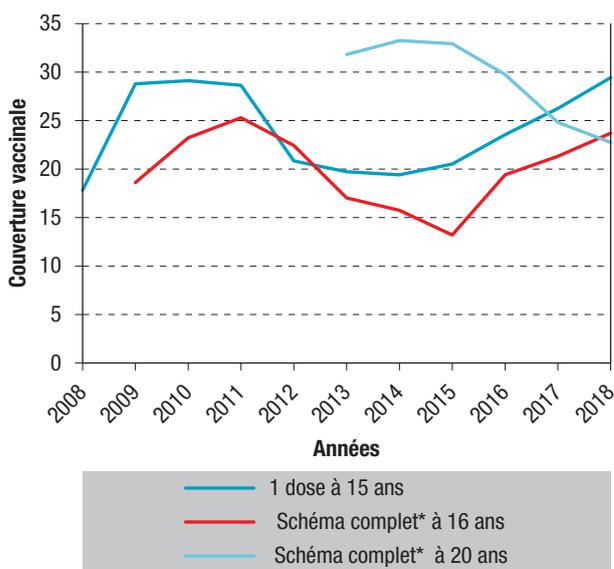
* Ces effectifs incluent les jeunes filles nées en France ainsi que celles de même âge nées hors de France.

** Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.

Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Figure 1

Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018

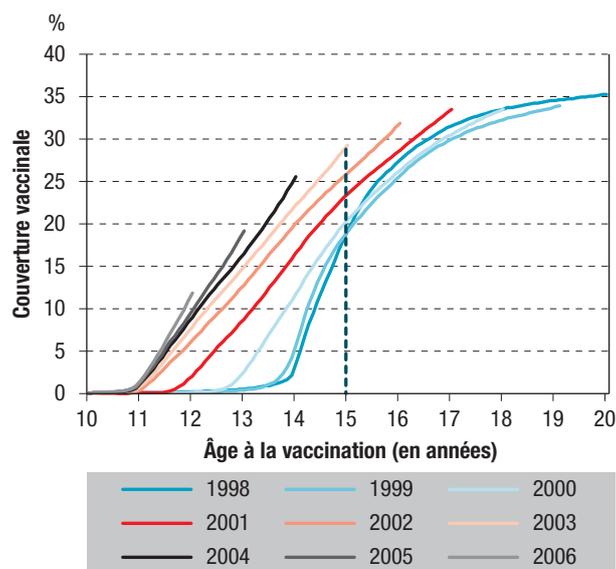


* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.

Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Figure 2

Couverture vaccinale du vaccin HPV (au-moins 1 dose) cumulée selon l'âge à la vaccination et l'année de naissance, France

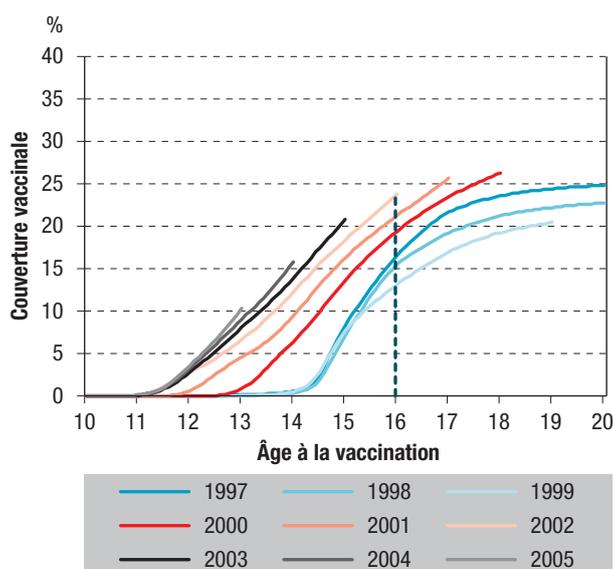


----- Couverture vaccinale au moins 1 dose à 15 ans.

Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Figure 3

Couverture vaccinale du vaccin HPV (schéma complet*) cumulée selon l'âge à la vaccination et l'année de naissance, France



----- Couverture vaccinale du schéma complet à 16 ans.
 * Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.
 Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

À 16 ans, la couverture vaccinale des jeunes filles pour le schéma complet était en moyenne plus faible dans les départements au sud de la Loire comparée à celle du nord de la Loire (figure 4). En 2018, en France métropolitaine, la couverture vaccinale du schéma complet variait de 15,1% en Corse-du-Sud à 39,9% en Seine-Maritime. Elle était particulièrement faible dans les DOM (11,9% en Guadeloupe, 8,2% en Martinique, 14,1% en Guyane et 8,1% à La Réunion).

Les évolutions annuelles de la couverture vaccinale par région et département ainsi que l'ensemble des données de couverture vaccinale HPV peuvent être visualisées sur les cartes et tableaux disponibles sur l'observatoire cartographique de Santé publique France (GÉODES)¹³.

Discussion

En 2018, malgré une tendance à la hausse, la couverture vaccinale du vaccin HPV restait très insuffisante en France. Elle était seulement de 29,4% pour au moins une dose à l'âge de 15 ans et de 23,7% pour le schéma complet à l'âge de 16 ans. À âge égal, les couvertures vaccinales des cohortes les plus récentes, et notamment pour les jeunes filles n'ayant pas encore atteint l'âge de 15 ans en 2018, sont plus élevées. Ce résultat est encourageant et permet d'espérer une augmentation de la couverture vaccinale dans les prochaines années. Quelle que soit la cohorte considérée, le rattrapage après 16 ans reste modéré et très faible à partir de 18 ans. En particulier, la couverture vaccinale

actuelle mesurée à 20 ans reste faible en 2018, s'agissant des jeunes filles nées en 1998 pour lesquelles la couverture vaccinale à 15 et 16 ans était particulièrement basse.

Après avoir atteint un niveau proche de 30% pour la première dose en 2009-2010 et autour de 25% pour la seconde dose en 2010-2011, la couverture vaccinale a fortement diminué les années suivantes. Cette diminution peut être en partie expliquée par la publication d'articles dans la presse grand public mettant en cause la sécurité du vaccin HPV à cette même période¹⁴.

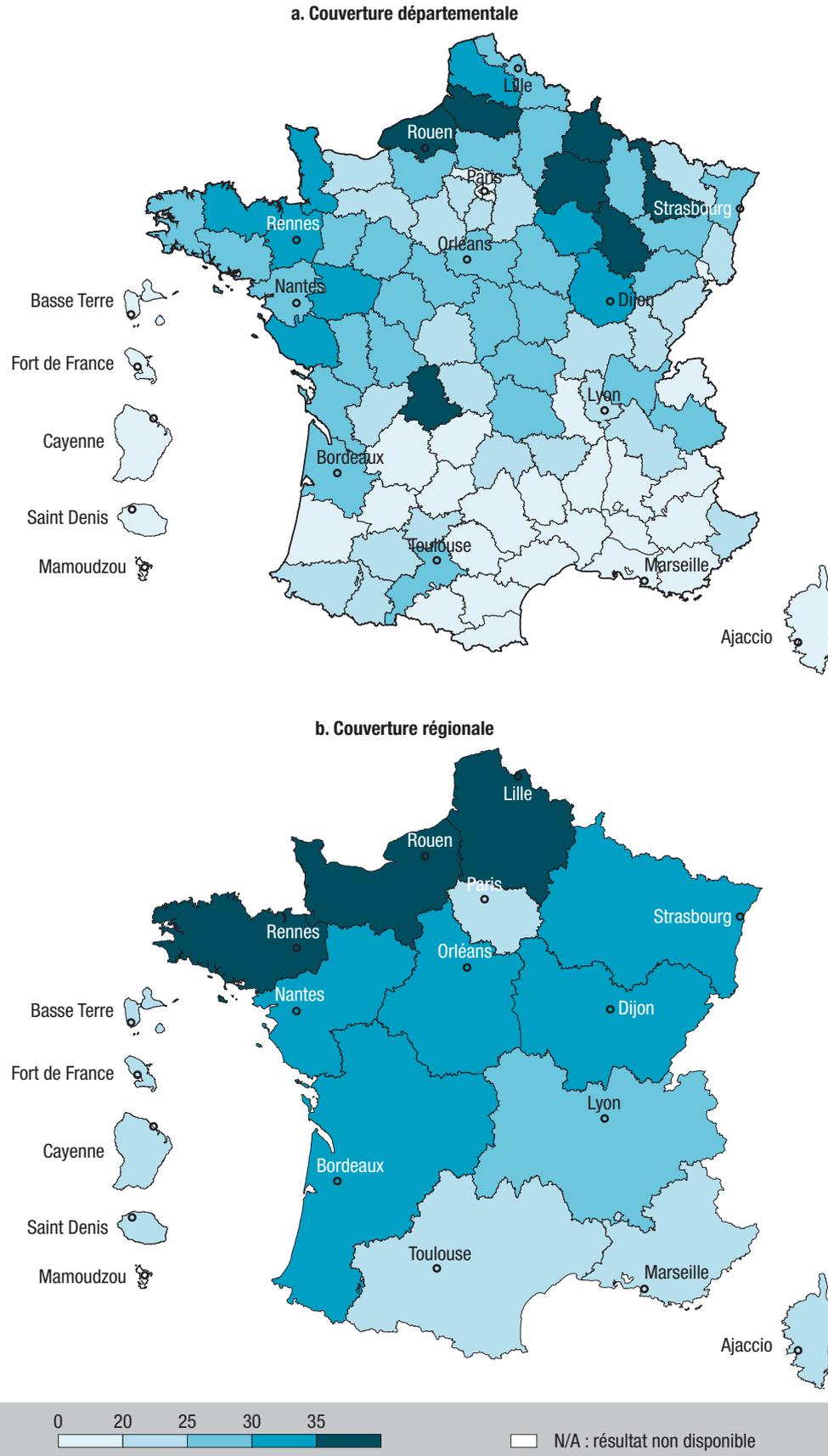
La couverture vaccinale pour au moins une dose à 15 ans a de nouveau progressé parmi les jeunes filles nées en 2000. Ces jeunes filles ont eu 13 ans en 2013 et constituent la première cohorte concernée par l'abaissement de l'âge à la vaccination avant 14 ans, ce qui pourrait expliquer ce changement de tendance. L'abaissement de l'âge avait en effet pour objectif d'élargir les opportunités d'initiation de la vaccination chez les adolescentes en permettant également une co-administration avec le rappel du vaccin DTPCoqueluche à 11-13 ans. L'engagement de l'État envers la vaccination, marqué par la loi sur l'extension des obligations vaccinales et le renforcement de la communication sur la vaccination, en particulier depuis la mi-2017, a peut être également joué un rôle dans l'augmentation récente de la couverture vaccinale du vaccin HPV. En effet, la couverture vaccinale de la première dose à 15 ans a augmenté de 3,2 points entre 2017 et 2018, soit légèrement plus qu'entre 2017 et 2016 (2,6 points) et entre 2015 et 2016 (3 points). Malgré cette amélioration récente, la couverture vaccinale en France reste nettement inférieure à celle observée dans d'autres pays européens. La couverture vaccinale est généralement plus élevée dans les pays où la vaccination est organisée par la médecine scolaire et où il existe un système de rappel¹⁵.

Les analyses départementales montrent clairement un gradient Nord-Sud, les jeunes filles étant en moyenne moins bien vaccinées dans le Sud de la France. Cette différence peut être mise en relation avec des différences dans l'adhésion aux vaccinations, plus faible dans les régions du Sud de la France¹⁶. Plus généralement, les disparités géographiques de la couverture vaccinale semblent liées aux caractéristiques sociodémographiques des filles (revenu du foyer, niveau d'éducation des parents, statut vaccinal pour d'autres vaccins, fréquence de recours aux soins, couverture santé...) ou de leur environnement de vie, en particulier du niveau socioéconomique de leur commune de résidence¹⁷. Les couvertures vaccinales dans les DOM sont particulièrement faibles.

Compte tenu du niveau de couverture vaccinale insuffisant en France, l'impact sur les infections et maladies liées aux HPV sera probablement limité par rapport à ce qui a pu être observé dans les pays où la couverture vaccinale est plus élevée^{5,6}. L'impact de la vaccination pourra être mesuré

Figure 4

Couverture vaccinale (%) départementale (a) et régionale (b) du vaccin HPV « schéma complet à 2 doses » à 16 ans, France, cohorte de naissance 2002



Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

dans les prochaines années, lorsque les premières cohortes de jeunes filles vaccinées à 14 ans auront été concernées par le programme de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

En plus d'avoir l'avantage d'être réactif, puisqu'un délai de seulement deux à trois mois est nécessaire pour la consolidation et le traitement des données, le SNDS est le principal outil disponible permettant le suivi de la couverture vaccinale HPV au niveau national. Ce suivi, chez les adolescents, est également effectué par les enquêtes scolaires menées tous les six ans en classe de troisième. Cependant, cette enquête est peu fréquente et mesure la couverture vaccinale dans un échantillon de jeunes filles n'ayant pas toutes atteint l'âge de 15 ans (45% d'entre elles en 2016-2017 – données Santé publique France non publiées), ce qui sous-estime la couverture vaccinale à 15 ans. Ainsi, la dernière enquête, menée en 2016-2017, qui concernait une majorité de jeunes filles nées en 2002, a montré une couverture de 22,9% pour la première dose et de 17,9% pour le schéma complet¹⁸, alors que, pour les jeunes filles nées la même année, le SNDS indiquait respectivement une couverture de 26,2% et de 23,7%.

Une étude dont l'objectif était d'estimer la couverture vaccinale chez les adolescents, nés entre 1997 et 2000, participant à la Journée défense et citoyenneté, a été menée dans le département de l'Ille-et-Vilaine. La couverture vaccinale HPV du schéma complet à l'âge de 16 ans chez les jeunes filles nées en 2000 a été estimée à 26%¹⁹. La mesure de couverture vaccinale issue du SNDS était très proche puisque, dans ce même département et pour ces mêmes jeunes filles, elle était de 25,2%¹³.

Les données du SNDS présentent par leur nature certaines limites. Ce sont des données de remboursements de vaccins et non des données prouvant que la vaccination a bien été effectuée. De plus, les vaccinations administrées dans des centres de vaccination, ou d'autres lieux où le vaccin est offert, ainsi que dans le cadre de campagnes au cours desquelles le vaccin est fourni gratuitement, ne sont pas enregistrées dans la base de données. Ces campagnes restent peu fréquentes selon un état des lieux publié en 2018²⁰ mais peuvent amener à sous-estimer légèrement la couverture vaccinale, en particulier dans les départements ayant mis en place de telles actions. Par ailleurs, les disparités géographiques doivent être interprétées en tenant compte des actions mises en place localement pour promouvoir ou faciliter l'accès à la vaccination.

Plusieurs actions visant à améliorer la couverture vaccinale du vaccin HPV sont prévues en 2019. Dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, un projet de recherche interventionnelle, mené par plusieurs équipes de recherches en épidémiologie et en sciences humaines et sociales, a pour objectif la mise en place d'interventions pour améliorer la couverture vaccinale. Plusieurs actions seront conduites en direction des adolescentes, de leurs

parents et des professionnels de santé. Deux expérimentations régionales en Guyane et dans la région Grand-Est vont par ailleurs être lancées. Elles visent à améliorer les pratiques des professionnels et des établissements de santé pour le développement de la vaccination contre les infections liées aux HPV et, *in fine*, à augmenter la couverture vaccinale.

Conclusion

Cette étude montre que, malgré une couverture vaccinale HPV très insuffisante, une tendance à la hausse est observée depuis trois ans. Le maintien du statut de vaccination recommandée pour la vaccination HPV, dans le contexte récent d'extension de l'obligation vaccinale à l'ensemble des vaccins du nourrisson, ne semble pas avoir eu d'effet négatif sur cette tendance à la hausse. Ces résultats ne peuvent qu'inciter à renforcer les efforts, déjà fournis, en termes d'engagement, d'information et de promotion de la vaccination HPV. ■

Remerciements

Didier Che, Étienne Lucas

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article

Références

- [1] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
- [2] Hamers FF, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Epidémiol Hebd*. 2019;(22-23):410-6. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_1.html
- [3] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains type 6, 11, 16 et 18. Paris: Direction générale de la Santé; 2007. 7 p. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=183>
- [4] Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, *et al*. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590-600.
- [5] Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, *et al*. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programs: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.
- [6] Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, *et al*. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27.
- [7] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, *et al*. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
- [8] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28 septembre 2012. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination. Paris: HCSP; 2012. 7 p. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

- [9] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28 mars 2014. Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil®. Paris: HCSP; 2014. 3 p. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416>
- [10] Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier vaccinal 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
- [11] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) to the Système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167.
- [12] Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB): exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013;(8-9):72-6. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11380
- [13] Santé publique France. Géographie des données épidémiologiques de santé (GÉODES). https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=16&i=cv_hpv.cv_hpv&s=2018&view=map2
- [14] Fonteneau L, Ragot M, Parent-du-Chatelet I, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. The use of reimbursement data for timely monitoring of vaccination coverage: The example of human papillomavirus vaccine following public concerns about vaccine safety. *BMC Public Health*. 2015;15:1233.
- [15] Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, Sdona E, Claudot F, Pulcini C, *et al.* Human papillomavirus vaccination coverage and policies across 31 EU/EEA countries. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Madrid, 2018.
- [16] Gautier A, Chemlal K, Jestin C. Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(HS):21-7. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13510
- [17] Blondel C, Barret AS, Pelat C, Lucas E, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Influence des facteurs socioéconomiques sur la vaccination contre les infections à HPV chez les adolescentes en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(22-23):441-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_5.html
- [18] Études & Résultats (Drees). Enquêtes en 3^e, 2016-2017 (À paraître)
- [19] Gagnière B, Le Goff D, Buscaïl C, King L. Estimation de la couverture vaccinale chez les adolescents d'Ille-et-Vilaine : résultats d'une enquête transversale répétée menée à la Journée défense et citoyenneté à Rennes, 2015-2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(14):262-8. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/SPF00001079
- [20] Institut de recherche en santé publique. La vaccination contre le papillomavirus en France. État des lieux des connaissances et des actions d'amélioration de la couverture vaccinale dans le cadre de l'action 1.2.5 du Plan Cancer 2014-2019. Paris: IReSP; 2018. 118 p. http://www.iresp.net/wp-content/uploads/2019/02/RAPPORT_V7_final-erratum-version-compr%C3%A9s%C3%A9.pdf

Citer cet article

Fonteneau L, Barret AS, Lévy-Bruhl D. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(22-23):424-30. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html

INTERVENTIONS PERMETTANT D'AUGMENTER LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

// INTERVENTIONS AIMING AT IMPROVING VACCINE COVERAGE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE

Valentine Campana¹ (valentine.campana@wanadoo.fr), Lorraine Cousin¹, Coline Terroba^{1,2}, Corinne Alberti^{1,2,3,4}

¹ Institut de recherche en santé publique (iReSP), Paris, France

² Institut thématique multi-organismes Santé publique, Aviesan, Paris, France

³ Institut thématique Santé publique, Inserm, Paris, France

⁴ Université Paris Diderot, Eceve UMR 1123, Inserm, Paris, France

Soumis le : 29.04.2019 // Date of submission: 04.29.2019

Résumé // Abstract

Introduction – L'identification et le déploiement d'interventions ayant démontré leur efficacité pour améliorer la couverture vaccinale (CV) du vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) sont essentiels pour prévenir les maladies transmises par ces virus. L'efficacité de plusieurs d'entre elles, en termes d'augmentation de la couverture vaccinale et de diminution de l'hésitation vaccinale, a déjà été établie à l'étranger.

Objectif – L'objectif de cet article est d'identifier des types d'intervention augmentant significativement la CV du vaccin contre les HPV ou permettant de diminuer l'hésitation vaccinale, qui seraient transférables en France.

Méthode – Cette étude a consisté en la réalisation d'une « *overview of reviews* » recensant les revues systématiques portant sur les interventions ayant pour objectif l'augmentation de la couverture vaccinale anti-HPV ou la diminution de l'hésitation vaccinale.

Résultats – 11 revues systématiques ont été incluses, elles ont permis d'identifier 39 types d'interventions classées en quatre catégories d'actions différentes : des actions sur les connaissances, des actions sur le comportement, des actions sur l'environnement et des actions combinant au moins deux stratégies issues de catégories différentes.

Discussion – La qualité scientifique et les designs hétérogènes des interventions identifiées empêchent de conclure à la meilleure efficacité d'un type d'intervention en particulier. Cependant, les approches multi-composantes, combinant des stratégies d'action différentes et ciblant à la fois les jeunes, les parents et les professionnels de santé semblent avoir les meilleurs résultats sur la couverture vaccinale.

Introduction – *The identification and scaling-up of interventions that have proven their efficacy to strengthen vaccine coverage (VC) against human papillomavirus (HPV) are key points to prevent HPV-related diseases. Some interventions have already proven their efficacy in increasing VC and decreasing vaccine hesitancy (VH) abroad.*

Objective – *This study aims at identifying the types of intervention significantly improving the VC, or diminishing VH, that could be replicable in France.*

Method – *This article proposes an overview of systematic reviews of interventions aiming at increasing anti-HPV VC or diminishing VH.*

Results – *Eleven systematic reviews were included, and contributed to identifying 39 types of interventions classified in 4 different categories of actions: actions on knowledge, actions on behaviour, actions on environment, and actions combining at least two strategies coming from different categories.*

Discussion – *The heterogeneous scientific quality and study designs of the identified interventions have not made it possible to conclude that a specific type of intervention is more effective. However, multi-component approaches, like those combining different strategies and targeting simultaneously young people, their parents and health professionals, seem to yield the best results on vaccine coverage.*

Mots-clés : Vaccination, Papillomavirus humain, Intervention, Santé publique, Revue de littérature

// **Keywords** : Vaccination, Human Papillomavirus, Intervention, Public Health, Literature review

Introduction

La France est l'un des pays occidentaux avec la plus faible couverture vaccinale (CV) contre les papillomavirus humains (HPV)¹. Au vu des données actuelles,

l'identification et le déploiement d'interventions ayant démontré leur efficacité pour améliorer cette CV sont essentiels pour prévenir les maladies dues aux HPV et notamment le cancer du col de l'utérus. Dans ce cadre, une attention particulière doit être portée

à la recherche interventionnelle en santé des populations (RISP). En effet, celle-ci s'intéresse à toute intervention, menée dans le secteur de la santé ou non, susceptible d'influencer favorablement les déterminants sociaux, culturels et environnementaux de la santé d'une population donnée et qui serait reproductible et transférable en population générale. La RISP a comme objectif premier d'identifier et de produire des connaissances concernant les interventions afin de faciliter la prise de décision et l'action publique².

Parmi la littérature scientifique existante, le *Community Guide*, développé par le *Community Preventive Services Task Force* (CPSTF), identifie trois catégories principales d'interventions augmentant la CV, tous vaccins confondus : "Enhancing Access to Vaccination Services", "Increasing Community Demand for Vaccinations" et "Provider- or System-Based Interventions"³. Cependant, le *Community Guide* ne s'intéresse pas spécifiquement au vaccin contre les HPV. Or, cette vaccination présente des caractéristiques intrinsèques qui la rendent difficilement comparable aux autres vaccins en France, notamment du fait de sa cible adolescente et de son statut recommandé. Le vaccin anti-HPV est de fait particulièrement affecté par le phénomène d'hésitation vaccinale. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les déterminants de cette hésitation en trois groupes : les influences contextuelles, les influences individuelles ou de groupe et les déterminants spécifiquement liés à un vaccin donné ou au geste vaccinal⁴. Si les déterminants de l'hésitation vaccinale sont aujourd'hui connus, peu d'études se sont précisément intéressées à l'efficacité d'interventions permettant d'agir sur ces derniers, *a fortiori* en France^{4,5}. Pour autant, à l'étranger, l'efficacité de plusieurs interventions permettant d'augmenter la CV contre les HPV en agissant sur de multiples facteurs, dont l'hésitation vaccinale, a déjà été établie.

Le présent article propose d'analyser les récentes revues systématiques, publiées dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) afin d'appréhender le spectre des interventions permettant d'augmenter significativement la CV contre les HPV, ou de diminuer l'hésitation vaccinale, en tenant compte des potentialités de transfert au contexte français.

Matériel et méthodes

Cette étude a consisté en la réalisation d'une « *overview of reviews* », recensant les revues systématiques publiées dans la littérature scientifique internationale portant sur les interventions ayant pour objectif l'augmentation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus humains ou la diminution de l'hésitation vaccinale⁶.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour répondre à la question de recherche, les études incluses devaient être des revues systématiques traitant de manière conséquente du vaccin contre

les HPV. Il a donc été choisi de ne pas intégrer les revues systématiques portant sur des interventions qui ne distinguaient pas le vaccin contre les HPV des autres vaccins. Les critères d'inclusion peuvent être présentés sous le format Population Intervention Comparaison Résultats (PICR) : la population comprend les professionnels de santé, les jeunes et les parents ; les interventions incluses peuvent répondre à des stratégies d'éducation ou de promotion de la santé, elles peuvent également chercher à agir sur les comportements ou à faciliter l'accès au vaccin anti-HPV ; le résultat attendu est l'augmentation de la couverture vaccinale du vaccin contre les HPV ou la diminution de l'hésitation vaccinale. Dans le souci d'étudier la potentielle transférabilité des interventions mises en valeur, ces études devaient également s'intéresser à des pays possédant un contexte sociopolitique et sanitaire comparable à la France. Seuls les pays de l'OCDE ont ainsi été sélectionnés. La recherche a porté sur des articles récents, publiés entre 2008 et février 2019, en langues française et anglaise.

Stratégie de recherche et extraction des données

Les bases de données MEDLINE PubMed et *Web of Science* ont été interrogées en février 2019. Une stratégie de recherche a été définie pour chacune d'entre elles et développée en lien avec la Cellule « Mesures, indicateurs, bibliométrie » de l'Inserm. Ainsi, les termes de recherche des deux stratégies étaient orientés autour de quatre groupes de mots clés :

- revue systématique ("systematic review, review, integrative review") ;
- vaccination ("vaccin, vaccination, immunization") ;
- HPV ("HPV, papillomavirus, human papillomavirus, papillomavirus vaccines") ;
- interventions ("educational intervention, informational intervention, behavioral intervention, environmental intervention, school-based intervention, communication intervention, improve vaccination uptake, program implementation, reminders, improve vaccination, organization-level intervention, increase vaccination").

L'extraction des données a été effectuée par trois examinateurs indépendants.

Synthèse des résultats

Les résultats ont été mis en forme selon la catégorisation employée par Walling et coll.⁷, qui applique au vaccin anti-HPV le cadre d'analyse proposé par le *Community Guide* pour l'extraction de données. Trois catégories d'interventions ont été définies :

- actions sur les connaissances : stratégies visant à diffuser de l'information et des connaissances à propos des HPV, des maladies ou encore de la vaccination anti-HPV auprès des adolescents, des parents et des professionnels de santé. Elles ne ciblent ni le processus de décision ni l'environnement social ;
- actions sur le comportement : les stratégies visant à fournir des moyens et des compétences

pour faciliter le choix éclairé. Cela comprend par exemple les supports de décision ou les systèmes de rappel à destination des professionnels de santé, des parents ou des adolescents ;

- actions sur l'environnement : stratégies visant à modifier l'environnement social des individus, à améliorer l'accessibilité au vaccin, ou encore à modifier le cadre légal ou réglementaire, pour faciliter la vaccination.

Il existe très peu d'interventions à composante unique, la plupart mêlant différentes stratégies. Le choix a été fait d'ajouter une catégorie multi-composante, lorsque l'intervention reprenait au moins deux stratégies provenant de catégories différentes.

Résultats

La figure présente le diagramme de flux du déroulement méthodologique de la recherche. Sur les 124 revues systématiques initialement sélectionnées, 11 ont été incluses dans l'analyse finale⁷⁻¹⁷.

Description des revues incluses

Parmi les 11 revues systématiques incluses dans cette étude (tableau 1), 3 ont pour zone d'intérêt les États-Unis^{8,11,12}. Les 2 revues ayant pour cadre les pays membres de l'OCDE ont identifié des interventions provenant uniquement d'Europe (hors France) et des États-Unis^{10,16}. Parmi les 6 autres revues portant sur le monde entier, 2 présentent des interventions provenant du monde entier^{7,14} et

3 recensent des interventions conduites aux États-Unis, au Canada, en Asie et en Europe (hors France)¹³ ou des interventions aux États-Unis, en Europe (hors France), en Asie et en Australie^{15,17}. La dernière revue, bien que s'intéressant au monde entier, n'a inclus que des interventions se déroulant aux États-Unis⁹. Les revues systématiques incluses ont été publiées entre 2013 et 2019.

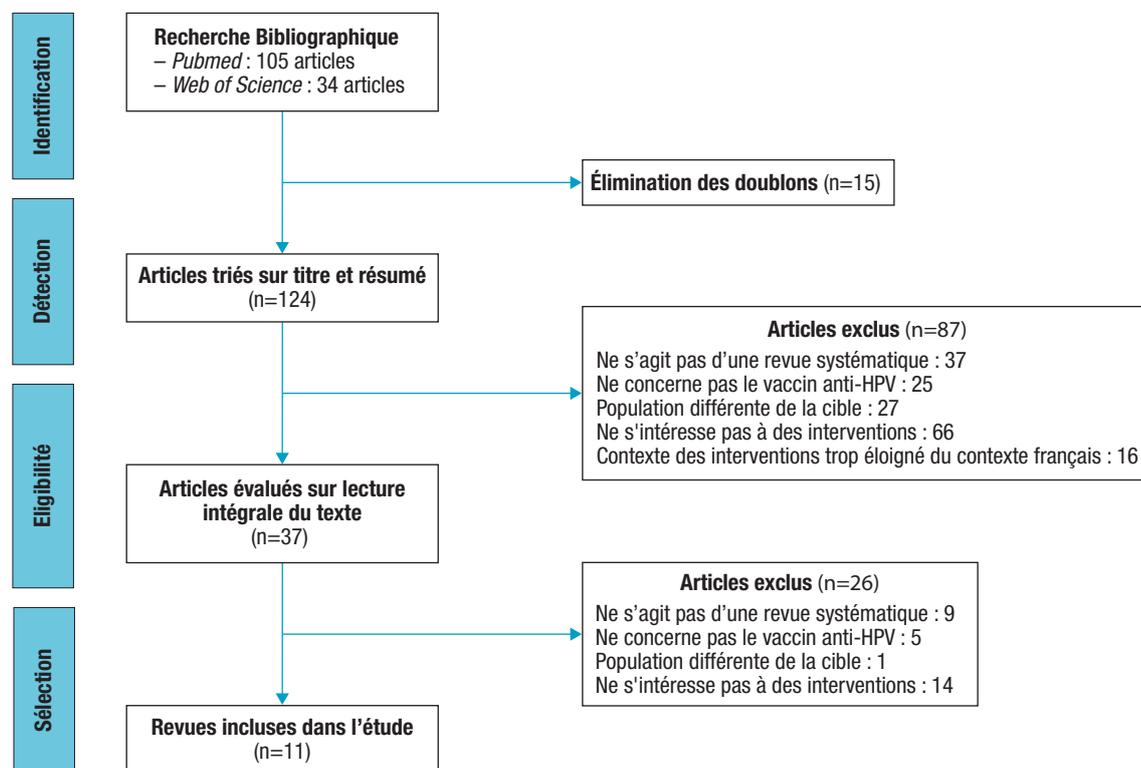
La médiane du nombre d'articles inclus dans les revues est de 30, avec un nombre maximal de 51 et un minimum de 12. La population d'intérêt de ces revues est constituée de différentes catégories : 5 revues portent uniquement sur les interventions auprès des jeunes, sans distinction de sexe^{7,9-11,15}, 1 revue cible les jeunes et les professionnels de santé¹⁴, 4 ciblent les parents, les jeunes et les professionnels de santé^{8,12,13,16} et 1 s'intéresse exclusivement aux parents¹⁷. Elles traitent dans 8 cas du vaccin anti-HPV uniquement^{7-9,11-14,16} et dans 3 cas de plusieurs vaccins, dont le vaccin anti-HPV^{10,15,17}.

Types d'intervention

Afin de présenter les interventions décrites dans les 11 revues systématiques de manière synthétique, des types d'intervention regroupant des interventions dont les modalités sont similaires ont été créés. Ainsi, 39 types d'intervention sont présentés dans le tableau 2. Seuls ceux ayant dénombré au moins une intervention significativement efficace en termes d'amélioration de la couverture vaccinale ou de diminution de l'hésitation vaccinale ont été

Figure

Diagramme de flux du déroulement de la recherche des revues systématiques traitant d'interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV



HPV : papillomavirus humain.

Tableau 1

Description des revues systématiques incluses traitant d'interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV

Source	Titre	Auteurs	Année	Zone géographique d'étude	Nombre d'études incluses	Article spécifique à HPV	Objectifs
[8]	<i>Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	Ana M. Rodriguez, <i>et al.</i>	2018	États-Unis	30	Oui	Évaluer l'efficacité de stratégies d'intervention visant à augmenter l'initiation et la complétion du schéma vaccinal du vaccin anti-HPV chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (entre 9 et 26 ans) aux États-Unis
[9]	<i>Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review</i>	Diane Francis, <i>et al.</i>	2017	Monde entier	12	Oui	Examiner l'efficacité d'interventions utilisant des technologies de communication pour augmenter le nombre d'initiation et de complétion du schéma vaccinal anti-HPV
[10]	<i>Interventions to reduce inequalities in vaccine uptake in children and adolescents aged <19 years: A systematic review</i>	Tim Crocker-Buque, <i>et al.</i>	2016	OCDE	41	Non	Mettre à jour la revue systématique NICE de 2009, en affinant les recommandations concernant les interventions efficaces pour diminuer les inégalités en matière de vaccination, dans les pays à revenu élevé
[7]	<i>Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review</i>	Emily B. Walling, <i>et al.</i>	2016	Monde entier	51	Oui	Examiner la littérature sur les interventions nationales et internationales qui ont permis d'augmenter l'utilisation du vaccin anti-HPV
[11]	<i>Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review</i>	Elizabeth A. Smulian, <i>et al.</i>	2016	États-Unis	34	Oui	Offrir une vision de la littérature concernant les interventions liées au vaccin anti-HPV, pour comprendre en quoi les stratégies caractérisées dans le <i>Community Guide</i> peuvent (ou non) être prometteuses dans le cadre de la vaccination anti-HPV
[12]	<i>Practice and Community-Based Interventions to increase HPV vaccine coverage</i>	Linda M. Niccolai and Caitlin E. Hansen	2015	États-Unis	14	Oui	Examiner systématiquement la littérature sur l'efficacité des interventions menées au niveau de la pratique ou de la communauté pour accroître l'utilisation des vaccins anti-HPV aux États-Unis
[13]	<i>Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: A systematic review</i>	Linda Y. Fu, <i>et al.</i>	2014	Monde entier	33	Oui	Résumer et évaluer les interventions éducationnelles augmentant l'acceptation de la vaccination anti-HPV
[14]	<i>Meaningful Methods for Increasing Human Papillomavirus Vaccination Rates: An Integrative Literature Review</i>	Kristin Vollrath, <i>et al.</i>	2018	Monde entier	37	Oui	Identifier les meilleures interventions fondées sur des données probantes, dans le but d'améliorer les connaissances à propos des HPV, les conversations entre patients et professionnels et le recours à la vaccination
[15]	<i>Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations</i>	Jai K. Das, <i>et al.</i>	2016	Monde entier	23	Non	Déterminer l'efficacité des interventions visant à améliorer la couverture vaccinale chez les adolescents



Tableau 1 (suite)

Source	Titre	Auteurs	Année	Zone géographique d'étude	Nombre d'études incluses	Article spécifique à HPV	Objectifs
[16]	<i>HPV vaccination: Population approaches for improving rates</i>	Kristin Oliver, et al.	2016	OCDE	13	Oui	Réaliser une revue de la littérature sur les interventions visant à augmenter le nombre de vaccinations anti-HPV et évaluer si les recommandations du <i>Community Preventive Services Task Force</i> sont fondées sur des données probantes actuelles
[17]	<i>A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy</i>	Alina Sadaf, et al.	2013	Monde entier	30	Non	Rassembler et évaluer la littérature sur les interventions visant à diminuer le refus parental de la vaccination ou l'hésitation vaccinale des parents à propos des vaccins recommandés pour les enfants et adolescents

Tableau 2

Types d'intervention incluant au moins une intervention significativement efficace sur l'amélioration de la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV ou la diminution de l'hésitation vaccinale

	Interventions	Population cible	Critères d'efficacité et éléments de preuve	Sources
Actions sur les connaissances				
Campagne d'information et de sensibilisation par les médias	Campagne d'information médiatique à l'échelle communautaire	Jeunes garçons	Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[7]
Diffusion de supports d'information	Information factuelle écrite (brochures, dépliants, affiches) et vidéo	Parents	Intention de se faire vacciner (+), Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[13,17]
	Affiches sur le vaccin anti-HPV et son rôle de prévention du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales	Jeunes	Intention de se faire vacciner (+), Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[7]
Actions sur le comportement				
Rappel	Rappels sous forme de lettres, SMS, vidéos interactives sur ordinateur, appels téléphoniques, e-mails, messages sur Facebook, cartes postales, rappels téléphoniques automatiques	Jeunes	Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[7-12,14-16]
	Rappels (e-mail, SMS, carte postale) envoyés tous les 2 mois pendant 12 mois		Couverture vaccinale à 1 dose (++), Complétion du schéma vaccinal (++)	[10]
	Programmes de rappels en série incluant plusieurs modalités au fil de l'intervention : rappels téléphoniques et lettre, puis visite à domicile et visite de soins préventifs		Couverture vaccinale à 1 dose (++), Complétion du schéma vaccinal (++)	[7,8,10,12]
	Souscription volontaire à un programme de rappel par SMS lors de l'injection de la première dose	Parents	Complétion du schéma vaccinal (++)	[8]
	Rappels par appels téléphoniques, SMS, e-mails	Professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 dose (++), Complétion du schéma vaccinal (++)	[9]
	Utilisation des dossiers médicaux électroniques et des logiciels de prescription, rappels téléphoniques		Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[9,10,12,14]
	Rappels par les membres de la clinique aux patients à chaque rendez-vous		Jeunes, parents	Couverture vaccinale (++)



Tableau 2 (suite)

	Interventions	Population cible	Critères d'efficacité et éléments de preuve	Sources
Combinaison de plusieurs modes de rappels et/ou de plusieurs populations cibles	Rappels téléphoniques auprès de 2 cibles de manière combinée	Parents, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 doses (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[8,12]
		Jeunes, parents	Couverture vaccinale * (+)	[9,16]
	Rappels téléphoniques automatiques et système de rappel sur le dossier médical du patient	Jeunes, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 doses (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[9]
Intervention d'éducation	Vidéo d'éducation sur le vaccin anti-HPV incluant des interviews d'experts ou de pairs	Jeunes	Couverture vaccinale à 1 dose (++)	[8,11]
	Éducation et promotion de la vaccination <i>via</i> une formation sur ordinateur		Intention de se faire vacciner (+), Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[10]
	Intervention comportementale axée sur le patient à propos des connaissances et des perceptions autour du vaccin anti-HPV	Parents	Connaissance autour du vaccin anti-HPV (+), Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[7,8]
E-technologie	Présentation d'un diaporama sur les bienfaits de la vaccination		Couverture vaccinale à 1 dose (++)	[13,17]
	Contenu vidéo interactif (sur ordinateur)	Jeunes	Couverture vaccinale * (+)	[9]
	Outil éducatif en ligne (site web adapté individuellement aux réponses à l'enquête de référence)	Jeunes filles	Connaissance autour du vaccin anti-HPV (+), Intention de se faire vacciner (+), Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[8]
Intervention à l'école	Éducation par le personnel de santé scolaire	Jeunes garçons	Intention de vacciner (+), couverture vaccinale à 1 dose (+)	[8]
Formation des professionnels de santé	Séminaire en ligne ou séminaire en présentiel dans le but de diffuser les pratiques recommandées par le CDC, approche AFIX (amélioration de l'information sur la vaccination)	Professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[7,8,10-12,16]
	Audits, retours d'expérience		Couverture vaccinale * (++)	[14]
	Formation, évaluation, retours d'expérience et rappels		Couverture vaccinale à 1 doses (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[12,16]
Multi-intervention	Rappels, formation des professionnels, intervention d'éducation (pour les parents)	Parents, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 doses (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[7,11]
Actions sur l'environnement				
Accessibilité	Vaccination de l'enfant à sa naissance et programmation des doses de complétion pendant les visites périnatales	Parents	Couverture vaccinale à 1 doses (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[8]
	Programme de vaccination dans les collèges avec adaptation du schéma vaccinal (0, 2, 12 mois)	Jeunes garçons	Complétion du schéma vaccinal (++)	[8]
	Programme de vaccination à l'école	Jeunes	Couverture vaccinale à 1 doses (++) , Complétion du schéma vaccinal (++) , Prévalence de l'infection aux HPV et de l'incidence de verrues génitales (++)	[7,8,11,12,15]
	Journée de vaccination dans les centres de vaccination	Jeunes, parents	Couverture vaccinale (++)	[12]
Prérequis réglementaires et modifications du cadre législatif	Complexification de la procédure pour obtenir une exemption non médicale pour la vaccination	Parents	Nombre de demandes d'exemption à la vaccination (+)	[17]
	Vaccination obligatoire pour l'inscription à l'école		Couverture vaccinale à 1 dose (++)	[11,15]



Tableau 2 (suite)

	Interventions	Population cible	Critères d'efficacité et éléments de preuve	Sources
Actions multi-composantes				
Action sur les connaissances et le comportement	Application sur tablette évaluant les connaissances des jeunes sur HPV et transmettant les résultats aux professionnels de santé combiné ou non avec des rappels par cartes postales informatives aux parents	Jeunes, parents, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[16]
	Distribution de brochures dans les commerces locaux, site Internet avec hotline, communiqués de presse (marketing social), fiche-conseils et formation à l'attention des médecins dans un département	Jeunes, parents, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 dose (+)	[12]
	Rappels téléphoniques associés : - soit à la diffusion de vidéos éducatives adressées aux adolescents (informations et aide à la décision) - soit à une brochure d'informations	Jeunes filles	Complétion du schéma vaccinal (++)	[11]
	Système de rappels et brochure d'information	Parents	Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[8,16]
Action sur les connaissances et l'environnement	Programme national de vaccination dans les écoles et dans la communauté, avec un programme de rattrapage pour les filles de moins de 18 ans, accompagné d'une campagne d'informations par les médias	Jeunes, parents	Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[10]
	Programme de vaccination à l'école avec vaccination gratuite et système de rappels, associé à une campagne d'éducation pour les parents et les jeunes		Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[7,8]
Action sur le comportement et l'environnement	Matériel d'éducation, stand d'informations, programme de vaccination à l'école et système de rappels		Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[7,8]
	Incitation financière par versement de £40 et système de rappels	Jeunes	Complétion du schéma vaccinal (++)	[10]
Action sur les connaissances, le comportement et l'environnement	Actions à la fois sur les professionnels (réunion d'éducation, système de rappels et paiement incitatif) et les parents (rappels téléphoniques à travers l'école de leur enfant)	Parents, professionnels de santé	Couverture vaccinale à 1 dose (+), Complétion du schéma vaccinal (+)	[10]

Lecture :

(++) : Résultats invariables, toutes les interventions décrites ont démontré une efficacité significative (sur ce critère).

(+) : Résultats variables, toutes les interventions décrites n'ont pas démontré une efficacité significative (sur ce critère).

* : nombre de doses de vaccin administrées pour mesurer l'augmentation de la couverture vaccinale non précisé.

HPV : papillomavirus humain.

recensés. Les types d'intervention ont été regroupés selon les quatre catégories définies précédemment (tableau 2). Parmi les 3 types d'intervention ayant une action sur les connaissances, des campagnes d'information et de sensibilisation par les médias (n=1) et la diffusion de supports d'information (n=2) sont rapportées. Parmi les 21 types d'intervention ayant une action sur les comportements, on peut distinguer les stratégies utilisant les e-technologies (n=2), la formation des professionnels de santé (n=2), les interventions d'éducation à l'école (n=1) ou en dehors (n=4), les systèmes de rappels (par téléphone, messages, courriers etc.) (n=10) ou une combinaison d'intervention (n=2).

Les 6 types d'intervention ayant une action sur l'environnement incluent des stratégies visant à améliorer l'accessibilité financière ou spatiale du vaccin (n=4), notamment en vaccinant directement à l'école, ou à mettre en place des prérequis réglementaire pour accéder aux établissements scolaires (n=2). Enfin, 9 types d'intervention combinent des stratégies multiples : il peut s'agir d'une combinaison d'actions sur les connaissances et le comportement (n=4), d'une combinaison d'actions sur les connaissances et l'environnement (n=1), d'une combinaison d'actions sur le comportement et l'environnement (n=1), ou encore d'une combinaison d'actions sur ces trois catégories (n=3).

Le schéma vaccinal anti-HPV comprenant plusieurs doses, les revues ont par conséquent analysé différents critères d'efficacité : la couverture vaccinale à 1 dose (initiation) (29/39), ou à 2 et 3 doses (complétion) (22/39), ainsi que la diminution de l'hésitation vaccinale selon différents déterminants (intention de se faire vacciner ou connaissance du vaccin) (6/39).

Conclusions des revues systématiques incluses

Parmi les 8 revues indiquant avoir mis en valeur un type d'intervention efficace à privilégier^{7,8,10-12,14-16}, 7 concluent qu'une stratégie globale multi-composantes et multi-cibles obtient les meilleurs résultats sur la couverture vaccinale^{8,10-12,14-16}. Cependant, 1 revue nuance, en précisant que l'efficacité n'est observée qu'à court terme¹⁰. Une des revues insiste sur l'importance d'intégrer les professionnels de santé dans cette stratégie¹¹, et une autre sur la prise en considération du contexte lors de la mise en place des interventions¹². La huitième met au premier plan les interventions de vaccination à l'école⁷. Trois revues précisent avoir observé plus d'efficacité sur l'initiation de la vaccination lors des interventions ciblant les professionnels, tandis que les interventions ciblant la famille et le patient sont plus efficaces sur la complétion du schéma vaccinal^{7,8,16}. Pour 1 revue, les interventions les plus coût-efficaces sont celles qui ciblent de manière de plus en plus affinée les non répondants au fil de l'intervention¹⁰.

Limites évoquées

Des limites sont présentées dans la totalité des revues. Elles portent sur la revue mais également sur les articles inclus dans celle-ci. Les principales limites des revues sont liées aux critères d'inclusion : biais qui peut être lié à la sélection d'articles rédigés en anglais entraînant une surreprésentation des États-Unis^{7,9-13,15,17}, ou biais lié à des critères d'inclusion trop restrictifs, ce qui diminue le nombre d'articles inclus^{8,16}. Une des revues indique notamment avoir écarté certains articles ayant comme critère d'efficacité l'hésitation vaccinale¹⁰. Deux revues notent l'absence de prise en considération de la classe socioprofessionnelle des populations ciblées^{8,13}. Les auteurs de 2 revues regrettent de ne pas avoir intégré de la littérature grise dans leur étude^{9,17}. Certaines limites sont liées aux articles inclus dans les revues : ainsi, 4 revues relèvent la « qualité variable » des études sélectionnées, soit du fait d'un faible nombre de participants, soit du fait de l'absence d'un groupe contrôle^{7,8,11,17}. De plus, 2 revues soulignent la faible analyse du rapport coût-efficacité des interventions et le manque de données sur leur transférabilité^{10,12}.

Discussion

Discussion des résultats

Les interventions ayant une action sur les comportements et les connaissances agissent directement sur l'une des causes majeures de la faible couverture vaccinale : l'hésitation vaccinale. En effet, le

principal obstacle à la vaccination concerne le manque d'informations sur la maladie et le vaccin, la crainte d'effets secondaires et le manque de confiance s'agissant de l'innocuité des vaccins¹⁸. Cependant, les interventions agissant uniquement sur les connaissances incluses dans la revue ne démontrent qu'une efficacité variable (augmentation de la couverture vaccinale pas toujours significative en fonction des interventions) qui, par ailleurs, ne semble pas perdurer au-delà de l'intervention. De plus, si les intentions de se faire vacciner augmentent directement après l'intervention, la couverture vaccinale, elle, évolue peu^{7,13}. En outre, un changement d'attitude ou d'opinion n'entraîne pas immédiatement une modification significative de la couverture vaccinale¹⁹.

Les interventions mettant en place un système de rappels sont les plus représentées parmi les interventions recensées. Elles montrent des efficacités plus ou moins importantes en fonction des caractéristiques propres à chaque étude (support des rappels, contenu des messages, durée de l'intervention), mais sont en grande majorité efficaces sur toutes les populations, tous les âges et toutes les catégories-socio-professionnelles¹⁰. Ces interventions ont l'avantage d'être bien acceptées par la population et d'être faciles à mettre en place, même si elles peuvent être considérées comme chronophages¹⁴. Par ailleurs, l'inclusion des adolescents aux côtés des parents dans l'intervention leur permet de participer à la décision, ce qui entraîne une meilleure efficacité¹⁰. Les interventions faisant intervenir les nouvelles technologies, bien que très peu représentées, semblent être bien adaptées aux jeunes populations, facilement reproductibles, et présentent l'avantage de permettre d'atteindre de nombreux individus pour un coût peu élevé⁹.

Améliorer l'accessibilité et en particulier mettre en place des programmes de vaccination à l'école, augmente le plus souvent la couverture vaccinale et diminue les inégalités sociales en atteignant une plus large population^{7,8,11,12,15}. En Europe, les pays ayant mis en place un programme de vaccination scolaire atteignent les meilleurs niveaux de couverture vaccinale²⁰. En revanche, certaines barrières entravent la faisabilité de ces programmes, en particulier des difficultés logistiques et une faible acceptation de certains parents²¹. Il est donc intéressant d'associer, en amont de ces programmes de vaccination, des interventions agissant sur l'hésitation vaccinale des jeunes et de leurs parents.

Enfin, l'hésitation vaccinale ne touchant pas que les parents et les jeunes, il est important d'intervenir auprès des professionnels de santé. En effet, l'un des facteurs favorisant la vaccination contre les HPV est d'être suivi par un médecin généraliste favorable à la vaccination²². Les interventions ciblant les professionnels de santé, et surtout les médecins généralistes, sont souvent très efficaces pour agir sur la couverture vaccinale de leur patientèle, en particulier lorsqu'elles sont combinées à des interventions ciblant la population à vacciner^{7,11}.

Plusieurs des 11 revues systématiques analysées signalent la variabilité en qualité et en design des études incluses^{7,8,11-13,17}. Sur les 11 revues, seulement six avaient pour objectif de faire une comparaison quantitative de leurs études. Parmi elles, quatre études évoquent cette trop grande variabilité et indiquent ne pas pouvoir conduire de méta-analyse ou de comparaison quantitative assez solide pour conclure à l'efficacité d'un type d'intervention en particulier^{11-13,17}. Sur les deux revues s'étant tout de même prêtées à l'exercice, les analyses ont confirmé cette grande hétérogénéité ($I^2 > 90\%$) et le manque de fiabilité des résultats obtenus^{8,15}.

Pour autant, sept revues systématiques concluent que les interventions qui sont les plus décrites comme efficaces et efficaces ont des approches multi-composantes, ciblant à la fois les jeunes, les parents et les professionnels de santé^{8,10-12,14-16}. Ainsi, il semble intéressant de développer des stratégies d'intervention combinant des actions sur les connaissances, les comportements et l'environnement pour maximiser l'effet des interventions sur la couverture vaccinale.

Limites

La majorité des études n'évaluent pas le maintien de l'efficacité des interventions sur le long terme, ce qui représente un biais dans l'impact de certaines interventions. De même, il y a peu de données sur la transférabilité des interventions en raison d'un manque d'informations concernant par exemple l'influence du contexte, ou encore les barrières et les freins à l'implémentation.

L'absence d'étude se déroulant en France dans cette revue vient confirmer le travail de bibliométrie réalisé par l'Institut de recherche en santé publique (IReSP) en 2018⁵. En raison de spécificités contextuelles nationales (importance de l'hésitation vaccinale, organisation des systèmes de santé trop différente, etc.), il est probable que les données probantes mises en valeur ne soient pas directement transposables en France, bien que les interventions aient été réalisées dans les pays de l'OCDE. Alors que l'Europe est la région du monde exprimant le plus de scepticisme envers la vaccination, avec sept pays européens parmi les dix pays les plus méfiants au monde, aucune revue ne s'intéresse spécifiquement à la région européenne¹⁸.

Beaucoup d'études observationnelles ont été réalisées pour décrire les déterminants de l'hésitation vaccinale en population⁴. Toutefois, cette revue souligne le faible nombre d'interventions utilisant la diminution de l'hésitation vaccinale comme critère d'efficacité. Ceci s'inscrit dans un contexte de recherche plus vaste : la « science des problèmes » (l'étude des déterminants) est globalement plus développée que « la science des solutions » (l'étude des interventions permettant d'agir significativement sur ces déterminants)²³.

Enfin, l'utilisation des revues systématiques afin d'extraire des informations sur les interventions limite la précision des données. De fait, certaines informations

sont difficiles à extraire, voire manquantes, telles que les populations ciblées, la nature et l'existence de groupes contrôles ou encore les données sur l'efficacité^{7,8}. De plus, le choix de ne pas prendre en compte la littérature grise et en particulier les rapports d'évaluation des politiques publiques constitue une limite à l'exhaustivité des études répondant aux critères d'inclusion de cette revue. Cette lacune s'explique par les dissemblances entre les champs de la recherche et de l'action publique, qui ne permettent pas toujours de traiter l'ensemble des travaux avec la même méthode de travail.

Cette « *overview of reviews* » a permis d'effectuer une description qualitative des données. Pour approfondir les conclusions de cette étude, il serait intéressant d'évaluer les revues grâce à un outil tel que AMSTAR, de comparer les résultats des études mises en valeur, mais aussi de s'intéresser aux études qui n'ont pas montré d'efficacité significative.

Ouverture

Cette étude présente un descriptif des types d'intervention ayant pour objectif d'améliorer la couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus humains. Les informations analysées peuvent servir à orienter de futurs projets de recherche ou de nouvelles actions française pour augmenter la couverture vaccinale contre les HPV. En France, la sous-action 1.2.5 du Plan cancer 2014-2019, coordonnée par l'IReSP et Aviesan, a d'ores et déjà encouragé la réalisation d'un état des lieux qui a permis le développement d'un projet de recherche interventionnelle en santé des populations sur ce thème. Les équipes de recherche ont été sélectionnées et ont élaboré un projet qui a été évalué et accepté par un jury scientifique international. L'étude devrait se mettre en place à l'automne 2019. ■

Remerciements

Nous tenions à remercier tous les membres de l'équipe de l'IReSP qui nous ont apporté leur aide dans l'écriture de cet article. Nous remercions également Anne-Sophie Barret et Sophie Rousseau (INCa) pour leur confiance et leur accompagnement.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] Santé publique France. Dossier thématique Cancer du col de l'utérus. Données de couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain. Saint-Maurice: SpFrance. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/donnees/#tabs>

[2] Terral P. La recherche interventionnelle en santé : divers engagements dans la production collaborative de connaissances. Revue française des sciences de l'information et de la communication. 2018;(15). [Internet]. <http://journals.openedition.org/rfsic/4581>

[3] U.S. Department of Health and Human Services. The community guide. CPSTF Findings for Increasing Vaccination. [Internet]. <https://www.thecommunityguide.org/content/task-force-findings-increasing-vaccination>

- [4] World Health Organization. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. Geneva: WHO; 2014. 64 p. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf?ua=1
- [5] Institut de recherche en santé publique. La vaccination contre le papillomavirus en France : État des lieux des connaissances et des actions d'amélioration de la couverture vaccinale dans le cadre de l'action 1.2.5 du Plan Cancer 2014-2019. Paris: IReSP. 2017. 118 p. <http://www.iresp.net/animations-scientifiques/vaccination-contre-le-papillomavirus/>
- [6] Hunt H, Pollock A, Campbell P, Estcourt L, Brunton G. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. *Syst Rev*. 2018;7(1):39.
- [7] Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, *et al*. Interventions to improve HPV vaccine uptake: A systematic review. *Pediatrics*. 2016;138(1). pii: e20153863.
- [8] Rodriguez AM, Do TQN, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo YF. Human papillomavirus vaccine interventions in the U.S.: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2019;56(4):591-602.
- [9] Francis DB, Cates JR, Wagner KPG, Zola T, Fitter JE, Coyne-Beasley T. Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2017;100(7):1280-6.
- [10] Crocker-Buque T, Edelstein M, Mounier-Jack S. Interventions to reduce inequalities in vaccine uptake in children and adolescents aged <19 years: A systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(1):87-97.
- [11] Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1566-88.
- [12] Niccolai LM, Hansen CE. Practice- and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: A systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):686-92.
- [13] Fu LY, Bonhomme L-A, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: A systematic review. *Vaccine*. 2014;32(17):1901-20.
- [14] Vollrath K, Thul S, Holcombe J. Meaningful methods for increasing human papillomavirus vaccination rates: An integrative literature review. *J Pediatr Health Care*. 2018;32(2):119-32.
- [15] Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic review and meta-analysis of interventions to improve access and coverage of adolescent immunizations. *J Adolesc Health*. 2016;59(4):S40-8.
- [16] Oliver K, Frawley A, Garland E. HPV vaccination: Population approaches for improving rates. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(6):1589-93.
- [17] Sadaf A, Richards JL, Glanz J, Salmon DA, Omer SB. A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2013;31(40):4293-304.
- [18] Larson HJ. The state of vaccine confidence. *Lancet*. 2018;392(10161):2244-6.
- [19] Moulin AM. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006;54:81-7.
- [20] Elfström KM, Dillner J, Arnheim-Dahlström L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine*. 2015;33(14):1673-81.
- [21] Cooper Robbins SC, Ward K, Skinner SR. School-based vaccination: A systematic review of process evaluations. *Vaccine*. 2011;29(52):9588-99.
- [22] Ecollan M, Partouche H, Gilberg S. Vaccination contre le papillomavirus. *Exercer*. 2018;(147):412-8.
- [23] Potvin L, Di Ruggiero E, Shoveller JA. Pour une science des solutions : la recherche interventionnelle en santé des populations. *Santé en Action*. 2013;(425):13-6. http://portail.documentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/DOC00000972

Citer cet article

Campana V, Cousin L, Terroba C, Alberti C. Interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus humains. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(22-23):431-40. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_4.html

INFLUENCE DES FACTEURS SOCIOÉCONOMIQUES SUR LA VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN CHEZ LES ADOLESCENTES EN FRANCE

// INFLUENCE OF SOCIOECONOMIC FACTORS ON HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE UPTAKE IN ADOLESCENT GIRLS IN FRANCE

Clara Blondel, Anne-Sophie Barret (anne-sophie.barret@santepubliquefrance.fr), Camille Pelat, Étienne Lucas, Laure Fonteneau, Daniel Lévy-Bruhl

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le : 24.04.2019 // Date of submission: 04.24.2019

Résumé // Abstract

Introduction – Notre étude visait à explorer les facteurs socioéconomiques associés à la vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) chez les adolescentes en France en prenant en compte simultanément les caractéristiques individuelles et celles liées à leur environnement de vie.

Méthodes – Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les filles nées entre 1997 et 1999 et récupéré les données de remboursements de vaccins HPV disponibles dans le Datamart de consommation inter-régimes (DCIR) de l'Assurance maladie. La variable d'intérêt était l'initiation de la vaccination avec au moins une dose de vaccin avant 17 ans. L'association avec les variables individuelles et les caractéristiques de la commune de résidence ont été explorées dans un modèle multiniveau de régression de Poisson.

Résultats – Parmi les 1 051 656 filles incluses dans l'étude, 35% avaient initié la vaccination avant l'âge de 17 ans. Les variables individuelles associées à la vaccination étaient l'année de naissance, le régime d'affiliation, le statut CMU-C et le nombre de consultations médicales sur la période 2011-2016. Au niveau de la commune, la vaccination était associée à l'indice de désavantage social, la taille de l'unité urbaine, le taux d'immigrés et l'accessibilité aux gynécologues. Globalement la prévalence de la vaccination HPV diminuait lorsque le niveau de désavantage social de la commune de résidence augmentait mais cette association était variable selon le département.

Conclusion – Cette étude a mis en évidence des inégalités sociales et territoriales liées à la vaccination HPV. Elle incite à renforcer les actions de promotion et d'accès à cette vaccination dans les territoires les plus défavorisés et à réfléchir à des politiques de santé publique permettant de réduire ces inégalités.

Introduction – Our study aimed at exploring the association between human papillomaviruses (HPV) vaccination among teenage girls in France and socioeconomic factors including both individual and contextual characteristics.

Methods – We conducted a retrospective study among girls born between 1997 and 1999 and collected reimbursement data for HPV vaccines from the Datamart of interscheme consumption of the National Health Insurance. Vaccination initiation was defined as having received at least one dose of HPV vaccine before 17 years old. A multilevel model based on Poisson regression was developed to study the association between vaccination and individual variables as well as the characteristics of their environment of residence (based on postal code)

Results – Among 1,051,656 girls included in the study, 35% had initiated HPV vaccination before 17 years old. Individual variables associated with HPV vaccination were year of birth, insurance regimen, CMU-C status (free health insurance program), and number of medical consultations in the period 2011-2016. At the city level, vaccination was associated with the deprivation index level, urban unit, rate of immigrants, and access to a gynecologist. Overall, the prevalence of HPV vaccination decreased when the local deprivation level increased, but this association varied according to the geographical administrative district.

Conclusion – This study has described social and territorial inequalities in HPV vaccination in France. It calls for actions to promote and facilitate access to HPV vaccination in deprived areas as well as considering public health policies aiming at reducing these health inequalities.

Mots-clés : Vaccination HPV, Papillomavirus humain, Inégalités sociales de santé, Facteurs socioéconomiques, Désavantage social

// **Keywords**: HPV vaccination HPV, Human Papillomavirus, Health inequalities, Socio-economic determinants, Social deprivation

Introduction

La vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) a été introduite dans le calendrier vaccinal français en 2007. Initialement recommandée à l'âge de 14 ans, elle est actuellement recommandée aux filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. La couverture vaccinale (CV) du vaccin HPV est faible : 29% pour 1 dose à 15 ans et 24% pour 2 doses à 16 ans selon les dernières estimations de Santé publique France au 31 décembre 2018 (voir article de L. Fonteneau et coll. dans ce numéro du BEH).

Les freins à la vaccination sont multiples. Tout d'abord le contexte français est marqué par une hésitation vaccinale dans la population vis-à-vis de certains vaccins entraînant des refus ou des reports de la vaccination. Une étude réalisée à partir des données du Baromètre de Santé publique France 2016 a estimé l'hésitation vaccinale en France, au sens de la définition proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹. Elle a été estimée à 48% pour les vaccins en général chez les parents d'adolescentes. Concernant la perception de la balance bénéfice-risque du vaccin contre les infections à HPV, 24% avaient une opinion défavorable et 38% avaient des doutes sur l'efficacité ou la sécurité du vaccin². Cette vaccination fait également l'objet de questionnements de la part des professionnels de santé. Dans une étude réalisée en 2014 auprès de médecins généralistes, 17,1% le recommandaient parfois et 10,5% jamais³. Selon les résultats d'une revue systématique réalisée à partir de 79 études dans 15 pays, le facteur influençant le plus la vaccination HPV était la recommandation par le médecin⁴. En France, le médecin est également la source d'information principale des parents au sujet de la vaccination de leur enfant (81% d'entre eux d'après le Baromètre de Santé publique France 2016⁵).

Les autres freins documentés dans la littérature internationale sont liés au profil socioéconomique des jeunes filles ou de leurs parents. Les déterminants individuels rapportés sont multiples : âge, origine ethnique et religion, revenu du foyer, niveau d'éducation des parents, statut vaccinal pour d'autres vaccins, fréquence de recours aux soins, couverture santé, pratique des mères (consultations gynécologiques, dépistage)⁶⁻⁹. L'influence de ces différents facteurs sur la CV peut varier selon les études et contextes locaux. Des études écologiques ont également décrit des différences de CV selon des caractéristiques territoriales : niveau de désavantage social, niveau d'urbanisation, proportion de population immigrée, opinions politiques, existence de programme de vaccination à l'école¹⁰⁻¹².

En France les inégalités socioéconomiques sont associées à la fois à la vaccination contre les infections à HPV et au dépistage du cancer du col de l'utérus. Les femmes ayant une situation socioéconomique défavorisée participent moins au dépistage¹³. Une étude a montré que le fait de ne

pas disposer de couverture complémentaire privée et de vivre dans une famille à faibles revenus était associé à une plus faible vaccination HPV chez les filles et à un moindre recours au dépistage chez les femmes. Les profils socioéconomiques des filles non vaccinées et des femmes non dépistées se recoupaient¹⁴. Les jeunes femmes appartenant à des milieux défavorisés cumulent ainsi le risque de ne bénéficier d'aucune des deux mesures de prévention du cancer du col de l'utérus au cours de leur vie.

Au final il ressort que les inégalités dans la vaccination HPV résultent à la fois de facteurs individuels et de facteurs liés à l'environnement de vie. L'objectif de notre étude était de décrire les déterminants socioéconomiques individuels et contextuels liés à l'initiation de la vaccination contre les infections à HPV chez les adolescentes en France, et d'explorer si la prévalence de la vaccination variait en fonction de caractéristiques territoriales (niveau de désavantage social, urbanisation, densité médicale, taux d'immigrés).

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude écologique rétrospective à partir des données de remboursement de vaccins HPV disponibles dans le Système national des données de santé (SNDS) et conduit une analyse multiniveaux en prenant en compte simultanément les caractéristiques individuelles et celles liées à la commune de résidence des filles.

Population d'étude

L'étude incluait les filles nées entre 1997 et 1999 et résidant en France métropolitaine. Ces filles étaient ciblées par les recommandations de vaccination HPV à l'âge de 14 ans, ou en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans. Une partie des filles nées en 1999 a initié la vaccination dès l'âge de 13 ans, conformément à l'évolution des recommandations à partir de 2012-2013 avec un avancement de l'âge d'initiation de la vaccination.

Source de données

Les données individuelles, dont les remboursements de vaccins, ont été extraites du DCIR (Datamart de consommations inter-régimes). Les variables socioéconomiques de la commune de résidence ont été extraites de différentes sources de données : DCIR, Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Ces variables ont été récupérées à la date du dernier recensement de l'Insee en 2013.

Période d'étude

L'extraction des données de remboursements des vaccins a porté sur la période 2007-2016. Les remboursements de vaccins HPV recensés entre 11 et 16 ans ont été inclus.

Description des données individuelles

Les données individuelles suivantes ont été récupérées à partir des bases de données du DCIR :

- vaccination : nombre de doses de vaccins HPV, date d'achat (mois/année) et âge de la jeune fille à chaque dose achetée, spécialité du médecin prescripteur de la première dose du vaccin ;
- données sociodémographiques : année de naissance, régime d'affiliation à l'Assurance maladie, commune de résidence et département de résidence ;
- statut CMU-C (Couverture maladie universelle complémentaire) et déclaration d'une ALD (affection de longue durée) en cours à 14 ou 15 ans ;
- recours aux soins au cours de la période 2011-2016 : nombre de consultations d'un médecin généraliste et d'un gynécologue, remboursement d'un vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (DTP) au cours de la période 2008-2016.

Description des données socioéconomiques de la commune

L'indice de désavantage social (Fdep) a été utilisé pour déterminer le niveau socioéconomique de la commune de résidence des filles. Il est défini à partir de quatre variables : revenu médian par foyer, pourcentage des diplômés de niveau baccalauréat, pourcentage d'ouvriers dans la population active et pourcentage de chômeurs dans la population active. Le Fdep est disponible pour les communes de France métropolitaine¹⁵.

Deux variables démographiques ont été exploitées au niveau de la commune : la tranche d'unité urbaine définie par l'Insee et recodée en cinq catégories, et le taux d'immigrés également défini par l'Insee à partir du nombre de personnes nées à l'étranger et résidant en France (qu'elles aient ensuite pris la nationalité française ou non).

Les indicateurs de l'offre de soin considérés dans l'étude étaient l'accessibilité potentielle localisée (APL) aux médecins généralistes et aux gynécologues, exprimée en équivalent temps plein pour 100 000 habitants. L'intérêt de cet indicateur est qu'il s'affranchit des limites administratives car il tient compte de l'offre de soins et de la demande au niveau de la commune et des communes voisines¹⁶.

Critères d'inclusion et d'exclusion

La variable BEN-NIR-ANO, correspondant au numéro d'identifiant unique des bénéficiaires, a été utilisée pour rattacher les remboursements de vaccins à une même fille. Les filles étaient exclues si elles étaient décédées avant l'âge de 17 ans, avaient une commune de résidence hors France métropolitaine, ou si elles avaient un code commune manquant ou incohérent. Par ailleurs, les filles appartenant à certains régimes ont été exclues de l'étude en raison d'une complétude insuffisante des consommations de soins pour toute la période d'étude.

Statut vaccinal HPV

Le nombre de remboursements de doses de vaccins HPV a été utilisé comme proxy pour estimer le statut vaccinal des jeunes filles. Chaque remboursement a été considéré comme une dose de vaccin, quel que soit le délai entre les remboursements. L'étude a été limitée aux vaccinations effectuées jusqu'à 17 ans en raison des difficultés à affecter de manière fiable les remboursements de vaccin après l'âge de 17 ans aux jeunes filles concernées, en cas d'ouverture de droit auprès de mutuelles étudiantes.

La variable d'intérêt était l'initiation de la vaccination définie par le remboursement d'au-moins une dose de vaccin HPV avant 17 ans (jour anniversaire des 17 ans exclu). Une analyse complémentaire a été réalisée pour étudier la complétude de la vaccination, définie par 3 doses de vaccins HPV avant 17 ans, parmi les filles ayant reçu une première dose de vaccin.

Analyse statistique

Les associations entre le statut vaccinal et les variables explicatives ont été explorées par des modèles multiniveaux de régression de Poisson.

Les modèles multiniveaux permettent de tenir compte de la structure hiérarchique des données utilisées (1-individu, 2-commune, 3-département). Le niveau départemental a été ajouté, malgré l'absence de variables disponibles à ce niveau, pour tenir compte de l'hétérogénéité entre départements pouvant résulter de facteurs externes non pris en compte dans cette analyse (ex. : politiques locales, adhésion des professionnels de santé...).

L'effet de certaines variables explicatives continues sur le logarithme de la probabilité de vaccination n'était pas linéaire pour les variables suivantes : nombre moyen de consultations chez le médecin généraliste par an, APL aux médecins généralistes (MG), APL aux gynécologues et Fdep. Ces variables ont donc été modélisées par des splines cubiques naturelles avec quatre degrés de libertés. Le taux d'immigrés a été pris en compte de façon linéaire. Le nombre de consultations chez le gynécologue a été discrétisé.

La formule du modèle est la suivante :

$$Y_i \sim \text{Poisson}(P | X_{1,i}, \dots, X_{k,i}, \theta_{c,i}, v_{d,c,i})$$
$$\log(P | X_{1,i}, X_{2,i}, \dots, X_{k,i}) = \beta_0 + \beta_1 X_{1,i} + \dots + \beta_k X_{k,i} + s(X_{k+1,i}) + \dots + s(X_{k+l,i}) + \theta_{c,i} + v_{d,c,i}$$
$$\theta_{c,i} \sim N(0, \sigma_\theta^2)$$
$$v_{d,c,i} \sim N(0, \sigma_v^2)$$

avec Y_i le statut vaccinal (0=Non, 1=Oui) de la jeune fille i , $X_{1,i}, \dots, X_{k,i}$ les valeurs des k variables explicatives catégorielles ou linéaires de cette jeune fille, $s(X_{k+1,i}), \dots, s(X_{k+l,i})$, les valeurs des splines cubiques de lissage pour les l variables continues incluses de façon non linéaire, $\theta_{c,i}$ la valeur de l'effet aléatoire, pour la commune c dans laquelle vit la jeune fille i , $v_{d,c,i}$ l'effet aléatoire du département d , dans lequel est située la commune, c , de la jeune fille i .

Des pentes aléatoires au niveau du département ont été ajoutées au modèle et testées afin de voir si

l'effet de certaines variables explicatives était modulé par le département de résidence. Ceci a aussi été fait pour les variables introduites à l'aide de splines, notamment le Fdep. Une procédure descendante pas à pas a été utilisée pour sélectionner les variables du modèle multivarié (seuil de significativité, $p=0,1$). L'AIC (*Akaike Information Criterion*) a été utilisé pour identifier les pentes aléatoires permettant d'améliorer le modèle multivarié.

Les résultats ont été exprimés par des rapports de prévalence (RP) avec intervalles de confiance à 95% (IC95%). Pour les variables continues intégrées sous forme de spline, les RP sont présentés dans les tableaux en prenant un point de référence au sein de chaque catégorie.

Cette analyse a été réalisée avec le logiciel R, version 3.3.1¹⁷.

Résultats

Analyse descriptive

L'étude a porté sur 1 051 656 filles nées entre 1997 et 1999 : 35% des filles avaient initié la vaccination HPV avant 17 ans et, parmi elles, 58% avaient reçu 3 doses avant 17 ans. En majorité, les filles ont reçu la première dose à 14 ans (49%), puis à 15 ans (26%) et 16 ans (15%), tandis que 9% de filles ont reçu la première dose à 11 ou 12 ans. Les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs de la première dose de vaccin HPV (86%), tandis que les gynécologues et les pédiatres étaient à l'origine de respectivement 8% et 4% des prescriptions. Au total, 89% des filles appartenaient au régime général (RG), 4% avaient déclaré une ALD et 12% étaient bénéficiaires de la CMU-C.

Variables associées à l'initiation de la vaccination HPV

Dans l'analyse univariée, toutes les variables étudiées, sauf la déclaration d'une ALD, étaient significativement associées à l'initiation de la vaccination (tableau 1). L'effet des quatre variables suivantes variait de façon significative selon le département : remboursement d'un vaccin DTP, nombre de consultations chez le gynécologue, statut CMU-C et Fdep.

Dans l'analyse multivariée, toutes les variables incluses dans le modèle étaient significativement associées à la vaccination HPV sauf l'APL aux médecins généralistes (tableau 1).

Après ajustement sur les autres facteurs, une prévalence plus faible de la vaccination HPV était observée chez les filles nées en 1998 et 1999 par rapport à 1997 ainsi que chez les bénéficiaires de la CMU-C par rapport aux non bénéficiaires. La prévalence de la vaccination était plus élevée chez les filles ayant reçu un rappel de vaccination DTP. En outre, elle augmentait avec le nombre de consultations médicales de MG et de gynécologues au cours de la période d'étude.

Des différences étaient observées selon les caractéristiques de la commune de résidence, avec une prévalence de la vaccination plus faible chez les filles résidant dans les communes les plus défavorisées, dans l'agglomération de Paris, dans les communes avec une faible accessibilité aux gynécologues et lorsque le taux d'immigrés augmentait.

Globalement la prévalence de la vaccination HPV diminuait lorsque le niveau de désavantage social augmentait mais cette association était variable selon le département (figure 1) : baisse quasi-linéaire (ex. : Essonne), pas de différence notable (ex. : Haute-Savoie) ou remontée de la prévalence de la vaccination dans les communes les plus défavorisées (ex. : Hautes-Alpes). Les courbes départementales sont disponibles *via* l'URL suivante : <https://dataviz.santepubliquefrance.fr/hpv>. De la même manière que le Fdep, l'effet de la variable CMU-C sur la prévalence de la vaccination HPV était variable selon le département (figure 2). Les RP des filles bénéficiant de la CMU-C par rapport aux filles n'en bénéficiant pas étaient plus faibles dans le Sud-Est de la France.

Facteurs associés à la complétude de la vaccination HPV

Parmi les 367 992 filles ayant reçu une première dose de vaccin, les variables associées à la complétude de la vaccination étaient les mêmes que celles associées à l'initiation, sauf l'APL aux gynécologues. Par ailleurs la complétude de la vaccination variait selon le prescripteur de la première dose. Parmi les filles ayant initié la vaccination, la proportion de filles ayant ensuite reçu trois doses de vaccin était de 58,5% pour les médecins généralistes, 47,3% pour les gynécologues et 66,2% pour les pédiatres. Après ajustement sur toutes les autres variables, comparativement aux médecins généralistes, les RP ajustés étaient de 0,80 (IC95%: [0,79-0,81]) pour les gynécologues et de 1,27 [1,24-1,29] pour les pédiatres.

Discussion

Cette étude montre qu'au-delà des déterminants individuels il existe des inégalités de recours à la vaccination HPV liées aux disparités socioéconomiques présentes dans un territoire donné. Il s'agit de la première étude en France ayant mis en évidence une baisse de la CV en lien avec le niveau de désavantage social estimé au niveau de la commune de résidence. Pour les autres facteurs contextuels, les résultats sont cohérents avec d'autres études conduites dans quelques régions françaises qui avaient identifié une association ou une corrélation avec les caractéristiques de la zone de résidence : taux de chômage, proportion d'immigrants, proportion d'étrangers, proportion de personnes couvertes par la CMU-C, zone rurale, taux de familles monoparentales¹⁸⁻²⁰.

L'effet visible au niveau de la commune reflète probablement une multiplicité de facteurs pouvant influencer la vaccination. L'indice de désavantage social caractérise l'environnement dans lequel vivent les filles et ne

Résultats de la régression de Poisson sur l'association entre l'initiation de la vaccination anti-HPV et les facteurs recueillis au niveau individuel et au niveau de la commune de résidence chez les filles nées entre 1997 et 1999 (N=1 051 656), France métropolitaine

Tableau 1a

Facteurs individuels

	N (%)	Prévalence de la vaccination (%)	Point de référence*	Analyse univariée		Analyse multivariée	
				Rapport de prévalence [IC95%]	p-value	Rapport de prévalence [IC95%]	p-value
Année de naissance					<10 ⁻³		<10 ⁻³
1997	349 655 (33,2%)	37,80		Ref.		Ref.	
1998	350 386 (33,3%)	35,20		0,929 [0,922-0,937]		0,943 [0,936-0,951]	
1999	351 615 (33,4%)	31,98		0,843 [0,836-0,85]		0,883 [0,876-0,891]	
Régime d'affiliation^a					<10 ⁻³		<10 ⁻³
RG	940 706 (89,4%)	35,06		Ref.		Ref.	
SLM	66 146 (6,3%)	32,77		0,936 [0,923-0,949]		0,983 [0,97-0,997]	
MSA	42 615 (4,1%)	36,95		0,996 [0,98-1,013]		1,029 [1,012-1,046]	
CNMSS	1 496 (0,1%)	35,09		0,985 [0,904-1,073]		0,946 [0,868-1,03]	
CRPCEN	606 (0,1%)	42,24		1,189 [1,052-1,345]		1,051 [0,93-1,188]	
CAVIMAC	87 (<0,1%)	13,79		0,418 [0,237-0,736]		0,588 [0,334-1,035]	
Déclaration d'une affection de longue durée					0,67		
Non	1 008 184 (95,9%)	34,99		Ref.			
Oui	43 472 (4,1%)	35,01		0,996 [0,98-1,013]			
Statut CMU-C^b					-		-
Non bénéficiaire	875 784 (83,3%)	37,85		Ref.		Ref.	
Bénéficiaire	121 700 (11,6%)	30,02		0,832 [0,823-0,841]		0,809 [0,793-0,825]	
Information non disponible	54 172 (5,2%)	-		-		-	
Remboursement du vaccin Diphtérie-Tétanos-Polio (rappel à l'adolescence)					<10 ⁻³		<10 ⁻³
Non	200 950 (19,1%)	16,03		Ref.		Ref.	
Oui	850 706 (80,9%)	39,47		2,316 [2,289-2,343]		1,609 [1,579-1,64]	
Nombre total de consultations chez le gynécologue entre 2011 et 2016					<10 ⁻³		<10 ⁻³
0	776 760 (73,9%)	30,79		Ref.		Ref.	
1	127 181 (12,1%)	42,63		1,383 [1,37-1,396]		1,183 [1,164-1,203]	
≥2	147 715 (14%)	50,51		1,639 [1,625-1,653]		1,315 [1,288-1,342]	
Nombre annuel moyen de consultations chez le médecin généraliste					<10 ⁻³		<10 ⁻³
0	53 917 (5,1%)	7,14	0	0,40 [0,39-0,41]		0,86 [0,84-0,88]	
(0-2)	376 965 (35,8%)	23,89	1	Ref.		Ref.	
[2-4)	373 935 (35,6%)	41,53	3	1,90 [1,88-1,92]		1,72 [1,70-1,73]	
[4-6)	154 115 (14,7%)	47,51	5	2,03 [2,02-2,05]		1,80 [1,79-1,82]	
≥6	92 724 (8,8%)	49,15	7	2,13 [2,10-2,15]		1,85 [1,83-1,87]	

^a RG : Régime général ; SLM : Sections locales mutualistes ; MSA : mutualité sociale agricole ; CNMSS : Caisse nationale militaire de sécurité sociale ; CRPCEN : Caisse de retraite et de prévoyance des clercs et des employés de notaire ; CAVIMAC : Caisse d'assurance vieillesse invalidité et maladies des cultes.

^b Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) : p-value non calculée en raison d'un effectif nul pour une catégorie (les filles n'ayant pas d'informations disponibles sur le statut CMU-C sont toutes non vaccinées).

tient pas compte des déterminants individuels liés au recours à la vaccination. Néanmoins, l'utilisation d'un modèle multiniveau a permis d'ajuster les analyses sur certaines caractéristiques individuelles disponibles dans le DCIR (année de naissance, recours aux soins et statut CMU-C). Ce type de modèle permet une analyse plus fine en distinguant la variabilité individuelle et la variabilité liée à la commune ou au

département²¹. Au niveau individuel, il est intéressant de noter une association positive de la vaccination avec le fait d'avoir reçu un rappel DTP à l'adolescence et avec le nombre de consultations de médecins généralistes et de gynécologues. Ces facteurs ont été décrits dans la littérature et peuvent refléter l'influence du suivi médical et/ou une meilleure adhésion à la vaccination^{4,7}. En France, l'information sur

Résultats de la régression de Poisson sur l'association entre l'initiation de la vaccination anti-HPV et les facteurs recueillis au niveau individuel et au niveau de la commune de résidence chez les filles nées entre 1997 et 1999 (N=1 051 656), France métropolitaine

Tableau 1b

Facteurs liés à la commune de résidence

	N (%)	Prévalence de la vaccination (%)	Point de référence*	Analyse univariée		Analyse multivariée	
				Rapport de prévalence [IC95%]	p-value	Rapport de prévalence [IC95%]	p-value
Taille de l'unité urbaine à laquelle appartient la commune					<10 ⁻³		<10 ⁻³
Rural (moins de 2 000 habitants)	245 887 (23,4%)	39,29		Ref.		Ref.	
Unités urbaines de 2 000 à 9 999 habitants	134 181 (12,8%)	38,12		0,992 [0,979-1,005]		1 [0,988-1,012]	
Unités urbaines de 10 000 à 99 999 habitants	190 187 (18,1%)	35,59		0,961 [0,948-0,975]		1,009 [0,995-1,022]	
Unités urbaines de 100 000 à 1 999 999 habitants	300 436 (28,6%)	34,98		0,993 [0,978-1,009]		1,001 [0,985-1,017]	
Agglomération de Paris	180 965 (17,2%)	26,21		0,8 [0,77-0,832]		0,931 [0,9-0,963]	
Taux d'immigrés au sein de la commune**				Ref.	<10 ⁻³	Ref.	<10 ⁻³
				0,978 [0,977-0,979]		0,99 [0,989-0,991]	
Indice de désavantage social (Fdep)					<10 ⁻³		<10 ⁻³
Q1 - le moins défavorisé	207 509 (19,7%)	34,85	-1	Ref.		Ref.	
Q2	205 976 (19,6%)	35,83	-0,5	0,96 [0,95-0,97]		0,98 [0,97-0,99]	
Q3	205 817 (19,6%)	34,96	0	0,91 [0,90-0,92]		0,96 [0,94-0,97]	
Q4	210 957 (20,1%)	35,05	0,5	0,87 [0,86-0,88]		0,94 [0,92-0,95]	
Q5 - le plus défavorisé	221 397 (21,1%)	34,32	1	0,83 [0,82-0,84]		0,93 [0,91-0,95]	
APL aux gynécologues (ETP / 100 000 hab.)					<10 ⁻³		<10 ⁻³
[0-2)	140 954 (13,4%)	36,7	1	Ref.		Ref.	
[2-4)	202 773 (19,3%)	38,56	3	1,09 [1,08-1,11]		1,05 [1,04-1,06]	
[4-8)	375 045 (35,7%)	35,88	6	1,10 [1,09-1,12]		1,06 [1,05-1,08]	
[8-21.4]	332 884 (31,7%)	31,1	10	1,07 [1,05-1,09]		1,06 [1,04-1,08]	
APL aux MG (ETP / 100 000 hab.)					<10 ⁻³		
[0-40)	134 028 (12,7%)	37,4	20	Ref.			
[40-80)	563 263 (53,6%)	34,18	60	1,04 [1,02-1,05]			
[80-388]	354 365 (33,7%)	35,36	100	1,00 [0,98-1,02]			

* Pour les variables continues, les rapports de prévalence sont présentés dans ce tableau avec des points de référence.

** Lorsque le taux d'immigrés au sein de la commune de résidence de la jeune fille augmente de 1%, la probabilité que la jeune fille soit vaccinée diminue de 1%.

HPV : papillomavirus humain ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; APL : Accessibilité potentielle localisée ; ETP : équivalent temps-plein ; MG : médecin généraliste.

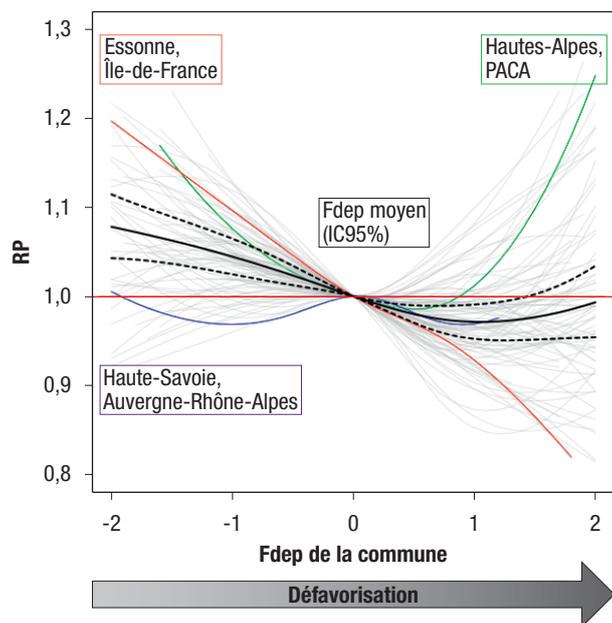
la vaccination est classiquement donnée par le médecin lors d'une consultation de suivi médical, et il est attendu de retrouver une meilleure acceptabilité et une meilleure prévalence de la vaccination HPV parmi les jeunes filles ayant plus fréquemment recours aux soins primaires et déjà sensibilisées à la prévention vaccinale. La sensibilisation et l'accès universel à l'information pour toutes les adolescentes est un axe qui pourrait être exploré pour réduire les inégalités observées dans la vaccination HPV.

Par ailleurs, l'analyse au niveau départemental a mis en évidence la nature variable de l'association

entre la vaccination HPV et le niveau de désavantage social, avec une baisse plus ou moins marquée selon les départements. Il serait intéressant d'explorer les courbes départementales plus finement en lien avec les politiques ou actions de vaccination mises en place localement. Dans certains départements, une remontée de la prévalence de la vaccination a été observée parmi les filles vivant dans les communes les plus défavorisées. Un résultat similaire a été observé dans certaines études (États-Unis et certaines provinces au Canada)^{12,22}. La signification de ce résultat n'est pas claire et devrait être

Figure 1

Rapports de prévalence (RP) associés à l'indice de désavantage social (Fdep) de la commune de résidence pour l'initiation de la vaccination chez les filles nées entre 1997 et 1999, France métropolitaine

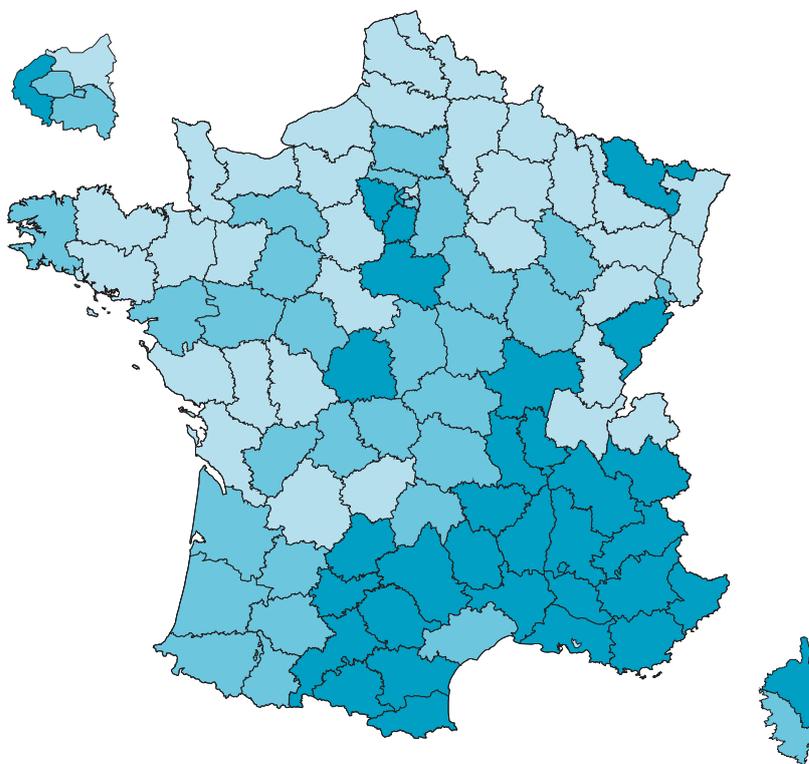


explorée en fonction des caractéristiques locales d'adhésion et d'accès à la vaccination parmi les populations les plus défavorisées²³. En outre, ce résultat doit être interprété avec précaution compte tenu des faibles effectifs dans les communes ayant des indices de défavorisation extrêmes.

Des différences entre départements ont également été observées pour le statut CMU-C avec des inégalités qui semblent plus marquées dans les départements du Sud-Est de la France. Il est peu probable que ces différences reflètent un frein financier puisque les bénéficiaires de la CMU-C sont intégralement pris en charge sans avance de frais pour les consultations médicales et les achats de médicaments. Néanmoins, le statut CMU-C pourrait refléter l'influence d'autres déterminants socio-comportementaux ayant pour conséquence un défaut de vaccination. L'association de la vaccination HPV avec le taux d'immigrés au niveau de la commune pourrait refléter l'influence de freins socio-culturels vis-à-vis de la vaccination HPV. Des différences de CV selon l'origine géographique et ethnique ont été observées dans plusieurs pays⁷. La perception du risque de l'infection à HPV et de l'intérêt du vaccin peut être variable selon les valeurs morales ou religieuses qui prévalent dans certaines communautés^{8,24}.

Figure 2

Rapports de prévalence (RP) de l'initiation de vaccination HPV selon la Couverture maladie universelle complémentaire (bénéficiaires CMU-C vs non bénéficiaires CMU-C) par département de résidence chez les filles nées entre 1997 et 1999, France métropolitaine



RP bénéficiaires de la CMU-C vs non bénéficiaires

0,91 0,83 0,79 0,68

Notre étude montre qu'il existe des inégalités sociales et territoriales d'accès à la vaccination HPV mais elle ne permet pas d'appréhender finement les mécanismes à l'origine de ces inégalités. L'étude des inégalités sociales de santé est complexe en raison de l'intrication de facteurs individuels et contextuels. Il est difficile de dissocier l'effet propre et cumulatif de ces facteurs. En outre, le niveau communal ne représente pas le meilleur proxy pour caractériser le niveau socioéconomique, notamment dans les grandes agglomérations au sein desquelles de fortes disparités en matière de défavorisation sociale et d'accès aux soins peuvent apparaître. Une analyse à un niveau géographique plus petit serait plus informative, mais la commune était le niveau le plus fin disponible dans les bases du DCIR.

La principale limite de cette étude est liée à l'absence de prise en compte de l'ensemble des déterminants de la vaccination, en particulier la perception de la vaccination parmi la population et les professionnels de santé. L'adhésion à la vaccination est en effet très variable en fonction de la région, avec des proportions plus élevées de personnes défavorables à la vaccination dans les régions du Sud de la France²³. L'hésitation vaccinale peut expliquer une partie des disparités observées.

Les inégalités socioéconomiques liées à la vaccination peuvent être particulièrement marquées lorsque la vaccination est opportuniste comme en France. Les études réalisées dans les pays avec des programmes organisés de vaccination, notamment en milieu scolaire (Australie, Royaume-Uni, Suède...), ont montré que ces programmes permettaient non seulement d'obtenir une CV plus élevée, mais également de réduire les inégalités sociales^{10,25-28}. Les résultats de notre étude incitent à diversifier les accès à la vaccination, voire à une réflexion sur un programme organisé de vaccination en France. En outre, il sera intéressant de reconduire l'analyse en incluant les filles vaccinées plus récemment afin d'évaluer si ces inégalités sociales et territoriales persistent ou se réduisent au cours du temps. Cette analyse pourrait contribuer à évaluer l'impact des changements dans la stratégie de vaccination (par exemple, l'introduction de la vaccination dès 11 ans à partir de 2012) ou des actions locales de promotion de la vaccination.

L'utilisation des bases de données de l'Assurance maladie permet d'avoir des données précises et quasi-exhaustives sur les remboursements de vaccins, mais ces données présentent quelques limites. En premier lieu, il s'agit de données de remboursement de vaccins et non de doses administrées. On peut néanmoins faire l'hypothèse que le remboursement de doses de vaccin est un bon proxy pour le statut vaccinal, en particulier pour un vaccin cher. Cette source de données est également utilisée en routine pour le suivi de la CV HPV en France. Il est néanmoins souligné que l'indicateur défini dans notre étude (initiation de la vaccination avant 17 ans) est différent de celui utilisé pour le suivi de la CV (initiation de la vaccination avant 15 ans). L'indicateur de suivi de la CV prend en compte les vaccinations respectant

les recommandations du calendrier vaccinal, c'est-à-dire la première dose entre 11 et 14 ans, et ne prend pas en compte l'initiation tardive. Dans notre étude, nous avons choisi de prendre en compte les vaccinations tardives qui sont tout aussi intéressantes dans une étude globale sur les déterminants de la vaccination. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier spécifiquement les déterminants des vaccinations tardives qui peuvent être la conséquence de l'hésitation vaccinale. On peut néanmoins souligner que la grande majorité des filles vaccinées reçoit la première dose avant 16 ans (voir article de L. Fonteneau et coll. dans ce numéro du BEH).

En outre, les vaccinations effectuées dans une structure publique, par exemple les centres de vaccination, n'apparaissent pas dans les données du DCIR, ce qui peut entraîner une sous-estimation de la CV dans certains territoires. Il n'y a pas de données publiées, mais les vaccins HPV délivrés dans des structures publiques représentent probablement une part minime par rapport aux vaccins délivrés dans le circuit classique de l'Assurance maladie. Ce point serait intéressant à explorer pour interpréter les résultats et notamment pour l'agglomération de Paris dans laquelle l'offre de vaccination est peut-être plus diversifiée.

Par ailleurs des erreurs ont été constatées tardivement dans l'affectation des départements de résidence selon les codes commune enregistrés dans le DCIR. Les vérifications montrent que ces erreurs concernent un nombre limité de filles (0,2% par rapport au nombre total de filles incluses). Il est très peu probable que cela ait un impact sur les résultats du modèle multivarié mais il conviendra de vérifier plus attentivement si cela a pu affecter, pour certains départements, les courbes présentant la relation entre la prévalence de la vaccination et le Fdep. Enfin, nous avons dû exclure de l'analyse certains régimes d'assurance maladie en raison d'une mauvaise complétude des données de consommations de soins. L'impact sur les résultats a été considéré comme limité dans la mesure où cela représentait une faible proportion de filles (moins de 5%). Enfin, notre étude n'a pas pris en compte les départements d'outre-mer (DOM) car le Fdep n'est pas adapté au contexte des DOM²⁹. Il sera intéressant de conduire des études dans ces territoires dans lesquels il peut exister des problématiques spécifiques en lien avec la vaccination HPV.

Malgré les limites inhérentes à l'utilisation de base de données médico-administratives, la précision des données recueillies et la puissance statistique des analyses représentent des points forts de l'étude. Il a été possible de générer des données départementales utiles pour les acteurs territoriaux. L'historique des données, qui est de 20 ans dans le cadre de l'accès SNDS, permet par ailleurs de documenter précisément le statut vaccinal et le recours individuel aux soins des filles.

Conclusion

Cette étude a mis en évidence des inégalités sociales et territoriales associées à la vaccination HPV. Globalement, une baisse de la prévalence de

la vaccination est observée avec le niveau de défavorisation de la commune de résidence. Cependant, dans certains départements, la prévalence remonte dans les communes les plus défavorisées. Cette hétérogénéité territoriale dans la relation entre défavorisation et vaccination devrait être explorée en fonction des contextes locaux. Les facteurs à l'origine des inégalités pouvant s'enchaîner et s'accumuler au cours de la vie, certaines filles peuvent cumuler le risque d'échapper aux deux moyens de prévention du cancer du col de l'utérus, voire à une prise en charge plus tardive de la maladie. Ce constat incite à optimiser les efforts visant à augmenter la couverture vaccinale globalement et à mettre en œuvre des politiques de santé publique permettant de réduire les inégalités de santé. ■

Remerciements

Conseils pour l'étude : Marjorie Boussac, Maud Gorza, Françoise Hamers, Daniel Eilstein (Santé publique France). Relecture du manuscrit : Didier Che (Santé publique France).

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] World Health Organization SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. Geneva: WHO; 2014. 64 p. https://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en/

[2] Rey D, Fressard L, Cortaredona S, Bocquier A, Gautier A, Peretti-Watel P, *et al.* Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro Surveill.* 2018;23(17).

[3] Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger p. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine.* 2016;34(6):762-8.

[4] Newman PA, Logie CH, Lacombe-Duncan A, Baiden P, Tepjan S, Rubincam C, *et al.* Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2018;8(4):e019206.

[5] Gautier A, Verger P, Jestin C, et le groupe Baromètre santé 2016. Sources d'information, opinions et pratiques des parents en matière de vaccination en France en 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(Hors-série Vaccination):28-35. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13511

[6] Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: A systematic review. *Vaccine.* 2012;30(24):3546-56.

[7] Fernandez de Casadevante V, Gil Cuesta J, Cantarero-Arévalo L. Determinants in the Uptake of the human papillomavirus vaccine: A systematic review based on European studies. *Front Oncol.* 2015;5:141.

[8] Fisher H, Trotter CL, Audrey S, MacDonald-Wallis K, Hickman M. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2013;42(3):896-908.

[9] Tiley K, White J, Andrews N, Tessier E, Ramsay M, Edelstein M. What school-level and area-level factors influenced HPV and MenACWY vaccine coverage in England in 2016/2017? An ecological study. *BMJ Open.* 2019;9(7):e029087.

[10] Fisher H, Audrey S, Mytton JA, Hickman M, Trotter C. Examining inequalities in the uptake of the school-based HPV vaccination programme in England: A retrospective cohort study. *J Public Health (Oxf).* 2014;36(1):36-45.

[11] Riesen M, Konstantinou G, Lang P, Low N, Hatz C, Maeusezahl M, *et al.* Exploring variation in human papillomavirus vaccination uptake in Switzerland: A multilevel spatial analysis of a national vaccination coverage survey. *BMJ Open.* 2018;8(5):e021006.

[12] Drolet M, Deeks SL, Kliewer E, Musto G, Lambert P, Brisson M. Can high overall human papillomavirus vaccination coverage hide sociodemographic inequalities? An ecological analysis in Canada. *Vaccine.* 2016;34(16):1874-80.

[13] 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://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13239

[14] Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, Rochereau T, *et al.* Inégalités socioéconomiques d'accès à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(16-17):288-97. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12965

[15] Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *Bull Epidémiol Hebd.* 2011;(8-9):87-90. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV9263

[16] Barlet M, Colededy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. *Études & Résultats (Drees, Irdes).* 2012;(795):1-8. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/l-accessibilite-potentielle-localisee-apl-une-nouvelle-mesure-de-l>

[17] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing 2017. <https://www.R-project.org/>.

[18] Hequet D, Rouzier R. Determinants of geographic inequalities in HPV vaccination in the most populated region of France. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172906.

[19] Lions C, Pulcini C, Verger p. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Med Mal Infect.* 2013;43(5):195-201.

[20] Ganry O, Bernin-Mereau AS, Gignon M, Merlin-Brochard J, Schmit JL. Human papillomavirus vaccines in Picardy, France: Coverage and correlation with socioeconomic factors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2013;61(5):447-54.

[21] Chaix B, Chauvin p. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2002;50(5):489-99.

[22] Henry KA, Stroup AM, Warner EL, Kepka D. Geographic factors and Human Papillomavirus (HPV) vaccination initiation among adolescent girls in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2):309-17.

[23] Gautier A, Chemlla K, Jestin C, et le groupe Baromètre santé 2016. Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(Hors-série Vaccination):21-7. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13510

[24] Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: A qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC Public Health.* 2014;14:700.

[25] Wang J, Ploner A, Sparén P, Lepp T, Roth A, Arnheim-Dahlström L, *et al.* Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: A nationwide cohort study. *Prev Med.* 2019;120:26-33.

[26] Musto R, Siever JE, Johnston JC, Seidel J, Rose MS, McNeil DA. Social equity in Human Papillomavirus vaccination: a natural experiment in Calgary Canada. *BMC Public Health.* 2013;13:640.

[27] Lefevère E, Theeten H, Hens N, De Smet F, Top G, Van Damme p. From non school-based, co-payment to school-based, free Human Papillomavirus vaccination in Flanders (Belgium): a retrospective cohort study describing vaccination coverage, age-specific coverage and socio-economic inequalities. *Vaccine.* 2015;33(39):5188-95.

[28] Barbaro B, Brotherton JM. Assessing HPV vaccine coverage in Australia by geography and socioeconomic status: Are we protecting those most at risk? *Aust N Z J Public Health.* 2014;38(5):419-23.

[29] Luce D, Michel S, Deloumeaux J, Joachim C. Inégalités sociales et cancer aux Antilles françaises. *Actualité et dossier en santé publique.* 2015;(91):36-7.

Citer cet article

Blondel C, Barret AS, Pelat C, Lucas E, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Influence des facteurs socioéconomiques sur la vaccination contre les infections à HPV chez les adolescentes en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(22-23):441-50. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_5.html

ARTICLE // Article

INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : INFLUENCE DES PERCEPTIONS DE LA MALADIE ET DU VACCIN SUR LE STATUT VACCINAL

// HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS: INFLUENCE OF PERCEPTIONS OF DISEASE AND VACCINE ON IMMUNIZATION STATUS

Florian Verrier, Arnaud Gautier, Sylvie Quelet, Isabelle Bonmarin (isabelle.bonmarin@santepubliquefrance.fr), et le groupe Baromètre de Santé publique France 2016*

Santé publique France, Saint-Maurice, France

* Le groupe Baromètre de Santé publique France 2016 : Arnaud Gautier, Jean-Baptiste Richard, Delphine Rahib, Nathalie Lydié, Frédérique Limousi, Cécile Brouard, Christine Larsen

Soumis le : 23.04.2019 // Date of submission: 04.23.2019

Résumé // Abstract

L'infection à papillomavirus humain (HPV), sexuellement transmissible, est le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus. La vaccination contre l'infection HPV est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, mais la couverture vaccinale reste faible en France.

Entre janvier et août 2016, 960 jeunes femmes de 15 à 25 ans et 1 491 parents de filles de 11 à 19 ans ont été interrogés par téléphone sur leur perception de la maladie (gravité, fréquence) et son vaccin (efficacité, effets secondaires graves) permettant d'explorer l'association de ces perceptions avec le statut vaccinal déclaré.

En 2016, 92,8% des parents et 95,0% des jeunes femmes ayant entendu parler du vaccin anti-HPV considéraient l'infection HPV comme grave, 62,3% et 68,9% respectivement comme fréquente. Le vaccin était jugé efficace par 69,4% des parents et 76,2% des jeunes femmes. Près de la moitié (54,0% dans les deux populations) pensait qu'il pouvait provoquer des effets secondaires graves.

La perception de l'efficacité du vaccin (jeunes femmes : OR=8,0 [4,9-13,0], parents : OR=3,7 [2,2-6,3]) et à l'inverse, la perception d'effets secondaires graves (jeunes femmes : OR=0,5 [0,4-0,7], parents : OR=0,3 [0,2-0,4]) étaient fortement liées à la vaccination anti-HPV.

Les perceptions vis-à-vis de la vaccination anti-HPV influençaient plus fortement les pratiques que les perceptions vis-à-vis de la maladie. Cette étude confirme les principaux freins à cette vaccination, nécessitant une plus grande information de la population.

Human papillomavirus (HPV) infection, which is sexually transmitted, is the leading risk factor for cervical cancer. Vaccination against HPV infection is therefore recommended for girls aged 11 to 14, but vaccination coverage remains low in France.

Between January and August 2016, 960 young women aged 15 to 25 and 1,491 parents of girls aged 11 to 19 were interviewed by phone about their perceptions of the disease (severity and frequency) and its vaccine (efficacy and serious side effects) to explore the association of these perceptions with reported vaccination status.

In 2016, 92.8% of parents and 95.0% of young women who had heard about the HPV vaccine considered HPV infection to be severe, 62.3% and 68.9% respectively frequent. The vaccine was regarded as effective by 69.4% of parents and 76.2% of young women. Almost half (54.0% in both populations) thought it could cause serious side effects.

Perceived vaccine effectiveness (young women: OR=8.0 [4.9-13.0], parents: OR=3.7 [2.2-6.3]) and conversely, perceived serious side effects (young women: OR=0.5 [0.4-0.7], parents: OR=0.3 [0.2-0.4]) were strongly associated with HPV vaccination.

Perceptions of HPV vaccination had a greater influence on practices than perceptions of the disease. This study confirms the main obstacles to this vaccination, requiring more information to the population.

Mots-clés : Papillomavirus humain, Vaccination, Perception, France

// **Keywords:** Human papillomavirus, Vaccination, Perception, France

Introduction

L'infection à papillomavirus humain (HPV), sexuellement transmissible, est le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus¹ qui représente la moitié des cancers dus à ce virus. Les autres localisations sont pharynx, larynx, cavité orale, anus, vulve, vagin et pénis, et un tiers de ces cancers liés au HPV touche les hommes².

Trois quarts des personnes sexuellement actives sont infectées durant leur vie³, mais la majeure partie des infections sont éliminées spontanément. La persistance de l'infection chez l'hôte aboutit à la survenue de lésions précancéreuses puis cancéreuses provoquant un nombre estimé de 6 300 cancers par an en France, soit près de 2% des cancers incidents².

En France, la vaccination contre l'infection HPV, en prévention du cancer du col, a été recommandée et mise au calendrier vaccinal dès 2007⁴. Jusqu'en 2012, cette vaccination ciblait les filles âgées de 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à 23 ans chez les jeunes femmes n'ayant pas débuté leur vie sexuelle ou dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Par la suite, la population cible s'est élargie aux adolescentes de 11 à 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus quelle que soit l'activité sexuelle. La vaccination, soumise à autorisation parentale pour les adolescentes mineures, comporte 2 doses jusqu'à 14 ans et 3 doses au-delà quand elle se fait en rattrapage.

En France, la couverture vaccinale de la population cible est une des plus faibles d'Europe. Seulement 29,4% des jeunes filles de 15 ans nées en 2003 ont reçu une première dose du vaccin HPV (voir article L. Fonteneau et coll. dans ce numéro du BEH). Le plan cancer 2014-2019 fixait un objectif de 60%⁵, afin de minimiser les 2 800 cas de cancers cervicaux et les plus de 1 000 décès annuels en lien avec HPV⁶.

Plusieurs études ont étudié le lien entre déterminants sociaux et vaccination anti-HPV en France, les femmes non vaccinées appartenant plutôt aux catégories sociales les plus modestes^{7,8}. Les liens entre perception de la vaccination et statut vaccinal n'ont été étudiés qu'au niveau local en France⁹.

L'objectif général de cette étude était d'explorer au niveau national les liens entre les perceptions de la maladie ou celles du vaccin, et le statut vaccinal déclaré.

Matériel et méthodes

Le Baromètre de Santé publique France 2016 a été mené auprès d'un échantillon de 15 216 personnes, représentatif de la population âgée de 15 à 75 ans résidant en France métropolitaine et parlant français. Il repose sur un sondage aléatoire à deux degrés : les numéros de téléphone, fixes comme mobiles, ont été générés totalement aléatoirement. Le taux de participation était de 52% pour l'échantillon des téléphones fixes et de 48% pour celui des mobiles.

Une partie du questionnaire était consacré aux perceptions et pratiques vaccinales : 960 « jeunes femmes » de 15 à 25 ans et 1 491 « parents » de filles de 11 à 19 ans ont été interrogés sur leur connaissance de la vaccination anti-HPV. S'ils avaient déjà entendu parler de cette vaccination (867 jeunes femmes et 1 286 parents), les participants étaient questionnés sur leur perception des infections HPV (gravité et fréquence de la maladie) et de la vaccination anti-HPV (efficacité et effets secondaires graves). Le statut vaccinal des jeunes femmes ou celui des filles des parents interrogés était également recueilli.

Pour les personnes ayant déjà entendu parler de la vaccination anti-HPV et non vaccinées, les circonstances de non-vaccination étaient renseignées (refus de la patiente ou des parents, vaccination proposée par le médecin mais non faite par négligence, vaccination non proposée par le médecin). Si plusieurs filles de 11 à 19 ans d'une même fratrie n'étaient pas vaccinées, le parent indiquait la circonstance de non-vaccination pour la fille la plus jeune uniquement.

Les données de l'enquête ont été pondérées pour tenir compte de la probabilité d'inclusion, puis redressées¹⁰.

Une analyse descriptive des différentes variables au sein de chaque population a d'abord été réalisée. Les proportions ont été comparées grâce au test de Chi2 de Pearson. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour les analyses multivariées, avec en variable d'intérêt le statut vaccinal. Les variables d'ajustement prises en compte étaient le sexe, l'âge en classes des jeunes femmes et des parents, le diplôme le plus élevé obtenu, le revenu par unité de consommation (UC), la situation professionnelle et la taille d'agglomération. Le logiciel Stata 14.2[®] a été utilisé pour les analyses.

Résultats

Connaissance de la vaccination

En 2016, 14,1% (n=93) des jeunes femmes et 16,4% (n=205) des parents interrogés n'avaient jamais entendu parler de la vaccination anti-HPV.

Chez les jeunes femmes, cette proportion était plus élevée chez les moins diplômées (25,1% de celles sans Baccalauréat (Bac) vs 4,7% de celles avec le Bac, $p < 0,001$) et chez les plus faibles revenus (18,0% du 1^{er} tercile vs 3,9% du 3^e tercile, $p < 0,01$), quel que soit l'âge.

Chez les parents, cette proportion était plus élevée chez les pères (28,6% vs 6,9% chez les mères, $p < 0,001$), chez les moins diplômés (22,3% de ceux sans Bac vs 10,0% de ceux avec, $p < 0,001$) et chez les plus faibles revenus (22,5% du 1^{er} tercile vs 11,0% du 3^e tercile, $p < 0,001$).

Perceptions des infections à papillomavirus et son vaccin

En 2016, parmi ceux ayant entendu parler de la vaccination, 95,0% (n=824) des jeunes femmes (figure 1) et 92,8% (n=1 205) des parents (figure 2) étaient d'accord (« *tout à fait* » ou « *plutôt* ») pour dire que les infections HPV étaient graves. Plus de deux tiers (68,9%, n=586) des jeunes femmes et 62,3% (n=802) des parents étaient d'accord pour dire que ces infections étaient fréquentes.

Parmi ceux ayant entendu parler de la vaccination, 76,2% (n=652) des jeunes femmes et 69,4% (n=926) des parents estimaient le vaccin (« *tout à fait/plutôt* ») efficace pour prévenir le cancer du col de l'utérus. Dans ce même groupe, environ 54% des jeunes femmes et des parents considéraient

(« *tout à fait* » ou « *plutôt* ») que le vaccin pouvait provoquer des effets secondaires graves.

Facteurs associés à une vaccination anti-HPV

Moins de la moitié des jeunes femmes ayant entendu parler de la vaccination anti-HPV (45,8%, n=413) déclarait s'être fait vacciner contre le papillomavirus, soit 39,3% de l'ensemble des jeunes femmes, si l'on fait l'hypothèse que celles n'ayant pas connaissance de la vaccination n'ont pas été vaccinées.

Chez les parents ayant entendu parler de la vaccination, 23,5% (n=295) déclaraient que toutes les filles du foyer étaient vaccinées, 71,9% (n=941) qu'aucune ne l'était et 1,3% (n=20) que certaines l'étaient.

Déclarer que le vaccin est efficace était très fortement lié au fait de s'être fait vacciner pour les jeunes femmes (odds ratio ajusté, ORa=8,0 [4,9-13,0]) ou d'avoir vacciné au moins une de leurs filles pour les parents (ORa=3,7 [2,2-6,3]) (tableau 1).

À l'inverse, considérer que le vaccin peut provoquer des effets secondaires graves était associé à une probabilité plus faible d'être vacciné chez les jeunes femmes (ORa=0,5 [0,4-0,7]) ou de vacciner au moins une de leurs filles chez les parents (ORa=0,3 [0,2-0,4]).

Considérer que les infections HPV sont fréquentes était lié à la vaccination chez les parents uniquement (ORa=2,0 [1,3-2,8]).

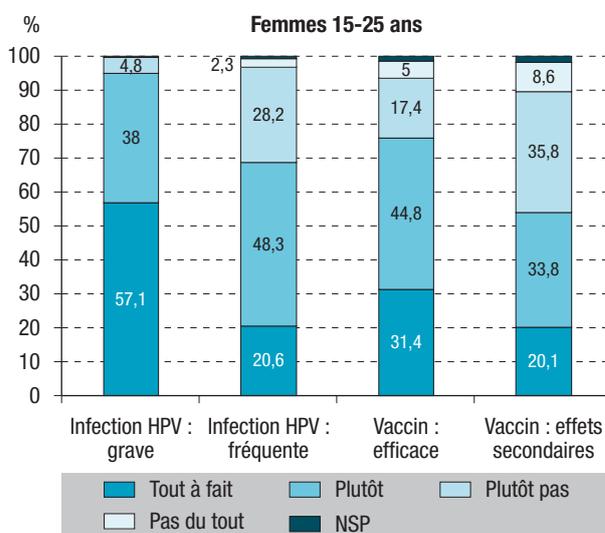
Percevoir les infections HPV comme graves n'influençait pas la vaccination dans les deux populations.

Par ailleurs, différents facteurs sociodémographiques influençaient la vaccination.

Chez les jeunes femmes, 53,4% des 20-25 ans déclaraient s'être fait vacciner contre 34,8% des 15-19 ans (ORa=2,0 [1,3-3,2]). La vaccination était

Figure 1

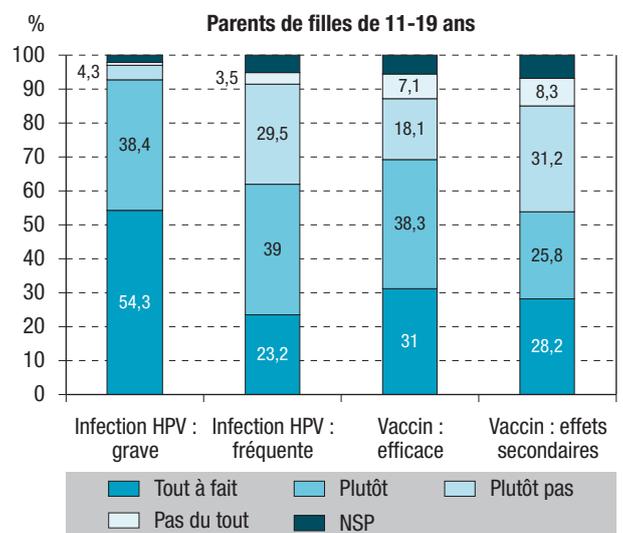
Perceptions des jeunes femmes de 15 à 25 ans ayant entendu parler de la vaccination anti-HPV (n=867), France métropolitaine, 2016



NSP : ne se prononce pas ; HPV : papillomavirus humain.

Figure 2

Perceptions des parents de filles de 11 à 19 ans ayant entendu parler de la vaccination anti-HPV (n=1 286), France métropolitaine, 2016



NSP : ne se prononce pas ; HPV : papillomavirus humain.

Tableau 1

Facteurs associés à la vaccination anti-HPV chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans et les parents de filles de 11 à 19 ans, ayant entendu parler de la vaccination anti-HPV, France métropolitaine, 2016

Variables explicatives	Femmes 15-25 ans déclarant avoir été vaccinées				Parents de filles de 11-19 ans déclarant qu'au moins une de leurs filles a été vaccinée			
	N	% pondéré	ORa	IC95%	N	% pondéré	ORa	IC95%
Sexe								
Homme (réf.)	0	0			108	23,6	1	
Femme	867	100			207	25,6	1,4*	[1,0-2,0]
Âge (ans)		***						
15-19 (réf.)	107	34,8	1					
20-25	306	53,4	2,0**	[1,3-3,2]				
26-35 ans (réf.)					8	20,7	1	
36-44 ans					105	21,0	1,1	[0,5-2,9]
45-75 ans					202	28,1	1,9	[0,7-4,8]
Diplôme		***						
<Bac (réf.)	81	35,7	1		101	25,6	1	
Bac	182	51,7	1,8*	[1,1-2,7]	54	21,9	0,7	[0,4-1,1]
>Bac	150	51,4	1,7	[0,9-2,9]	160	25,4	0,6*	[0,4-0,9]
Revenus (terciles)						*		
1 ^{er} tercile (faible) (réf.)	187	47,3	1		96	24,5	1	
2 ^e tercile	112	50,3	1,2	[0,8-1,8]	96	20,3	0,8	[0,5-1,2]
3 ^e tercile (élevé)	73	38,5	0,9	[0,6-1,4]	118	31,9	1,6*	[1,0-2,5]
NSP/Refus	41	41,8	1	[0,6-1,8]	5	28,6	1,3	[0,5-3,3]
Situation professionnelle								
Travail (réf.)	115	49,6	1		272	24,1	1	
Études	253	43,5	1,2	[0,7-1,8]	1	21,1	0,7	[0,1-4,7]
Chômage	36	51,0	1,8	[0,8-3,9]	14	22,7	0,9	[0,4-1,9]
Retraite	0	0			7	25,7	1,1	[0,3-3,7]
Autres inactifs	9	53,9	2,4	[0,6-9,9]	21	32,3	1,9	[0,9-3,9]
Taille d'agglomération								
Rural (réf.)	77	43,6	1		91	24,2	1	
<20 000	51	43,4	1	[0,6-1,8]	47	23,4	0,8	[0,5-1,4]
20 000 – 99 999	48	40,1	0,9	[0,5-1,7]	45	29,5	1,1	[0,6-1,8]
100 000 – 199 999	22	49,7	1,3	[0,6-3,0]	21	23,6	0,9	[0,5-1,8]
≥200 000	135	52,3	1,1	[0,7-1,9]	71	27,3	1,1	[0,7-1,8]
Agglomération parisienne	80	41,6	0,7	[0,4-1,3]	40	19,7	0,5*	[0,3-0,9]
Infection grave						*		
Non (réf.)	20	55,1	1		9	12,8	1	
Oui	393	45,3	0,5	[0,2-1,0]	306	25,8	1,6	[0,7-3,7]
Infection fréquente						***		
Non (réf.)	116	40,4	1		79	17,2	1	
Oui	297	48,3	1,2	[0,8-1,7]	236	29,5	2,0***	[1,3-2,8]
Vaccin efficace		***				***		
Non (réf.)	34	12,9	1		25	9,1	1	
Oui	379	56,1	8,0***	[4,9-13,0]	290	31,8	3,7***	[2,2-6,3]
Vaccin effet secondaire		***				***		
Non (réf.)	250	60,3	1		222	37,2	1	
Oui	163	33,5	0,5***	[0,4-0,7]	93	14,3	0,3***	[0,2-0,4]

*** p<0,001 ; ** p<0,01 ; * p<0,05.

ORa : odds ratio ajusté ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

plus fréquente chez les jeunes femmes ayant le Bac (ORa=1,8 [1,1-2,7]) que chez celles ne l'ayant pas.

Chez les parents, 25,6% des mères affirmaient qu'au moins une de leurs filles de 11 à 19 ans était vaccinée contre 23,6% des pères (ORa=1,4 [1,0-2,0]). La vaccination était plus fréquente lorsque les parents avaient des revenus plus élevés (ORa=1,6 [1,0-2,5] pour le 3^e tercile comparé au 1^{er} tercile), mais au contraire moins souvent pratiquée par les plus diplômés (ORa=0,6 [0,4-0,9]) et par ceux vivant en agglomération parisienne comparés à ceux vivant en milieu rural (ORa=0,5 [0,3-0,9]).

Circonstances de non-vaccination

Parmi ceux ayant connaissance de la vaccination, parmi les 425 jeunes femmes non vaccinées, 48,4% déclaraient que le médecin ne leur avait pas proposé le vaccin, 32,0% l'avaient refusé et 13,3% ne s'étaient pas faites vacciner par négligence. Chez les 941 parents n'ayant fait vacciner aucune de leurs filles, ces pourcentages étaient respectivement de 63,0%, 18,6% et 9,6%.

Les jeunes femmes ayant refusé le vaccin étaient moins nombreuses à le considérer efficace que celles n'ayant pas pris le temps de se faire vacciner et celles n'ayant pas reçu de proposition (respectivement 40,3% vs 80,9% et 69,5%, $p < 0,001$) (tableau 2). À l'inverse, elles étaient plus nombreuses à considérer qu'il peut provoquer des effets secondaires graves (respectivement 84,7% vs 54,5% et 58,2%, $p < 0,001$).

Ces différences de perceptions étaient également retrouvées chez les parents.

Discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude nationale sur l'influence de la perception des Français, concernant les infections à papillomavirus et le vaccin, sur la vaccination anti-HPV.

Elle révèle tout d'abord qu'environ 15% de la population n'avait jamais entendu parler du vaccin. Cette proportion était plus élevée chez les pères, les personnes de

faibles revenus et les moins diplômées. Ce résultat montre qu'une attention particulière doit être portée pour informer les catégories socioprofessionnelles défavorisées. Pour les personnes en ayant entendu parler, le questionnaire ne permettait pas de savoir le degré exact de connaissance ou la source d'information, ni l'influence de cette source sur la pratique.

Parmi ceux ayant déjà entendu parler de la vaccination, l'étude a montré qu'une majorité des répondants considéraient ces infections comme graves et fréquentes et le vaccin efficace mais porteur d'effets secondaires graves.

Ces perceptions ne sont pas toujours correctes : les infections sont effectivement fréquentes, mais rares sont celles qui sont graves. En outre, si de nombreuses études prouvent bien l'efficacité du vaccin¹¹, elles montrent aussi son absence d'effet indésirable grave¹². Le Baromètre de Santé publique France 2016 abordait plusieurs thématiques, dont la vaccination, et ne permettait pas de multiplier les questions sur les connaissances des infections ou du vaccin anti-HPV. Le caractère général des questions est une limite importante dans l'interprétation de ces résultats. Pour autant, l'objectif premier était moins d'apprécier la justesse des perceptions mais plutôt d'étudier leur influence sur la vaccination.

L'étude a ainsi montré que, parmi ceux ayant connaissance du vaccin anti-HPV, la manière dont était perçue ce dernier influençait plus fortement les pratiques que la perception de la maladie. En effet, la probabilité pour les jeunes femmes de 15-25 ans vaccinées et pour les parents de filles vaccinées d'avoir considéré le vaccin efficace était respectivement 8 et 4 fois plus élevée que pour les non-vaccinées. En outre, la vaccination au sein des deux groupes interrogés était moindre chez ceux considérant que le vaccin avait des effets secondaires graves. En revanche, percevoir l'infection comme grave n'apparaissait pas comme déterminant de la vaccination dans notre étude, et la percevoir comme fréquente favorisait uniquement la vaccination des filles dont les parents étaient interrogés.

Parmi les facteurs sociodémographiques, les mères et les parents ayant des revenus élevés pratiquaient

Tableau 2

Liens entre perceptions et circonstances de non-vaccination HPV chez les jeunes femmes de 15 à 25 ans non vaccinées et les parents de filles de 11 à 19 ans n'ayant vacciné aucune de leurs filles, ayant déjà entendu parler de la vaccination, France métropolitaine, 2016

	Jeunes femmes de 15 à 25 ans (n=425)					Parents de filles de 11 à 19 ans (n=941)				
	Refus (n=154)	Pas pris le temps (n=50)	Non proposé (n=198)	Autre (n=23)	p	Refus (n=175)	Pas pris le temps (n=107)	Non proposé (n=579)	Autre (n=80)	p
Gravité des infections HPV	95,3 [§]	98,1	96,8	97,9	NS	90,2	94,8	90,9	93,5	NS
Fréquence des infections	62,5	73,7	67,5	61,6	NS	50,1	68,3	57,6	70,9	*
Efficacité du vaccin	40,3	80,9	69,5	59,8	***	37,0	83,2	65,2	71,5	***
Effets secondaire graves du vaccin	84,7	54,5	58,2	66,3	***	83,8	47,1	58,7	63,3	***

[§] Lecture du tableau : parmi les 154 femmes de 15 à 25 ans ayant refusé le vaccin, 95,3% étaient « *plutôt/tout à fait d'accord* » pour considérer les infections HPV comme graves.

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; NS : non significatif.

plus souvent la vaccination chez leurs filles. À l'inverse, les parents les plus diplômés et ceux vivant en agglomération parisienne la pratiquaient moins. Une précédente méta-analyse avait déjà mis en évidence, dans des études au Canada, aux États-Unis et en Norvège¹³, le fait que les parents les plus diplômés vaccinaient moins leurs enfants contre les HPV.

De plus, la perception qu'avaient les personnes ayant déjà entendu parler du vaccin anti-HPV semblait jouer un rôle dans la circonstance de non-vaccination. En effet, trouver le vaccin efficace ou ne provoquant pas d'effets secondaires graves était significativement plus fréquent chez ceux ayant évoqué le fait de ne pas avoir pris le temps de se faire vacciner que chez ceux ayant refusé la vaccination.

En 2016, 45,8% des jeunes femmes ayant entendu parler du vaccin déclaraient être vaccinées. En faisant l'hypothèse que celles n'en ayant pas entendu parler n'étaient pas vaccinées, la couverture vaccinale (39,3%) de la population d'étude paraît élevée. En effet, les données disponibles¹⁴ montrent que la couverture vaccinale 1 dose des femmes nées entre 1995 et 2001 (et qui avaient donc entre 15 et 19 ans au moment de l'étude) oscillait selon les années entre 19% et 29%. La couverture 3 doses est plus faible de 4 à 6 points. Même si la comparaison avec les données disponibles est difficile du fait des classes d'âge différentes – la tranche d'âge dans l'enquête intégrant des jeunes femmes de plus de 15 ans ayant éventuellement bénéficié de la vaccination de rattrapage – et du manque d'information sur le nombre de doses reçues, la couverture vaccinale élevée de la population d'étude pourrait refléter un biais de déclaration dont l'effet sur la force des associations trouvées entre perception et vaccination ne peut pas être précisé.

La vaccination anti-HPV n'a pas été proposée à près de la moitié des jeunes femmes et à trois parents sur cinq. Ce résultat interroge sur l'information et l'adhésion des médecins à cette vaccination. En effet, une précédente étude datant de 2015 montrait également que près de 30% des médecins généralistes ne la proposaient jamais ou rarement pour les jeunes filles de 11 à 14 ans¹⁵. Il pourrait aussi refléter le faible recours au soin dans ces tranches d'âge. En effet, la question ne permettait pas de faire la différence entre ceux qui n'avaient pas consulté (et n'ont donc pas eu de proposition) et ceux qui avaient consulté mais auxquels le médecin n'avait pas proposé la vaccination anti-HPV. La perception des personnes à qui la vaccination anti-HPV n'a pas été proposée étaient plus proche de celles ayant refusé le vaccin que de celles n'ayant pas pris le temps de le faire. Pour autant, cette information ne permet pas de privilégier ou non le rôle du médecin dans la non-vaccination anti-HPV des filles et des jeunes femmes.

Notre étude confirme aussi l'un des principaux obstacles relevés pour cette vaccination dans la littérature : la mauvaise connaissance des effets secondaires⁹. Une plus grande information des données existantes sur ce vaccin doit donc être

apportée à la population générale, notamment aux jeunes filles pour leur permettre de participer à la décision de se faire vacciner¹⁶, mais aussi aux médecins¹⁷, première source d'information des patients¹⁸, afin de restaurer la confiance. En effet, la France présente une couverture vaccinale basse par rapport à d'autres pays comme l'Angleterre ou l'Australie, où elle atteint 80%¹⁹. Cette différence s'inscrit dans un contexte de défiance vis-à-vis de la vaccination pour une partie de la population, en particulier depuis 2010¹⁰. L'absence d'intervention en milieu scolaire en France peut être aussi une explication à la faible couverture vaccinale comme en attestent les expériences en Australie¹³.

Des particularités spécifiques à la vaccination anti-HPV peuvent expliquer ces freins comme la concomitance entre la vaccination et le début de l'activité sexuelle, qui peut être difficile à aborder pour certains médecins ou parents¹⁷. Par ailleurs, ce vaccin est recommandé mais non obligatoire. Ce statut représentait déjà un flou pour les médecins et les patients, que l'extension récente de l'obligation vaccinale aux vaccins du nourrisson n'a pas amélioré²⁰. De plus, le coût du vaccin, remboursé par la Sécurité sociale à hauteur de 65% du prix, est aussi évoqué par certains patients comme un frein à la vaccination⁹, voire un manque d'implication de l'État dans cette vaccination. Enfin, l'âge de cette vaccination, ne coïncidant pas avec une visite obligatoire chez le médecin, peut également expliquer la faible couverture vaccinale. Ceci a d'ailleurs été observé pour la vaccination diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche dont la couverture vaccinale (5 doses) est bien moindre à l'adolescence qu'elle ne l'est chez le nourrisson pour 3 doses. Le nouveau calendrier des examens médicaux obligatoires, redéployés jusqu'à l'âge de 18 ans, permettra probablement de corriger ceci. Le possible élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons, avis en cours d'étude par la commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé (HAS), ainsi que la répercussion de l'obligation vaccinale sur les autres vaccinations permettront potentiellement d'améliorer l'acceptation de ce vaccin et donc sa couverture vaccinale.

Tous ces éléments devront être pris en compte dans les interventions à mettre en place pour améliorer la couverture vaccinale.

Conclusion

La vaccination anti-HPV, en complément du dépistage par frottis, reste le moyen le plus efficace d'éviter la survenue de lésions cancéreuses au niveau du col de l'utérus. La méfiance de la population envers la vaccination, et notamment ses doutes quant à de possibles effets secondaires, représente un frein au fait de se faire vacciner. Une plus grande communication sur ces aspects serait donc souhaitable à l'avenir. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier Frédérique Biton, documentaliste, et Agnès Verrier, chargée de projet et d'expertise scientifique, pour leur aide.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.

[2] Shield KD, Marant Micalef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):263-74.

[3] Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc*. 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.

[4] Haut Conseil de la santé publique. Calendrier vaccinal 2007 et avis publiés depuis le calendrier vaccinal 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2007;(31-32):271-88. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV1926

[5] Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. 152 p. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/cancer>

[6] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A, Delafosse P, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 62 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12753

[7] Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, Rochereau T, *et al.* Socioeconomic inequalities to accessing vaccination against human papillomavirus in France: Results of the Health, Health Care and Insurance Survey, 2012. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65(2):109-17.

[8] Bertaut A, Chavanet P, Aho S, Astruc K, Douvier S, Fournel I. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: A declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):526-32.

[9] Baudoin A, Sabiani L, Oundjian F, Tabouret E, Agostini A, Courbière B, *et al.* Vaccination anti-HPV : évaluation de la couverture vaccinale et des facteurs qui l'influencent chez les lycéennes et étudiantes de la région PACA. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(2):126-35.

[10] Gautier A, Chemlal K, Jestin C et le groupe Baromètre santé 2016. Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(HS):21-7. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13510

[11] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, *et al.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):89-99.

[12] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61.

[13] Loke AY, Kwan ML, Wong Y-T, Wong AKY. The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. *J Prim Care Community Health*. 2017;8(4):349-62.

[14] Sniiram-DCIR, Santé publique France. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge. 2011 (mise à jour 2018). [Internet]. <https://www.sante-publiquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

[15] Collange F, Fressard L, Verger P, Josancy F, Sebbah R, Gautier A, *et al.*, Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. *Études & Résultats (Drees)*. 2015; (910):1-8. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/vaccinations-attitudes-et-pratiques-des-medecins-generalistes>

[16] Lefevre H, Samain S, Ibrahim N, Fourmaux C, Tonelli A, Rouget S, *et al.* HPV vaccination and sexual health in France: Empowering girls to decide. *Vaccine*. 2019;37(13):1792-8.

[17] Lefèvre H, Schimpf C, Moro MR, Lachal J. HPV vaccination rate in French adolescent girls: An example of vaccine distrust. *Arch Dis Child*. 2018;103(8):740-6.

[18] Denis F, Cohen R, Stahl JP, Martinot A, Dury V, Le Danvic M, *et al.* Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopia[®] data. *Med Mal Infect*. 2014; 44(1):18-24.

[19] Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, *et al.* Human papilloma virus vaccination: Impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(1):3-12.

[20] Lefèvre H, Moro MR, Lachal J. The new HPV vaccination policy in France. *N Engl J Med*. 22 2018;378(12):1160.

Citer cet article

Verrier F, Gautier A, Quelet S, Bonmarin I, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2016. Infections à papillomavirus humain : influence des perceptions de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019; (22-23):450-6. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_6.html

ÉVALUATION COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

// COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION IN THE CONTEXT OF ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING IN FRANCE

Sophie Rousseau¹ (srousseau@institutcancer.fr), Marc Massetti², Stéphanie Barré¹, Henri Leleu², Julie Gaillot-de Saintignon¹

¹ Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

² Public Health Expertise, Paris, France

Soumis le : 09.04.2019 // Date of submission: 04.09.2019

Résumé // Abstract

Introduction – L'Institut national du cancer (INCa) a souhaité quantifier les bénéfices de santé additionnels (lésions précancéreuses, cancers du col de l'utérus (CCU) et décès par CCU évités) en France de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), dans le contexte de la récente commercialisation du vaccin non-valent (Gardasil® 9) et de la mise en place du dépistage organisé (DO) du CCU.

Méthodes – L'étude est fondée sur un modèle de micro-simulation qui reproduit l'histoire naturelle du CCU générant une cohorte de jeunes filles de 14 ans et suit chacune d'elles jusqu'à son décès. Les autres affections liées à l'infection HPV (condylomes, cancers de l'anus, cancer du pénis et oropharynx) ne sont pas modélisées. Différentes stratégies sont comparées à la situation de couverture vaccinale (CV) actuelle de 21,4% (2017) : impact de l'augmentation de la CV seule et impact de l'augmentation de la CV conjuguée à la correction des inégalités de vaccination (hypothèse où les femmes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) sont autant vaccinées que les femmes non bénéficiaires de la CMU-C). Un horizon temporel vie entière et une perspective collective (tous payeurs) sont utilisés. L'analyse de sensibilité, incluant la durée de protection du vaccin (20 ans ou vie entière) et le prix du vaccin (prix français et prix moyens européens), est évaluée et discutée.

Résultats – Toutes les stratégies évaluées sont associées à un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur à 15 000 euros par QALY (*quality-adjusted life year*: année de vie pondérée par la qualité de vie). En comparaison à la situation actuelle, une augmentation de CV jusqu'à 85% avec correction des inégalités permettrait d'éviter *a minima* par cohorte annuelle de jeunes filles de 14 ans : 2 546 conisations, 2 347 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 377 CCU, 139 décès par CCU (protection du vaccin de 20 ans). Les scénarios basés sur l'augmentation de la CV avec correction des inégalités sont les plus coûts-efficaces.

Conclusion – L'étude permet d'estimer les cas de lésions précancéreuses, CCU et décès par CCU qui pourraient être évités en augmentant la couverture vaccinale et de chiffrer les investissements permettant la mise en place d'actions visant à améliorer l'efficacité des stratégies actuelles et à lutter contre les inégalités de santé (campagne de communication, actions à destination des femmes bénéficiaires de la CMU-C).

Introduction – The National Cancer Institute (INCa) wished to quantify the expected additional health impact of human papillomavirus (HPV) vaccination (pre-cancerous lesions, cervical cancers (CC) and deaths by CC avoided) in the context of the recent commercialization of the nonavalent HPV vaccine (Gardasil® 9) and the implementation of organized screening of CC in France.

Methods – The study is based on a micro-simulation model that replicates the natural history of CC. A cohort of 14-year-old women is generated and followed until death. Others HPV-infection related diseases (condyloma, anal cancer, penile cancer and oropharynx cancer) are not modelled. Different strategies were compared with the current vaccination coverage rate (VCR) of 21.4% (2017): impact of increased VCR alone and increased VCR combined with correction of inequalities (hypothesis that women who are beneficiaries of a specific free complementary health insurance cover for those on a low income (CMU-C) are as equally vaccinated as women that are not beneficiaries). A lifetime horizon and a 'collective' (i.e. all payers) perspective are used. The sensitivity analysis includes the duration of the protection by the vaccine (limited to 20 years or lifetime) and the price of the vaccine (French price and average European prices).

Results – The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was less than 15,000 euros per QALY (*quality-adjusted life year*: year of life weighed by quality of life) for all the assessed strategies. Compared with the current situation, 85% VCR increase with correction of inequalities would prevent at least for each 14-year-old women cohort: 2,546 conisations, 2,347 precancerous lesions CIN 2/3 diagnosed, 377 CCs, 139 deaths from CC (20 years vaccine protection). Scenarios based on increasing VCR with correction of inequalities are the most cost-effective.

Conclusion – The study allows to estimate the cases of precancerous lesions, CC and deaths by CCU that could be avoided by increasing the vaccination coverage and to quantify the investments allowing the implementation of actions aiming at improving the efficiency of the current strategies and address health inequalities (communication campaign, actions toward underserved women).

Mots-clés : Modélisation, Vaccination contre les HPV, Dépistage, Cancer du col de l'utérus, Inégalités sociales
// **Keywords:** Modeling, HPV vaccination, Screening, Cervical cancer, Social inequalities

Introduction

En France, les infections à papillomavirus humain (HPV) représentent une morbidité et une mortalité évitables non négligeables dans le domaine du cancer. Pour l'année 2015, plus de 6 300 cancers seraient attribuables aux HPV, soit près de 2% des cancers incidents. Les cancers du col de l'utérus (CCU), de l'anus et de l'oropharynx représentent la majorité des cas, respectivement : 44%, 24% et 22% des cancers attribuables aux HPV¹. À ce jour, les vaccins contre les HPV ont une indication qui se limite à la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus et de l'anus. Cette prévention primaire s'inscrit en complémentarité avec le dépistage organisé (DO) du CCU.

Selon les données de projection pour le cancer de col de l'utérus, l'année 2018 serait marquée par 2 920 nouveaux cas et plus de 1 100 décès associés². L'incidence de ce cancer diminue depuis 1980, avec toutefois un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000². De plus, en 2016, près de 35 000 femmes ont été traitées pour des lésions précancéreuses du col de l'utérus et 50% d'entre elles avaient moins de 39 ans³. Le traitement par conisation des lésions précancéreuses peut entraîner pour la femme un sur-risque obstétrical pour les grossesses futures (accouchement prématuré, petit poids de naissance, mortalité périnatale et complications néonatales sévères)⁴.

Des inégalités en termes d'incidence du cancer du col de l'utérus et de survie selon le statut socio-économique des femmes ont été décrites en France⁵. Ainsi, les femmes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) participent moins au dépistage du cancer du col de l'utérus que les femmes non bénéficiaires de la CMU-C (risque relatif (RR) : 0,8) et les jeunes filles dont les mères n'ont pas eu de dépistage récent ont environ deux fois moins de chances d'être vaccinées (rapports de prévalence de 0,64 pour les dépistages tous les trois ans, respectivement) que celles de mères avec dépistage récent^{6,7}.

Le dépistage du CCU et la vaccination sont deux méthodes de prévention complémentaires pour diminuer l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus. Actuellement, la vaccination contre les HPV est recommandée pour les jeunes filles (2 doses entre 11 et 14 ans, ou 3 doses entre 15 et 19 ans) et pour les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (3 doses jusqu'à 26 ans). La vaccination contre les HPV n'est pas organisée : le vaccin est majoritairement prescrit

par un médecin généraliste. En 2017, le taux de couverture vaccinale des jeunes filles de 16 ans était de 21,4% (schéma complet). Il s'agit d'un des plus faibles taux de couverture vaccinale (CV) parmi les pays qui ont recommandé cette vaccination. Le dépistage du cancer du col de l'utérus est organisé et recommandé à toutes les femmes de 25 à 65 ans, aujourd'hui par cytologie.

Le plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif d'« améliorer le taux de couverture de la vaccination par le vaccin anti-papillomavirus en renforçant la mobilisation des médecins traitants et en diversifiant les accès, notamment avec gratuité, pour les jeunes filles concernées » (action 1.2). Dans ce cadre, l'Institut national du cancer (INCa) a conduit une évaluation médico-économique permettant d'estimer, dans le contexte du DO du CCU, l'efficacité associée à une augmentation de la CV contre les HPV à des niveaux plus élevés (50%, 70%, 85%) en tenant compte des cas de lésions précancéreuses, CCU et décès par CCU qui pourraient être évités.

Matériel et méthode

Le modèle médico-économique utilisé est un modèle de micro-simulation qui reproduit l'histoire naturelle du CCU à l'échelle individuelle afin de tenir compte des interactions entre l'histoire naturelle de la maladie, la vaccination, le dépistage et la prise en charge des lésions. Il a fait l'objet d'une première publication par l'INCa en 2017 pour comparer les stratégies de dépistage du CCU possibles en termes d'impact épidémiologique et d'efficacité⁸. La méthodologie détaillée a été déjà publiée⁹. Dans le cadre de cette étude, ce modèle a été adapté afin de modéliser différents scénarios de CV et les données d'efficacité de prévention des infections à HPV oncogènes chez les personnes vaccinées.

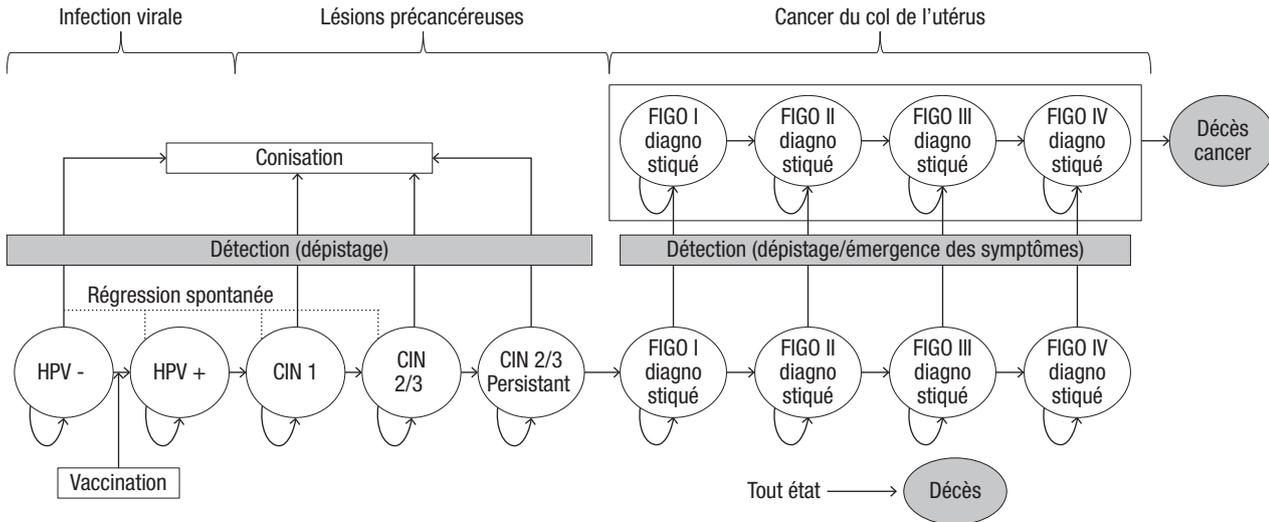
L'INCa a constitué et réuni un groupe d'appui scientifique afin de l'appuyer sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'analyse et de l'évaluation médico-économique.

Intégration de la vaccination à la structure du modèle

La structure du modèle était celle initialement développé par Demarteau et coll.¹⁰, adaptée au contexte français et à la modélisation du dépistage. La simulation de l'histoire naturelle de la maladie s'appuyait sur le passage des femmes à travers des états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, sur des cycles d'une durée d'un an (figure 1).

Figure 1

Structure du modèle pour l'histoire naturelle de la maladie du cancer du col de l'utérus et intégration de la vaccination dans le modèle



CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (lésions précancéreuses) ; FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (classification des stades de cancer du col de l'utérus par la FIGO).

La vaccination a été intégrée au modèle sous la forme d'une réduction de l'incidence des infections HPV à haut risque oncogène chez les femmes vaccinées par le vaccin nonavalent. Au début de la simulation, le modèle déterminait si une femme était vaccinée (deux doses) à 14 ans selon la CV définie dans le scénario.

Les critères de résultats principaux étaient la survie et les années de vie ajustée par la qualité de vie (QALY) associant survie et qualité de vie liée à l'état de santé exprimée sous forme d'utilités reflétant les préférences de la population générale. Le nombre de cancers et lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiqués, de coloscopies et de conisations réalisées constituaient des critères secondaires. L'efficacité a été évaluée au moyen du rapport différentiel coûts-résultats (RDCR), qui permet d'apprécier le coût par unité de résultat gagné ou évité supplémentaire (coût pour une année de vie ajustée sur la qualité de vie ou par QALY gagnée, par lésion précancéreuse diagnostiquée, par décès/cancer du col/hystérectomie évités, etc.).

Population simulée

Le modèle générait une cohorte de femmes de 14 ans (recommandation pour l'âge de la vaccination) qui était suivie sur un horizon temporel vie entière jusqu'à la disparition de la cohorte. La perspective était la perspective collective tous payeurs (incluant l'État, l'Assurance maladie, les assurances complémentaires de santé et les femmes).

Paramètres principaux liés à la vaccination

L'analyse proposée compare les coûts et les résultats de santé attendus pour la couverture vaccinale actuelle d'une cohorte de femmes de 14 ans, à ceux obtenus avec des taux de couverture vaccinale supérieurs (50%, 70%, 85%) obtenus grâce à des campagnes de communication à large échelle.

L'efficacité du vaccin nonavalent est fondée sur l'hypothèse d'une efficacité de 97% pour les génotypes responsables de 88,3% des cancers du col de l'utérus, correspondant à un risque relatif d'infection de 0,143 chez les femmes vaccinées par rapport aux non vaccinées^{11,12}.

Un paramètre de durée de protection, c'est-à-dire de durée d'efficacité de la vaccination contre les HPV, a été inclus dans le modèle. Les analyses sont présentées avec une protection limitée à 20 ans (analyse de référence) et selon une hypothèse d'une protection vie entière (scénario complémentaire). Aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour estimer la durée de protection du vaccin nonavalent avec 2 doses. Toutefois, les données actuelles ont montré une durée de protection du vaccin quadrivalent d'au moins 10 ans, avec une tendance jusqu'à 12 ans pour l'administration de 3 doses¹³.

Pour prendre en compte la disparité de la vaccination selon le statut socioéconomique, un risque relatif de vaccination chez les femmes bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) et celles n'en bénéficiant pas (non CMU-C) a été intégré au modèle (rapport de prévalence (RP) : 0,704). Ce RP a été déterminé à partir de la part des filles ayant reçu un schéma complet avant 16 ans pour les cohortes de jeunes filles nées entre 1997 et 2000 (n=1 417 369), selon leur statut CMU-C (travaux réalisés par Santé publique France à partir des données de consommation inter-régimes (DCIR) de l'assurance maladie pour la période 2007-2016 ; données non publiées).

Paramètres principaux liés au dépistage

Lors de la réalisation de la modélisation, la révision récente des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sur le dépistage du cancer du col

de l'utérus (ex. : dépistage par test HPV à partir de 30 ans) n'était pas encore publiée¹⁴. Dans ce modèle, les femmes de 25 à 35 ans réalisaient le dépistage par frottis tous les trois ans et les femmes de plus de 35 ans réalisaient un test HPV tous les cinq ans (test de recherche d'ADN HPV), et non à 30 ans comme dans les nouvelles recommandations de la HAS. Le taux de participation au dispositif de dépistage était celui attendu lors de la mise en place du DO : les femmes invitées avaient une probabilité de participer (par frottis et par test HPV) après invitation estimée à partir des données des expérimentations réalisées au sein de 13 départements entre 2010 et 2014 (soit un taux de participation de 72,5% à cinq ans)¹⁵, ajustée sur l'âge et le statut CMU-C (tableau 1).

Les coûts pris en compte

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.¹⁶. 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 expérimentations¹⁷. Les valeurs d'utilités et désutilités, associées aux états de santé, aux actes diagnostiques réalisés, à l'attente des résultats des tests de dépistage, sont issues de la littérature française et internationale^{10,18,19}. En outre, 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. Enfin, en complément de l'analyse de référence, des analyses de sensibilité sur la durée de protection du vaccin et le prix du vaccin ont été réalisées.

Le coût de la vaccination tient compte du coût total pour l'administration (deux consultations) et l'acquisition

Tableau 1

Risque relatif (RR) de participer au dépistage du cancer du col de l'utérus par rapport à la population des femmes éligibles moyenne, France

Sous-groupe	RR*
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
CMU-C	0,80
Non CMU-C	1,03

* vs population générale des femmes éligibles.
CMU-C : couverture maladie universelle complémentaire.

des deux doses (135,68 € par dose), soit 324,16 € par femme vaccinée. Pour les scénarios avec une CV de 50%, 70% et 85%, un coût additionnel a été intégré, représentant le coût d'une campagne de communication à large échelle permettant d'atteindre ces niveaux de couverture élevés. L'hypothèse d'un coût de campagne de communication identique à celui de la campagne pour la vaccination contre la grippe répétée sur quatre années (sur la période d'éligibilité à la vaccination, les jeunes filles de 11 à 14 ans seront sensibilisées quatre fois) a été retenue, soit 1,8 millions d'euros. En l'absence de données françaises, ce modèle n'a pas pu introduire de coûts supplémentaires associés aux stratégies d'augmentation de la couverture vaccinale HPV et de correction des inégalités de santé (coût organisationnel notamment).

Scénarios comparés

Différents scénarios ont été analysés et comparés à la situation de CV actuelle de 21,4% pour le vaccin nonavalent. Les scénarios sont les suivants :

- impact de l'augmentation de la CV sur les bénéfices de santé additionnels ;
- impact de l'augmentation de la CV conjuguée à la correction des inégalités de CV (RR vaccination femmes bénéficiaires CMU-C par rapport aux non bénéficiaires=1).

Chaque scénario est décliné selon cinq hypothèses de CV où les jeunes femmes ont reçu le schéma complet à 14 ans :

- absence de vaccination (cas du Japon où le taux de CV est quasi nul suite à une controverse) ;
- couverture actuelle (21,4%) ;
- couverture États-Unis (50%) ;
- couverture Nouvelle-Zélande (70%) ;
- couverture Portugal/Royaume-Uni (85%).

Les résultats des scénarios sont présentés selon deux hypothèses concernant :

- la durée de protection du vaccin : protection limitée à 20 ans (analyse de référence) et vie entière (analyse de sensibilité) ;
- le prix du vaccin : prix actuel français (analyse de référence) et prix moyen européen du vaccin de 49,1 €/dose calculé à partir des données de 15 pays (analyse de sensibilité)²⁰. La différence de prix peut notamment s'expliquer par la réalisation d'appels d'offres dans les autres pays et le processus français d'établissement des prix des médicaments par le Comité économique des produits de santé.

Résultats

Bénéfices de santé additionnels de l'augmentation de la couverture vaccinale (durée de protection du vaccin de 20 ans)

Dans le contexte du DO, il est estimé, pour une cohorte de 389 003 jeunes filles non vaccinées (nombre de jeunes filles de 14 ans au 1^{er} janvier 2018), une

incidence de 396 décès par CCU, 1 276 CCU, 8 118 lésions précancéreuses CIN 2/3 diagnostiquées et 10 499 conisations.

Les résultats montrent une diminution plus importante du nombre de cas et d'actes dans les scénarios avec correction des inégalités par rapport aux scénarios d'augmentation de la CV seule.

En comparaison à la situation actuelle (CV de 21,4%), une augmentation de CV jusqu'à 85% avec correction des inégalités permettrait d'éviter *a minima*, par cohorte annuelle de femmes de 14 ans : 2 546 conisations (réduction du risque de 26%), 2 347 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées (réduction du risque de 31%), 377 CCU (réduction du risque de 32%), 139 décès par CCU (réduction du risque de 39%) (durée de protection du vaccin de 20 ans) (tableau 2).

Évaluation de l'efficacité des stratégies (durée de protection du vaccin de 20 ans)

Les deux analyses de l'efficacité que nous rapportons sont : une comparaison par rapport à la situation actuelle, où par définition la CV à 21,4% sert de

référence dans la détermination du RDCR des stratégies, et une analyse de l'efficacité classique basée sur la constitution de la frontière d'efficacité²¹ où la stratégie de référence est la stratégie la moins chère non dominée, c'est-à-dire l'absence de vaccination dans le cas présent.

Toutes les stratégies évaluées sont associées à un RDCR inférieur à 15 000 €/QALY (tableau 3), confirmant l'efficacité des stratégies d'augmentation de la CV pour la prévention du cancer du col de l'utérus, au regard des seuils d'efficacité de communément admis à l'international²² (aucune valeur de seuil d'efficacité n'ayant été définie en France). Ainsi, l'augmentation de la CV (en prenant en compte les coûts du vaccin, des consultations et des campagnes de vaccination dédiées) est une stratégie efficace.

Les scénarios basés sur l'augmentation de la CV avec correction des inégalités sont les plus coût-efficaces et constituent la frontière d'efficacité. Les résultats d'efficacité des scénarios dans l'analyse de référence sont présentés sur le plan coût-efficacité pour 10 000 femmes (figure 2). La frontière

Tableau 2

Nombres de cas et d'actes résiduels pour chaque cohorte avec une augmentation de la couverture vaccinale pour la prévention du cancer du col de l'utérus (durée de protection du vaccin anti-HPV de 20 ans), France

	Nombres attendus dans la cohorte (femmes non vaccinées)	Augmentation de la CV seule				Augmentation de la CV avec correction des inégalités			
		21,4%	50%	70%	85%	21,4% + CI	50% + CI	70% + CI	85% + CI
Décès par cancer du col	396	360	314	284	263	352	289	254	221
Cancers du col	1 276	1 183	1 058	977	920	1 155	993	886	806
Lésions CIN2/3 diagnostiquées	8 118	7 565	6 856	6 345	5 978	7 387	6 396	5 720	5 218
Conisations	10 499	9 906	9 134	8 577	8 178	9 714	8 628	7 895	7 360

HPV : papillomavirus humain ; CV : couverture vaccinale, CI : correction des inégalités.

Tableau 3

Résultats d'efficacité des stratégies d'augmentation de la couverture vaccinale anti-HPV sur l'horizon temporel vie entière pour la prévention du cancer du col de l'utérus, France

	QALY	Coûts	RDCR vs vaccination actuelle	Frontière d'efficacité
CV 0%	24,7514	1 619,63 €	12 694 €	Référence
CV 21,4%	24,7520	1 626,28 €	Référence	Dominé
CV 50%	24,7526	1 635,64 €	14 788 €	Dominé
CV 70%	24,7531	1 641,85 €	14 179 €	Dominé
CV 85%	24,7533	1 646,52 €	14 645 €	Dominé
CI + CV 21,4%	24,7521	1 626,19 €	Dominant	10 118 €
CI + CV 50%	24,7530	1 635,40 €	8 903 €	10 234 €
CI + CV 70%	24,7535	1 641,51 €	9 935 €	12 012 €
CI + CV 85%	24,7539	1 646,13 €	10 094 €	10 657 €

Lecture : La colonne QALY indique les QALY totaux actualisés par jeune femme sur l'horizon temporel vie entière selon le scénario.

Les coûts représentent les coûts actualisés (vaccination, campagne de communication, dépistage et traitement) par femme selon le scénario.

La colonne RDCR vs vaccination montre que par rapport à la CV actuelle (référence), tous les scénarios sont sous le seuil de 15 000 €/QALY à l'exception de la CV 21,4% avec correction des inégalités qui est dominante (moins coûteuse et plus efficace).

La colonne frontière d'efficacité montre que par rapport à la CV 0% (référence), les scénarios sans correction des inégalités sont dominés (plus chers et moins efficaces que les scénarios avec correction) et les scénarios avec correction des inégalités sont tous sous le seuil de 15 000 €/QALY.

HPV : papillomavirus humain ; QALY : années de vie ajustées à la qualité de vie ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; CI : correction des inégalités ; CV : couverture vaccinale.

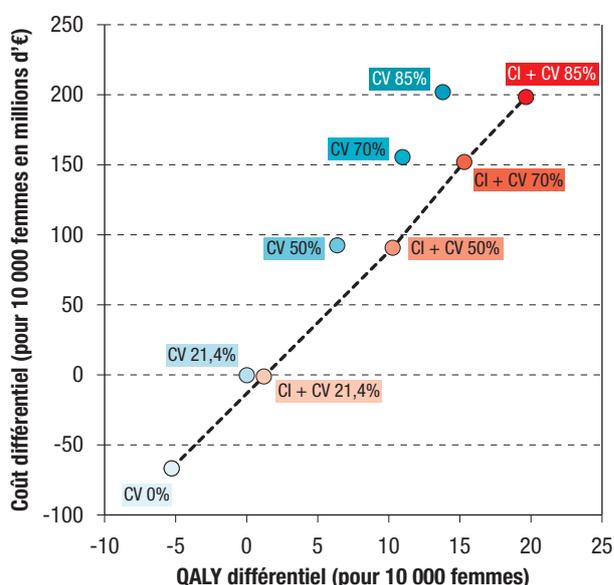
d'efficacité est constituée des scénarios avec correction des inégalités et CV de 21,4%, 50%, 70% et 85%.

Les femmes CMU-C sont celles qui ont aussi un recours au dépistage moins fréquent et sont ainsi plus à risque d'évolution de lésions ou cancers car non détectés. La vaccination de ces femmes dégage alors des économies de soins associées à ces états. Le scénario de correction des inégalités permettrait une économie supplémentaire de 2,3 millions à 3,5 millions d'euros (dépenses de santé évitées) par rapport au scénario sans correction des inégalités selon le taux de CV :

- 2 346 002 € pour une CV de 50% représentant 4% des coûts liés à la vaccination pour la cohorte ;

Figure 2

Résultats d'efficacité des scénarios d'augmentation de la couverture vaccinale anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus sur l'horizon temporel vie entière, analyse de référence, France



QALY et coût différentiel : résultats incrémentaux versus situation actuelle pour 10 000 femmes (la situation actuelle est donc représentée au point "0"). HPV : papillomavirus humain ; QALY : années de vie ajustées à la qualité de vie ; CV : couverture vaccinale ; CI + CV : correction des inégalités et couverture vaccinale.

Tableau 4

Nombres de cas et d'actes résiduels pour chaque cohorte (durée de protection du vaccin anti-HPV vie entière) pour le cancer du col de l'utérus, France

	Nombres attendus dans la cohorte (femmes non vaccinées)	Augmentation de la CV seule				Augmentation de la CV avec correction des inégalités			
		21,40%	50%	70%	85%	21,4% + CI	50% + CI	70% + CI	85% + CI
Décès par cancer du col	396	337	264	216	182	324	224	162	115
Cancers du col	1 276	1 100	863	703	585	1 048	736	515	369
Lésions CIN2/3 diagnostiquées	8 118	7 039	5 627	4 628	3 910	6 680	4 724	3 376	2 407
Conisations	10 499	9 370	7 887	6 832	6 077	8 994	6 928	5 513	4 507

HPV : papillomavirus humain ; CV : couverture vaccinale ; CI : correction des inégalités.

- 2 532 285 € pour une CV de 70% représentant 3% des coûts liés à la vaccination pour la cohorte ;
- 3 481 443 € pour une CV de 85% représentant 3% des coûts liés à la vaccination pour la cohorte.

Les résultats présentés ci-dessus sont issus de l'hypothèse conservatrice d'une durée de protection du vaccin limitée à 20 ans, sous-estimant l'efficacité du vaccin si sa durée de protection était vie entière.

Analyse de sensibilité (durée de protection du vaccin vie entière)

L'hypothèse d'une protection vie entière du vaccin aboutit à une augmentation de l'impact de la vaccination sur le nombre de cancers évités et une diminution du coût par cancer évité par rapport au scénario de durée de protection 20 ans (tableau 4).

En comparaison de l'analyse de référence (durée de protection du vaccin limitée à 20 ans), l'impact de l'augmentation de la CV pour une durée de protection du vaccin vie entière sur la réduction du risque de cancer est multiplié par deux, y compris dans les stratégies de correction des inégalités : par rapport à la CV de 21,4%, les résultats montrent une diminution du risque de cancer jusqu'à 47% (sans correction des inégalités *versus* 22% dans l'analyse de référence) ou 66% (avec correction des inégalités *versus* 32% dans l'analyse de référence).

En comparaison à la situation actuelle (CV de 21,4%), une augmentation de CV jusqu'à 85% avec correction des inégalités permettrait d'éviter *a minima*, par cohorte annuelle de femmes de 14 ans : 4 863 conisations, 4 632 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 731 CCU, 222 décès par CCU (protection du vaccin de 20 ans). Pour chaque cohorte, l'incidence résiduelle de ces cas et actes serait de 115 décès par CCU, 369 CCU, 2 407 lésions précancéreuses CIN 2/3 diagnostiquées et 4 507 conisations.

Prix européen du vaccin

Le prix du vaccin a un impact sur les résultats d'efficacité. Si le prix du vaccin en France était

identique au prix moyen européen (49,1 € par dose au lieu de 135,68 €), le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) serait 2,2 fois plus faible pour chacun des scénarios mentionnés dans le tableau 3.

Discussion

L'étude montre que l'augmentation de la CV contre les papillomavirus (comprenant le coût du vaccin, des consultations et d'une campagne de communication dédiée) est une stratégie efficace, même en tenant compte uniquement de la seule prévention des cancers du col de l'utérus.

Les stratégies basées sur la correction des inégalités démontrent l'intérêt du renforcement de la CV chez ces femmes. Du fait de leur moindre participation au dépistage du CCU, les bénéficiaires CMU-C ont une plus grande probabilité d'avoir des lésions de bas grade et précancéreuses (CIN2/3) susceptibles d'évoluer en cancers du col de l'utérus avant d'être dépistées. Ainsi, le scénario « correction des inégalités et atteinte d'une couverture vaccinale de 70% » est plus coût-efficace que le scénario CV de 85% (réduction du risque de 25% pour un surcoût de 155 € par femme *versus* une réduction du risque de 22% pour un surcoût de 204 € par femme)²³, montrant l'importance de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé dans ce domaine en particulier.

L'hypothèse de la durée de protection du vaccin a un impact important sur les résultats. En effet, le nombre de lésions diagnostiquées, de CCU et de décès évités par CCU serait multiplié par deux dans un scénario de protection vie entière plutôt que 20 ans.

Comparaisons aux résultats d'autres modélisations publiées

Une étude française a déterminé la perte de chance relative à la faible CV française (17%) par rapport à une CV de 70%, mais avec le vaccin quadrivalent et un modèle dynamique. L'étude conclut à l'intérêt de la vaccination et la perte de chance associée à la CV actuelle avec une diminution de risque de cancer du col de l'utérus de 67%²⁴. Le modèle présenté ici trouve une réduction du risque comparable (de 60%) selon le scénario « CV de 70% avec correction des inégalités et durée de protection vie entière ». La réduction du risque avec le vaccin nonavalent aurait dû être supérieure à celle induite par le vaccin quadrivalent. Cependant, le différentiel de la réduction du risque peut s'expliquer par la non-prise en compte des inégalités de participation au dépistage dans le modèle de Uhart et coll.²⁴.

Une étude italienne conclut à une diminution du risque de cancer de 76% (vaccin nonavalent) supérieure à celui de notre modèle et qui peut s'expliquer par un taux de participation au dépistage par frottis plus élevé en Italie (77%) et qu'il s'agisse d'un modèle dynamique sur un horizon temporel de 100 ans²⁵.

Limites méthodologiques de ce modèle

L'analyse présente les limites inhérentes à la structure, aux données d'entrée du modèle, à certaines hypothèses intentionnellement conservatrices, pour éviter toute surestimation des bénéfices de la vaccination contre les HPV, et au manque de données disponibles, notamment celles relatives aux corrections des inégalités et aux coûts de campagne de communication.

Une première limite méthodologique de ce modèle concerne l'approche non dynamique de la circulation du virus et de sa transmission (hommes-femmes). Une deuxième porte sur les données de probabilités de transition. En effet, la littérature est relativement hétérogène et la probabilité varie d'un modèle à l'autre. Toutefois, le modèle a été calibré et validé sur les données épidémiologiques disponibles⁹. De plus, ce modèle ne prend pas en compte la moindre performance probable du dépistage par cytologie chez les femmes vaccinées comme cela est suggéré dans la littérature²⁶. Par ailleurs, il n'a pas été introduit la possibilité d'un rappel pour l'analyse de la protection vie entière du vaccin, car les données publiées ne montrent pas encore de baisse de l'immunogénicité après 12 ans.

Par ailleurs, un certain nombre de limites inhérentes au modèle sont conservatrices, c'est-à-dire qu'elles sous-estiment les bénéfices de la vaccination contre les HPV. Ce modèle ne permet pas de prendre en compte les effets d'immunité de groupe qui ont été démontrés dans la littérature²⁷. L'efficacité du vaccin en serait renforcée par une moindre circulation du virus et une protection indirecte des individus non vaccinés. De plus, ce modèle surévalue la prévalence des HPV après 34 ans (modélisée à partir des femmes non vaccinées) pour le scénario « Durée de protection du vaccin limitée à 20 ans » : la prévalence à 34 ans chez les femmes non vaccinées est surestimée car on ne modélise pas l'impact de la moindre circulation du HPV sur la dynamique de l'infection. Par ailleurs, le modèle ne prend pas en compte la protection conférée par une seule dose de vaccin qui commence à être documentée²⁸. De plus, le modèle n'intègre pas l'effet de la vaccination sur les autres pathologies liées aux infections HPV : cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin, de la cavité orale, du pénis ainsi que les condylomes (verruves anogénitales), ni les coûts associés. Malgré la non-prise en compte de coûts liés aux effets indésirables du vaccin (syncopes en particulier), il est donc attendu que les résultats présentés sous-estiment l'efficacité de la vaccination.

Par ailleurs, d'autres limites non conservatrices sont à souligner. Le coût de campagne de communication est identique pour tous les taux de couverture vaccinale et ce coût de campagne de communication peut être sous-estimé. De plus, aucun coût supplémentaire n'a été inclus pour les scénarios relatifs à la correction des inégalités. Or, des ressources plus importantes doivent être mobilisées pour les interventions ciblant des populations difficiles à atteindre.

Finalement, le seul recours à l'indicateur CMU-C ne permet pas de mesurer tous les déterminants socio-économiques qui ont un impact sur la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus. Il reste néanmoins un indicateur pertinent pour appréhender les inégalités de santé.

Enfin, les résultats de ce modèle reposent sur des stratégies de dépistage définies pour les femmes non vaccinées voire peu vaccinées.

En conclusion, l'augmentation de la CV contre les papillomavirus est une stratégie efficace, même lorsque l'on ne considère son efficacité qu'en prévention du cancer du col de l'utérus et même en choisissant pour le modèle des paramètres « conservateurs », en particulier : la protection du vaccin sur une durée réduite à 20 ans, l'existence d'inégalités d'accès au dépistage et à la vaccination, le prix du vaccin actuel.

À terme, l'évolution des stratégies de dépistage pour des cohortes de jeunes filles fortement vaccinées devra être envisagée (espacement des intervalles de dépistage) et rendra ainsi la stratégie globale de prévention du cancer du col de l'utérus (dépistage et vaccination) encore plus efficace.

Ce modèle est l'un des rares qui prenne en compte les inégalités de participation au dépistage et de vaccination HPV. Les résultats mettent en lumière la nécessité d'agir sur la réduction de ces déterminants à travers les mesures politiques de la vaccination contre les HPV.

L'étude permet d'apprécier les pertes de chances liées au faible niveau de CV actuelle et chiffre les investissements qui pourraient être dédiés à des stratégies efficaces et ambitieuses pour réduire les inégalités et augmenter la couverture vaccinale. Ce pourrait être la diversification et la simplification de l'accès au vaccin, voire l'organisation d'un programme de vaccination, que cela soit réalisé en milieu scolaire ou non. L'article de V. Campana et coll. dans ce numéro du BEH synthétise les interventions les plus efficaces pour augmenter la CV : « *Les approches multi-composantes, combinant des stratégies d'action différentes et ciblant à la fois les jeunes, les parents et les professionnels de santé semblent avoir les meilleurs résultats sur la couverture vaccinale* ». Une autre alternative serait la mise en place de la vaccination en milieu scolaire, comme l'a recommandé le Haut Conseil de la santé publique en 2014²⁹. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du groupe d'appui scientifique réuni par l'INCa afin d'apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'analyse et de l'évaluation médico-économique : AS Barret (Santé publique France), M. Bonneault (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines), Dr FF. Hamers (Santé publique France), Dr D. Levy-Bruhl (Santé publique France), Pr. JL Prétet (Centre national de référence Papillomavirus)

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article. Marc Massetti et Henri Leleu ont reçu des financements de MSD sur des projets autres que le vaccin contre les HPV.

Références

- [1] Shield KD, Micallef CM, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(3):263-74.
- [2] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 20 p. http://portail.documentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/SPF00000892
- [3] Institut national du cancer. Extraction des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). (2016). Document non publié. Boulogne-Billancourt: INCa.
- [4] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.
- [5] Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, *et al.* Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites. An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int J Cancer.* 2019;144(6):1262-74.
- [6] Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard AV, Troussard X, *et al.* Socioeconomic environment and cancer incidence: A French population-based study in Normandy. *BMC Cancer.* 2014;14:87.
- [7] Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Dupont N, *et al.* Déterminants socioéconomiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. 48 p. http://portail.documentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12816
- [8] 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. <https://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>
- [9] Barré S, Massetti M, Leleu H, De Bels F. Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open.* 2017;7(10):e014626.
- [10] 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.
- [11] Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, *et al.* Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health.* 2015;15:453.
- [12] Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, *et al.* Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: A randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2017; 390(10108):2143-59.
- [13] Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, *et al.* A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect.* 2018;66(3):339-45.
- [14] Haute Autorité de santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions

précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67. Synthèse et recommandations. Saint-Denis: HAS; 2019. 36 p. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-pri-maire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67

[15] Dupont 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://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13016

[16] Derveaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawa 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. Mars 2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. 25 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV1772

[17] 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. <https://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>

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

[19] 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.

[20] Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):271-80.

[21] Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis: HAS; 2011. 83 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

[22] Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: A systematic review. *Glob Health Action*. 2018; 11(1): 1447828.

[23] Institut national du cancer. Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France. Rapport d'analyse. Boulogne-Billancourt: INCa; 2019. 50 p. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Benefices-attendus-de-l-augmentation-de-la-couverture-vaccinale-contre-les-HPV-en-France>

[24] Uhart M, Adam M, Dahlab A, Bresse X. Loss of chance associated with sub-optimal HPV vaccination coverage rate in France. *Papillomavirus Res*. 2017;3:73-9.

[25] Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, de Waure C, Baio G, Plazzotta G, *et al*. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15:11.

[26] Palmer TJ, McFadden M, Pollock KG, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, *et al*. HPV immunisation and cervical screening – confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: A retrospective population based cohort study. *Br J Cancer*. 2016; 114(5):582-9.

[27] Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, *et al*. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.

[28] Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, *et al*. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32, Pt A):4783-91.

[29] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Paris: HCSP; 2014. 33 p. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>

Citer cet article

Rousseau S, Massetti M, Barré S, Leleu H, Gaillot-de Saintignon J. Évaluation coût-efficacité de la vaccination contre les papillomavirus humains dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(22-23): 457-65. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_7.html

LE CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES PAPILLOMAVIRUS : PRINCIPALES MISSIONS

// THE PAPILLOMAVIRUS NATIONAL REFERENCE CENTER: MAIN MISSIONS

Jean-Luc Prétet (jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr)

Centre hospitalier universitaire de Besançon, Université Bourgogne Franche-Comté, Université de Franche-Comté, Besançon, France

Soumis le 25.04.19 // Date of submission: 04.25.19

Mots-clés : Papillomavirus, Laboratoire, Dépistage, HPV, Génotypage, Cancer, Col de l'utérus

// **Keywords:** Papillomavirus, Laboratory, Screening, HPV, Genotyping, Cancer, Cervix

En mars 2017, le Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du CHU de Besançon a été désigné Centre national de référence (CNR) des papillomavirus humains (HPV). Le CNR Papillomavirus s'intègre dans un réseau de 44 CNR qui couvrent différents agents pathogènes. Ils apportent une expertise microbiologique et travaillent en étroite collaboration avec Santé publique France. Les missions du CNR Papillomavirus se placent dans le contexte du Plan Cancer 2014-2019, qui prévoit des actions visant à faire reculer les inégalités face au cancer du col de l'utérus en proposant d'organiser son dépistage en France et en favorisant l'accès à la vaccination.

Quatre missions sont confiées au CNR :

- l'expertise microbiologique ;
- le conseil ;
- la surveillance épidémiologique ;
- la contribution à l'alerte.

L'expertise microbiologique

Le CNR Papillomavirus évalue les performances des trousse de détection des HPV, suit les génotypes responsables des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus ou d'autres sites, notamment chez les sujets vaccinés. Le cas échéant, il réalise l'étude génétique des souches d'HPV (en cas d'infection par un HPV inclus dans le vaccin) et propose une assistance technique aux laboratoires réalisant des tests HPV. À ce titre, le CNR Papillomavirus propose une liste mise à jour de trousse de détection des HPV et de milieux de recueil de cellules utilisables dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus.⁽¹⁾

Le conseil

Le CNR Papillomavirus contribue à la définition et à l'évaluation des politiques de lutte contre les

infections sexuellement transmissibles, les lésions précancéreuses et les cancers liés aux HPV, en participant notamment aux groupes d'experts réunis par les agences ou autorités sanitaires, en contribuant aux actions de formation continue et en répondant aux questions des professionnels de santé ou des particuliers.

La surveillance épidémiologique

Le CNR Papillomavirus a développé un réseau représentatif de laboratoires pratiquant des examens de détection et de génotypage des papillomavirus. Aujourd'hui, 75 laboratoires répartis sur la France sont prêts à participer à ce réseau. Des études épidémiologiques spécifiques concernant les infections HPV et les lésions précancéreuses ou cancéreuses liées aux HPV sont programmées (chez les sujets vaccinés, dans les populations vulnérables...) pour générer des données concernant le profil génotypique des HPV circulants chez les femmes et les hommes. Actuellement, des études sont en cours pour suivre et évaluer la distribution des génotypes d'HPV à différents sites anatomiques, que ce soit dans des populations vaccinées ou non vaccinées.

La contribution à l'alerte

Le CNR contribue à l'alerte en signalant à l'agence nationale de santé publique tout phénomène inhabituel : apparition d'un nouveau génotype ou d'un génotype rare, augmentation de la fréquence de lésions précancéreuses ou cancéreuses liées à un génotype donné, dans les populations vaccinées en particulier.

Pour plus d'informations : <https://www.cnr-hpv.fr/> ■

Liens d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Citer cet article

Prétet JL. Focus. Le Centre national de référence des papillomavirus : principales missions. Bull Epidemiol Hebd. 2019; (22-23):466. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_8.html

⁽¹⁾ <https://www.cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2018/04/Liste-des-trousses-de-d%C3%A9tection-et-de-g%C3%A9notypage-des-HPV-valid%C3%A9es-par-les-fabricants-de-milieux-v2.pdf>