



MAI 2019

APPUI À LA DÉCISION

BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CONTRE LES HPV EN FRANCE

/ Rapport d'analyse

e-cancer.fr

BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CONTRE LES HPV EN FRANCE /RAPPORT D'ANALYSE

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La synthèse de ce rapport est également disponible sur **e-cancer.fr**.

Ce document doit être cité comme suit: © Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France /Rapport d'analyse, Appui à la décision, INCa, mai 2019.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que: (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

Sommaire

1. Contexte	4
2. Approche méthodologique	5
2.1 Modèle	5
2.1.1 Structure du modèle.....	6
2.1.2 Vaccination	7
2.1.3 Dépistage	8
2.1.4 Probabilités de transition	16
2.1.5 Calibration	17
2.1.6 Données de qualité de vie	19
2.1.7 Données de coûts	20
2.2 Synthèse des paramètres du modèle	24
3. Scénarios	25
4. Résultats	26
4.1 Analyse de référence	26
4.1.1 Résultats non actualisés	26
4.1.2 Résultats d'efficacité actualisés	31
4.2 Scénario : protection vie entière	33
4.2.1 Résultats non actualisés	33
4.2.2 Résultats d'efficacité actualisés	37
4.3 Scénarios : prix du vaccin moyen européen	38
5. Discussion	41
6. Contributeurs	46
7. Références	47

1. Contexte

L'Institut national du cancer (INCa) a souhaité quantifier l'impact attendu de la vaccination contre les HPV pour les cohortes de jeunes filles vaccinées avec le vaccin nonavalent commercialisé depuis 2018 (Gardasil®9) et dans le contexte de la mise en place du dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus. Depuis la mise sur le marché des vaccins contre les HPV, la couverture vaccinale (CV) française n'a jamais dépassé 30 %. Pour l'année 2017, la couverture vaccinale est de 21,4 % pour les jeunes filles de 16 ans. Ce taux est bien inférieur aux autres pays qui ont recommandé cette vaccination (>75% au Royaume-Uni, Portugal, Islande, Australie, Nouvelle-Zélande, etc.).

Selon les données de projection pour le cancer de col de l'utérus, l'année 2018 serait marquée par 2 920 nouveaux cas et 1 117 décès associés. L'incidence de ce cancer diminue depuis 1980 avec toutefois un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000. L'âge médian au diagnostic de ce cancer est de 51 ans en 2012, contre 63 ans pour le cancer du sein et 75 ans pour le cancer colorectal chez la femme (1). La survie nette à 5 ans des femmes atteintes de cancer du col de l'utérus tend à se dégrader, passant de 68 % pour celles diagnostiquées en 1989-1993 à 63 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010 (2).

Cette diminution de la survie peut s'expliquer paradoxalement par les effets bénéfiques du dépistage des lésions prénéoplasiques ou de carcinomes in situ : les cancers diagnostiqués au stade invasif, moins nombreux, comporteraient une proportion plus importante de cancers de mauvais pronostic chez des femmes qui ne participent pas au dépistage (3). 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 ans (PMSI, 2016).

Des inégalités en termes de mortalité sont décrites en lien avec le statut socio-économique pour les cancers de l'utérus (corps et col) (4). Plus spécifiquement pour le col, deux études françaises ont été menées sur les inégalités d'incidence et de survie selon le statut socio-économique des femmes (5). Une première étude, réalisée sur les données des registres de la Basse-Normandie, a montré que les femmes les plus défavorisées avaient un risque d'incidence du cancer du col de l'utérus augmenté de 40 % par rapport aux femmes les plus favorisées. Une deuxième étude, réalisée à partir des données des registres français du cancer, a montré une différence significative relative à la survie nette à 5 ans standardisée pour le cancer du col de l'utérus entre les femmes les moins favorisées (56,9 %) et les plus favorisées (68,2 %) (6).

Ce travail est une modélisation des impacts attendus de la vaccination contre les HPV et plus particulièrement de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France en matière de santé mais aussi de coûts qui lui seraient associés, dans le contexte du DO du cancer du col de l'utérus.

Ce modèle reproduit l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et ne permet donc pas la modélisation de l'impact de cette vaccination sur d'autres pathologies liées aux HPV, à savoir les cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis, de la cavité orale, du larynx et de l'oropharynx ainsi que les condylomes.

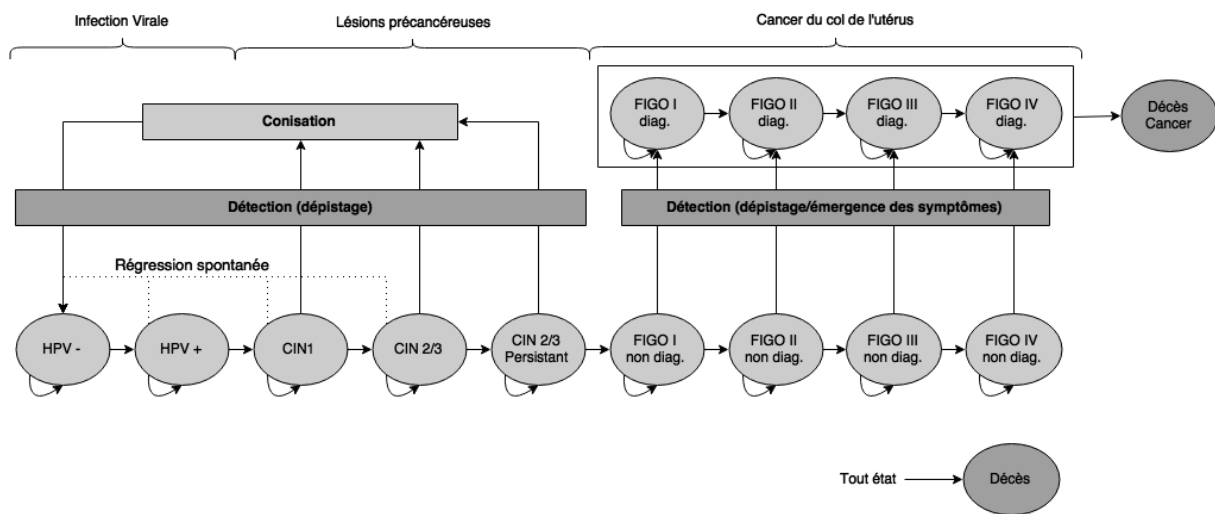
2. Approche méthodologique

2.1 Modèle

Le modèle médico-économique développé en vue de la mise en place du programme de dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus (CCU) a été adapté afin de modéliser différents scénarios de couverture vaccinale (CV) et les données d'efficacité de prévention des infections à HPV oncogènes chez les personnes vaccinées (7).

Le modèle utilisé est un modèle de microsimulation, adapté d'un modèle publié (8). Il reproduit l'histoire naturelle du CCU à l'échelle individuelle et a été utilisé initialement pour comparer les stratégies de dépistage possibles en termes d'impact sur l'épidémiologie et d'efficacité (Figure 1).

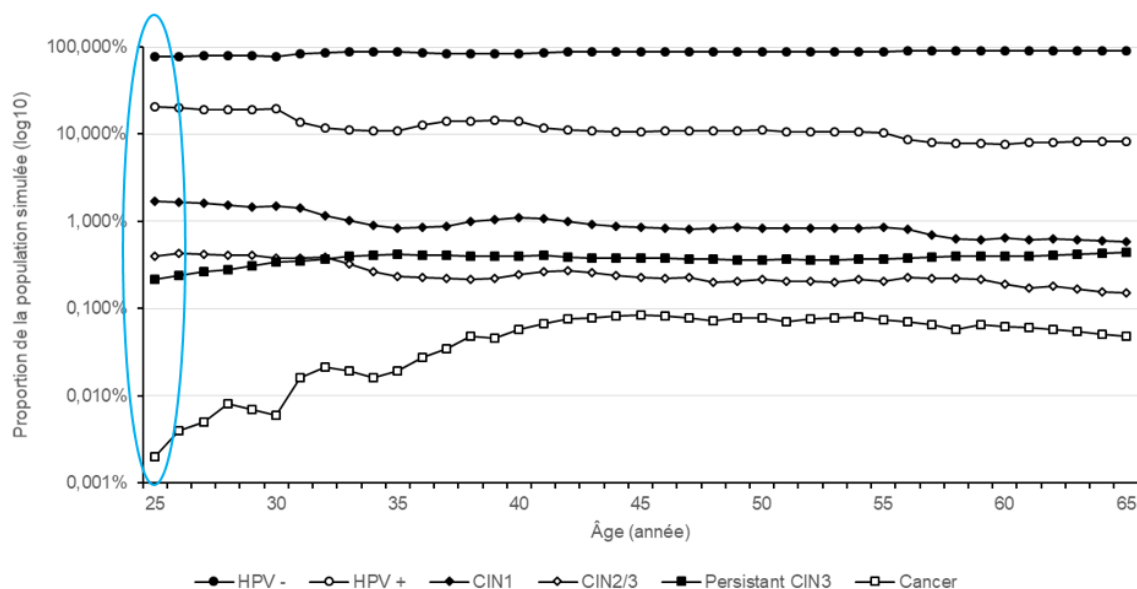
Figure 1. Structure du modèle pour l'histoire naturelle de la maladie du CCU



Le modèle génère une cohorte fermée de 800 000 femmes de 14 ans et suit chacune d'elles jusqu'à son décès suite au développement d'un CCU ou par mortalité compétitive (toutes causes). L'analyse est poursuivie jusqu'à la disparition de la cohorte afin de connaître l'impact final des stratégies de prévention, notamment sur le risque d'apparition d'un cancer du col de l'utérus, compte tenu de la longue évolution de cette pathologie. Les coûts et les résultats futurs sont actualisés afin de les ramener à leur valeur présente. Ils seront actualisés selon un taux annuel de 4 %. Après 30 ans, le taux d'actualisation est réduit à 2 % (9).

Le modèle original simulait des scénarios pour des femmes âgées entre 25 et 65 ans. Afin de modéliser l'histoire naturelle de la maladie pour des femmes plus jeunes, seul le paramètre « infection HPV » a été pris en compte jusqu'à 18 ans (pas d'évolution en CIN1, CIN2/3, cancers). Au-delà, la progression complète de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus est simulée. L'âge de 18 ans a été déterminé afin de reproduire la prévalence des lésions observée à 25 ans, telle qu'obtenue lors de la calibration initiale du modèle (Figure 2).

Figure 2. Résultats de calibration du modèle initial



2.1.1 Structure du modèle

La structure du modèle retenue est fondée sur le modèle développé par Demarteau *et al.*(8) et adapté au contexte français ainsi que sur le cadre de qualité développé par Simonella et Canfell (10).

Afin de tenir compte des interactions existantes entre les schémas de dépistages et les résultats des tests, la méthodologie de simulation retenue est basée sur des chaînes de Markov opérant à l'échelle individuelle.

La simulation de l'histoire naturelle de la maladie s'appuie sur le passage des patientes à travers les états de santé suivants (Figure 1) :

- absence d'infection HPV (HPV-) ;
- infectées HPV haut risque (HPV+) ;
- lésions de grade 1 ;
- lésions précancéreuses de grade 2/3 ;
- lésions précancéreuses de grade 2/3 persistantes ;
- cancers du col de l'utérus :
 - o grades FIGO I à IV non diagnostiqués ;
 - o grades FIGO I à IV traités.
- décès cancer et décès mortalité générale.

Les femmes à l'état HPV- sont susceptibles d'être infectées. Elles rejoignent alors l'état HPV+. Seuls les HPV à haut risque oncogène sont modélisés.

La majorité des femmes infectées vont éliminer le virus. Mais lorsque l'infection persiste, elle peut entraîner le développement de lésions de grade 1 (CIN 1) puis 2/3 (CIN 2/3). Ces lésions peuvent régresser spontanément vers l'état HPV -.

Les lésions de grade 2/3 peuvent ensuite progresser en une lésion précancéreuse persistante (CIN2/3 persistant) puis vers un état cancéreux de grade FIGO¹ I. Ces cancers peuvent progresser vers des états plus sévères (FIGO II à IV) et devenir symptomatiques.

Les états cancéreux sont doublés d'un état diagnostiqué (par dépistage ou apparition des symptômes) dans lesquels les patientes sont prises en charge. Les états cancéreux sont associés à un risque de mortalité par cancer du col.

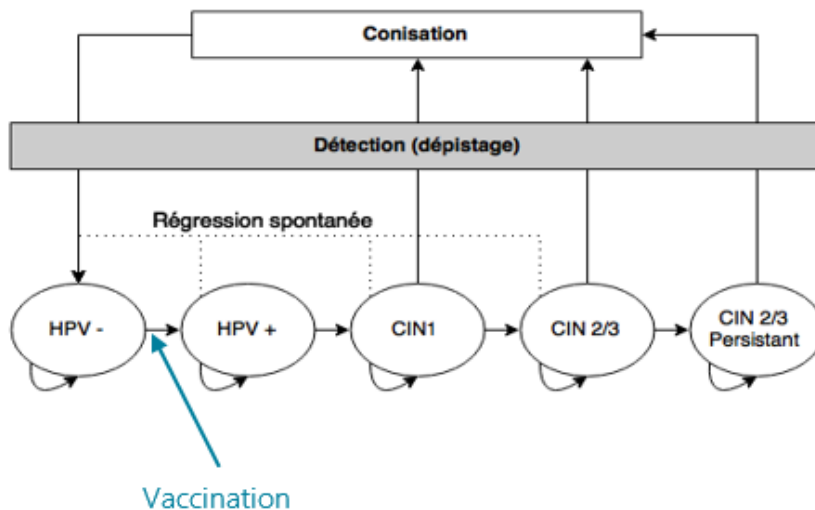
Dans chaque état, les patientes peuvent décéder selon la probabilité de mortalité générale de la population de femmes françaises issues des tables de l'INSEE.

2.1.2 Vaccination

2.1.2.a Modélisation de la protection vaccinale

La vaccination est intégrée au modèle sous la forme d'une réduction de l'incidence des infections HPV à haut risque oncogène chez les femmes vaccinées (Figure 3). Au début de la simulation, le modèle détermine si une femme est vaccinée à 14 ans selon la couverture vaccinale définie dans le scénario.

Figure 3. Intégration de la vaccination dans le modèle



L'efficacité du vaccin nonavalent est fondée sur l'hypothèse d'une efficacité de 97 % (11) pour les géotypes responsables de 88,3 % des cancers du col de l'utérus (12).

L'effet des inégalités sociales de santé sur la participation au dépistage est pris en compte dans le modèle.

Même si des données récentes permettent d'avancer l'existence d'une immunité de groupe pour la vaccination HPV (13), les caractéristiques structurelles du modèle (non dynamique) ne permettent pas de la prendre en compte.

2.1.2.b Couverture vaccinale des femmes CMU-c

Un risque relatif (RR) de vaccination chez les femmes bénéficiant de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c) et non CMU-c, a été intégré au modèle. Il détermine la part des jeunes filles ayant reçu un schéma complet avant 16 ans, selon leur statut CMU-c, pour les cohortes nées entre 1997 et 2000 (N=1 417 369) (travaux réalisés par Santé publique France à partir des données de consommation interrégimes (DCIR) de l'Assurance maladie pour la période 2007-2016 – données non publiées).

¹ Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.

Les résultats de l'analyse univariée ont été pris en compte car les facteurs individuels (année de naissance, régime, déclaration ALD (affection longue durée), remboursement de vaccin DTP (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite), nombre moyen de consultations chez gynécologue et médecin généraliste (MG) par an) et contextuels (taille de l'unité urbaine, taux d'immigrés, Fdep (*French Deprivation index*), indicateur d'accessibilité potentielle localisée (APL) gynécologues, APL MG) ajustés dans le modèle multivarié ne sont pas pris en compte dans le modèle pour déterminer le taux de vaccination (Tableau 1).

Tableau 1. Risque Relatif de vaccination (schéma complet) chez les femmes CMU-c et non CMU-c (données DCIR jeunes filles nées entre 1997 et 2000)

CMU - c	N (%)	CV (%)	RP univariée [IC95 %]	RP multivariée [IC95 %]
Non bénéficiaire	1 172 331 (82 %)	16,81	Ref.	Ref.
Bénéficiaire	165 261 (12 %)	11,01	0,704 [0,693-0,716]	0,65 [0,63-0,67]
Non disponible	79 777 (6 %)	0	x	x

2.1.2.c Durée de protection

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 deux doses. Toutefois, les données actuelles ont montré une durée de protection du vaccin quadrivalent, à ce jour, égale à au moins 10 ans avec une tendance jusqu'à 12 ans pour l'administration de 3 doses (14).

2.1.3 Dépistage

Les stratégies et modalités de dépistage interviennent à chaque cycle de la simulation, permettant une prise en compte des facteurs d'adhésion au dépistage, de sensibilité et spécificité des différentes modalités de dépistage mises en œuvre et des parcours de soins des patientes dépistées.

Les femmes dans les états FIGO III ou FIGO IV ne sont pas concernées par le dépistage dans le modèle. En effet, la probabilité que ces lésions soient symptomatiques rend leur détection peu probable dans le cadre du dépistage.

Le dépistage est indépendant de l'évolution de la maladie. Durant le dépistage, l'histoire naturelle de la maladie évolue au même rythme annuel qu'en dehors des cycles de dépistages. Ceci permet une approche plus réaliste de l'évolution de la pathologie. En effet, des lésions détectées lors d'un cycle peuvent avoir régressé lors d'un test de confirmation l'année suivante.

La présente analyse repose sur le dépistage individuel (DI) associé à l'invitation/relance des non-participantes à réaliser un frottis, avec frottis de confirmation tous les 3 ans à partir de 25 ans puis un test HPV avec frottis de confirmation tous les 5 ans à partir de 35 ans (7).

2.1.3.a Participation au dépistage

La participation spontanée des femmes au dépistage (dépistage individuel, DI) ajoutée à la participation après invitation ou relance (dépistage organisé, DO), est prise en compte dans le modèle. Seules les femmes entre 25 ans et 65 ans participent au dépistage.

2.1.3.a.i Participation spontanée

La fréquence à laquelle les femmes participent au dépistage individuel est déterminée au début de la simulation. Le délai entre deux frottis de dépistage est fondé sur un taux de participation spontanée, le rythme de réalisation des frottis de dépistage (Figure 4, Tableau 2) et le risque relatif de dépistage individuel en fonction des caractéristiques d'âge et de statut CMU-c (Tableau 3).

Figure 4. Rythme de réalisation des frottis de dépistage chez les femmes ayant déjà participé au dépistage individuel (Source : SPF)

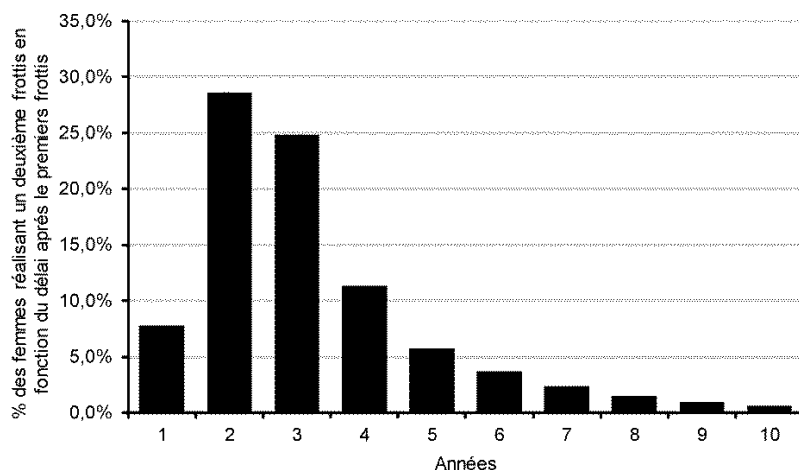


Tableau 2. Distribution de la fréquence de dépistage dans le modèle (Source : SPF)

Rythme de dépistage	Part des patientes
Annuel	5,9 %
2 ans	21,5 %
3 ans	18,7 %
4 ans	8,6 %
5 ans	4,3 %
6 ans	2,8 %
7 ans	1,8 %
8 ans	1,1 %
9 ans	0,7 %
10 ans	0,5 %

La somme de ces fréquences n'est pas égale à 100 % : il est considéré que les femmes ne réalisant pas de dépistage après 10 ans ne participeront jamais au dépistage de façon spontanée.

Tableau 3. RR de participer au dépistage du cancer du col par rapport à la population des femmes éligibles moyenne

Sous-groupe	RR *	Source
Âge		
25 – 30 ans	1,06	Données EGB
30 – 35 ans	1,08	Données EGB
35 – 40 ans	1,07	Données EGB
40 – 45 ans	1,04	Données EGB
50 – 55 ans	0,92	Données EGB
55 – 60 ans	0,82	Données EGB
60 – 65 ans	0,77	Données EGB

Statut CMU-c		
CMU-c	0,80	Données EGB
Non CMU-c	1,03	Données EGB

À chaque cycle, les femmes ont une probabilité de ne plus participer spontanément. Cette probabilité permet de prendre en compte la réduction de la participation avec l'âge dont l'une des explications est l'arrêt des consultations de suivi gynécologique.

2.1.3.a.ii Participation après invitation ou relance

À chaque cycle, les femmes n'ayant pas réalisé de dépistage ou ayant reçu une invitation depuis une durée supérieure à la fréquence de DO, sont invitées à participer au dépistage. Les femmes invitées ont une probabilité de participer après invitation estimée à partir des données des expérimentations réalisées au sein de 13 départements entre 2010 et 2014 (15). Elle est ajustée en fonction du risque relatif de participation lié aux caractéristiques d'âge et de statut CMU-c (Tableau 3). Cette probabilité de participation est indépendante du rythme de participation spontanée au DI. Les femmes ne participant pas après l'invitation sont relancées une fois avec un taux de participation associé spécifique.

Les femmes n'ayant pas participé après une invitation et une relance ne sont pas réinvitées pendant une durée correspondant à la fréquence de DO définie à 3 ans. Cette hypothèse est nécessaire du fait de l'absence de données sur les taux de participation après invitation et relance tous les 5 ou 10 ans. Les femmes peuvent toutefois participer spontanément dans l'intervalle.

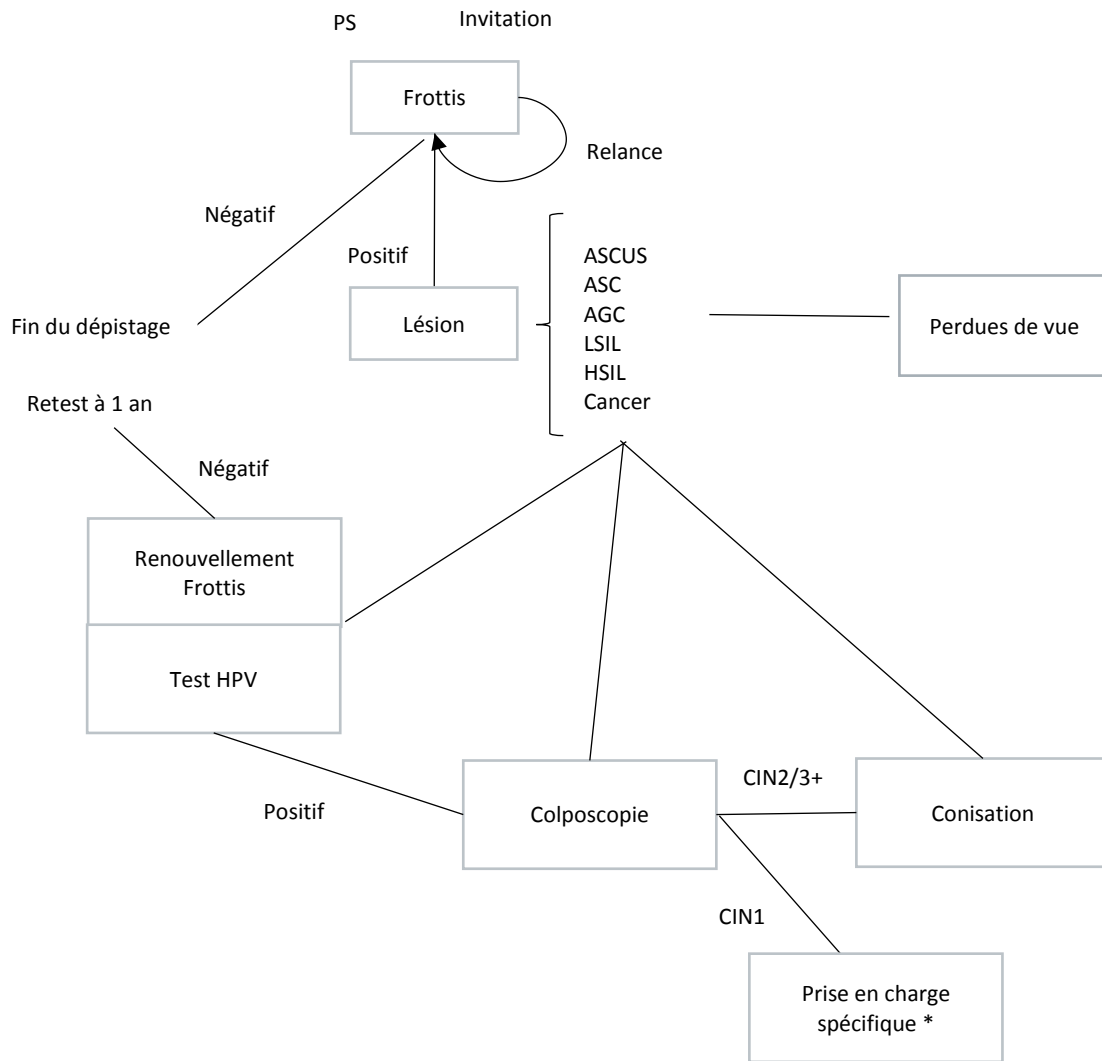
2.1.3.b Cycle du dépistage

Lorsque les femmes participent au dépistage, elles rentrent dans un cycle de dépistage. Le déroulement de ce cycle dépend de la modalité de dépistage. Les femmes de 25 à 35 ans réalisent le dépistage par frottis tous les 3 ans. Les femmes de plus de 35 ans réalisent un test HPV tous les 5 ans.

2.1.3.b.i Dépistage primaire par frottis

La Figure 5 ci-dessous décrit le circuit du dépistage primaire par frottis, quelle que soit la modalité de participation.

Figure 5. Circuit du dépistage primaire par frottis



*La prise en charge du CIN1 est décrite ci-après. ASCUS : *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; ASC : *Atypical Squamous Cells*, Atypies des cellules malpighiennes ; AC : Atypie des cellules glandulaires ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade.

Les femmes participantes réalisent un frottis. La probabilité que le frottis soit positif dépend de l'état dans lequel se trouve la femme et de la performance du frottis (sensibilité et spécificité) (Tableau 4).

Tableau 4. Probabilité que le frottis soit positif

	Probabilité d'être positif	Probabilité d'être négatif
HPV+/HPV- /CIN1	1 - Spécificité	Spécificité
CIN 2/3+	Sensibilité	1 - Sensibilité

Lorsque le frottis est négatif, la femme sort du cycle de dépistage. Lorsque le frottis est positif (ASCUS+), la lésion identifiée au frottis est déterminée parmi les résultats possibles. Les probabilités d'obtention d'une lésion sont fonction de l'état de la pathologie dans lequel se situe la femme (saine, porteuse HPV, CIN1, CIN2/3) et a été obtenue à partir des données de l'expérimentation de DO en Alsace (Tableau 5). Le modèle considère qu'un cancer est systématiquement retrouvé pour les femmes dans l'état FIGO.

Tableau 5. Probabilité des lésions au frottis en fonction de l'état de la pathologie (source : expérimentation Alsace)

	ASCUS	ASC	AGC	LSIL	HSIL	cancer
HPV-	53,5 %	1,5 %	2,7 %	40,1 %	2,3 %	0,0 %
HPV+	53,5%	1,5%	2,7%	40,1%	2,3%	0,0%
CIN1	53,5 %	1,5 %	2,7 %	40,1 %	2,3 %	0,0 %
CIN2/3	26,2 %	6,0 %	9,6 %	32,4 %	23,2 %	2,6 %

La prise en charge après un frottis de dépistage positif est déterminée parmi cinq modalités possibles en fonction de la lésion obtenue au frottis selon les données de l'expérimentation de dépistage organisé en Alsace (Tableau 6) (9) (Haute Autorité de santé 2010).

Tableau 6. Probabilité de prise en charge en fonction des lésions obtenues au frottis (source : expérimentation Alsace)

	ASCUS	ASC	AGC	LSIL	HSIL	cancer
Renouvellement PAP	36,9 %	36,3 %	6,5 %	36,2 %	21,4 %	10,0 %
Test HPV	10,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Colposcopie	23,9 %	48,8 %	30,7 %	32,0 %	50,1 %	85,0 %
Conisation	1,3 %	7,1 %	7,0 %	3,5 %	19,1 %	5,0 %
Perdues de vue	27,1 %	7,8 %	55,9 %	28,3 %	9,4 %	0,0 %

Les femmes réalisant un nouveau frottis ou un test HPV ont une probabilité d'avoir un test positif qui est déterminé de la même façon que pour le premier frottis (Tableau 6, Tableau 4). En cas de test positif, les femmes vont vers la colposcopie. En cas de test négatif, les femmes sortent du cycle de dépistage et réalisent un nouveau frottis l'année suivante. La sensibilité et la spécificité de la colposcopie ont été considérées comme parfaites (SE/SP = 100 %) :

- HPV-/+ : Négatif ;
- CIN1/2/3+ : Positif.

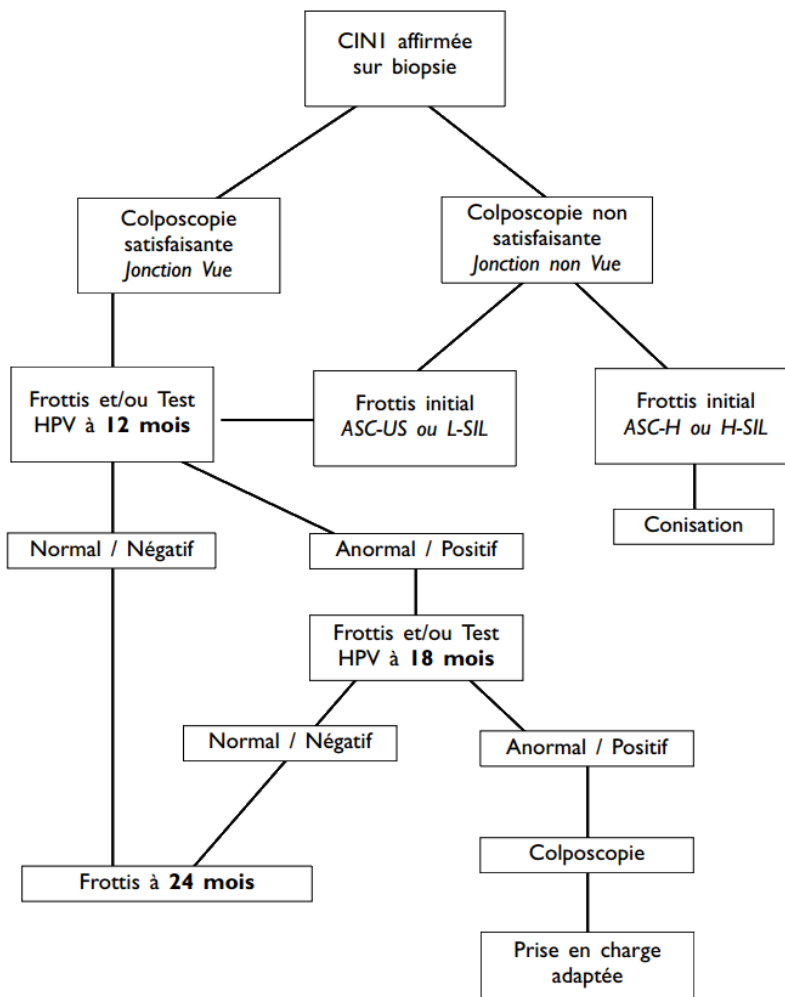
Les femmes avec une colposcopie négative sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal. Les femmes avec un CIN2/3 vont vers la conisation. Les femmes avec un cancer rejoignent l'état cancer diagnostiqué. Une efficacité de 95 % a été considérée pour la conisation. Dans tous les cas, la conisation marque la fin du cycle de dépistage. Les femmes recevant une conisation ont 95 % de chance de succès, dans ce cas elles poursuivent la simulation dans l'état HPV-. Les 5 % de femmes chez qui la conisation est un échec poursuivent la simulation dans leur état de santé (par exemple CIN 2/3).

Enfin, une partie des femmes ne complète pas le cycle complet de la prise en charge. Ce taux de perdues de vue est également issu des données de l'expérimentation de dépistage organisé (DO) en Alsace. Les femmes sortant du cycle de dépistage demeurent dans le même état sauf après une conisation réussie ou la prise en charge du cancer.

Les femmes avec un CIN1 reçoivent une prise en charge spécifique fondée sur les recommandations du CNGOF (Figure 6) (16) :

- les femmes ayant eu un résultat de type HSIL (lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade) ou ASC-H (cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) au cours des précédents frottis réalisent une conisation d'emblée ;
- les femmes dont les résultats étaient différents réalisent deux nouveaux frottis (à 12 et 18 mois). S'ils sont anormaux, une conisation est réalisée après une nouvelle colposcopie de contrôle ;
- si un seul ou aucun des frottis n'est anormal, les femmes retournent dans le dispositif de dépistage classique (DI/DO) et réalise un nouveau frottis à 24 mois.

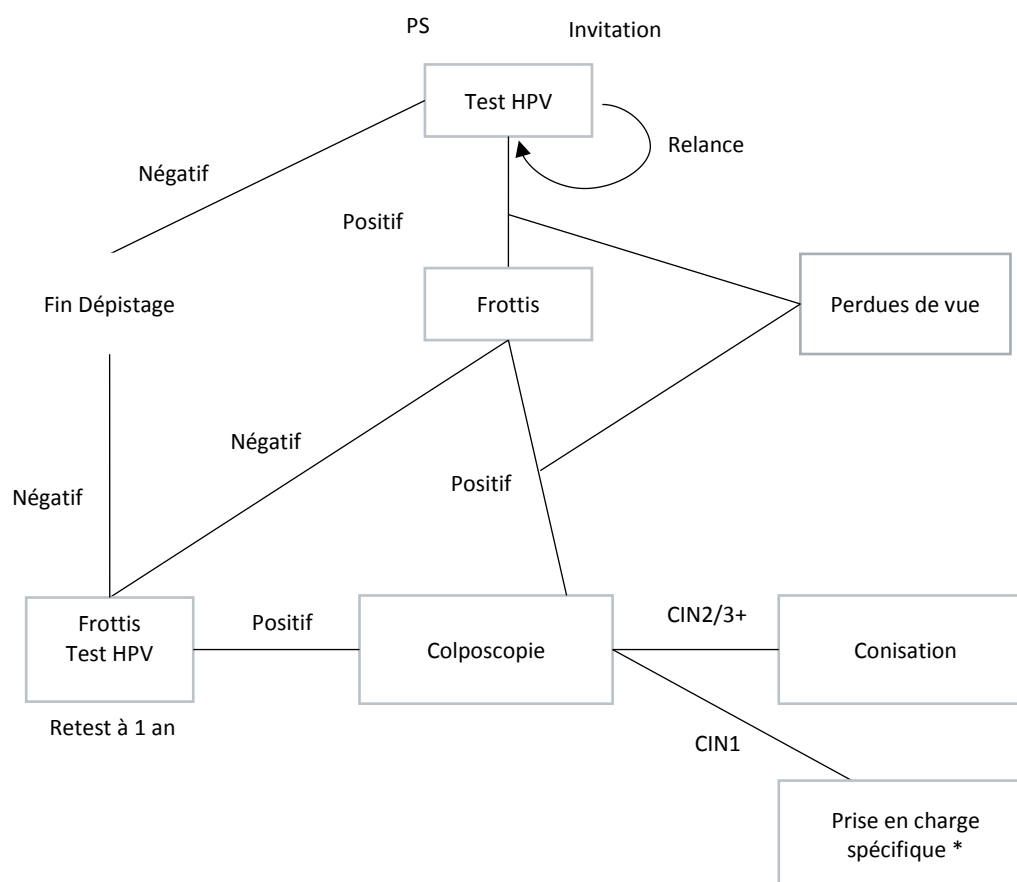
Figure 6. Prise en charge des lésions de type CIN 1



2.1.3.b.ii Dépistage primaire par test HPV

Les femmes participantes de moins de 35 ans ne sont pas éligibles, dans le modèle, au dépistage primaire par test HPV. Celles-ci réalisent systématiquement un dépistage par frottis. Les femmes de plus de 35 ans réalisent un test HPV. La probabilité que le test soit positif est estimée de la même façon que pour le frottis (Tableau 4). La Figure 7 ci-après décrit le circuit du dépistage primaire par frottis, quelle que soit la modalité de participation. Le circuit est fondé sur l'expérimentation du test HPV dans le cadre du dépistage organisé.

Figure 7. Circuit du dépistage primaire par HPV



Les femmes avec un test HPV négatif sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal. Le délai de participation après un test HPV négatif est fixé à 5 ans. Le modèle considère que les femmes réalisent le test suivant à la bonne échéance si leur rythme de dépistage spontané était inférieur au délai de réalisation d'un nouveau test. Sinon, les femmes réalisent le nouveau test à l'échéance de leur participation spontanée. Elles ne sont plus considérées comme des non-participantes jusqu'à la prochaine échéance de test HPV, et ne sont donc pas invitées.

Les femmes habituellement non-participantes ne participent pas à nouveau spontanément sauf après invitation et relance.

Les femmes avec un test HPV positif réalisent un frottis de confirmation. En cas de confirmation, les femmes réalisent une colposcopie et la suite de la prise en charge est identique à celle succédant au dépistage primaire par frottis.

En cas de frottis de confirmation négatif, les femmes réalisent un nouveau test HPV et un frottis de contrôle à 1 an. Si un seul des deux tests est positif, les femmes vont vers la colposcopie. Si les deux tests sont négatifs, les femmes retournent dans le cycle de dépistage normal.

Lors du test HPV primaire et du frottis, les femmes ont une probabilité d'être perdues de vue (Tableau 7). Dans ce cas, elles sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal.

Le délai avant le prochain test dépend alors de la fréquence de participation spontanée de la femme.

Tableau 7. Probabilité de ne pas réaliser l'intégralité du cycle de dépistage pour le dépistage primaire par test HPV

Perdus de vue après	Probabilité	Source
Test HPV +	19,4 %	START-HPV, Ardennes
Frottis +	28,3 %	Expérimentation Alsace

Le taux de perdus de vue observé dans l'expérimentation START-HPV, Ardenne a été utilisée pour déterminer la probabilité de ne pas réaliser un frottis après un test HPV positif (19 %).

Le taux moyen de perdus de vue observé dans l'expérimentation de dépistage organisé (DO) en Alsace, pondéré par la répartition des lésions pour les HPV+, a été utilisé pour estimer la probabilité totale de ne pas réaliser un cycle de dépistage complet. Ce taux est de 28 %. Ce choix permet de rendre comparables les taux de perdus de vue en fonction des modalités de dépistage par frottis et par test HPV. Enfin, la probabilité d'être perdu de vue après un frottis positif a été estimée, en retranchant le taux de perdus de vue à l'étape test HPV du taux total.

2.1.3.b.iii Impact du dépistage organisé (DO) sur le taux de perdus de vue

L'un des impacts attendus du DO est la réduction des perdus de vues grâce au suivi réalisé par les structures de gestions.

Les données de perdus de vue utilisées dans le modèle sont issues des données de la littérature, et correspondent à une situation ne prenant pas en compte l'impact des structures de gestion sur l'amélioration du suivi dans le cadre d'un dépistage organisé.

Pour les lésions HPV-, HPV+ et CIN1 qui représentent la grande majorité des résultats, le taux moyen de perdus de vue sans intervention du centre de gestion a été estimé à partir des données de l'expérimentation Alsace à 27.7 %.

Afin d'estimer l'impact des centres de gestion, nous avons utilisé les données transmises par la structure de gestion de la région de Tours pour la période 2010 – 2013 (Tableau 8).

Tableau 8. Données de perdus de vue Tours 2010-2013

	Taux de médecins contactés	Taux de femmes contactées	Taux Pdv
AGC	48,82 %	31,75 %	2,37 %
ASC-H	67,69 %	34,50 %	1,31 %
ASC-US	37,08 %	45,30 %	6,61 %
HSIL	69,42 %	26,96 %	3,42 %
LSIL	41,38 %	41,00 %	6,85 %

En reprenant la distribution des lésions issue des données de l'expérimentation Alsace pour les femmes HPV+, HPV- et CIN1, le taux moyen de perdus de vue dans la région de Tours est de 6,4 % soit une baisse de 77 %. Cette baisse de 77 % constitue l'hypothèse de base de l'efficacité des centres de gestion sur la réduction du taux de perdus de vue dans le scénario de référence.

2.1.4 Probabilités de transition

Les risques annuels d'évolution des lésions précancéreuses sont présentés dans le Tableau 9. Ils sont issus du modèle source utilisé. Ces données sont fondées sur une revue systématique de la littérature réalisée lors de la conception du modèle source.

Tableau 9. Probabilités de transition dans le modèle

Évolution	Risque annuel	Source
Infection HPV (HR) → CIN 1	5,0 %	Moscicki et al. (2001) (17)
Régression CIN1	50,0 %	Melnikow et al. (1998) (18), Nobbenhuis et al. (2001) (19), Sanders and Taira (2003) (20), Van De Velde et al. (2007) (21)
CIN1 → CIN 2/3	12,0 %	Melnikow et al. (1998) (18), Sanders and Taira (2003) (20), Van De Velde et al. (2007) (19)
Régression CIN2/3	27,5 %	Melnikow et al. (1998) (18)
CIN2/3 → CIN 2/3 persistant	12,5 %	Melnikow et al. (1998) (18)

Le risque d'évolution de la lésion CIN 2/3 persistant vers une lésion cancéreuse a été estimé en calibrant le modèle, à partir de l'incidence observée des cancers par âge.

2.1.4.a Performances des tests de dépistage

La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage pour détecter des lésions CIN2/3 sont issues d'une revue de la littérature ciblée sur MEDLINE sur les 10 dernières années. Les méta-analyses les plus récentes ont été retenues en priorité (Tableau 10).

Tableau 10. Performance diagnostique des tests de dépistage pour détecter une lésion CIN2/3+

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité	Source
Frottis en dépistage primaire	70,0 % (57,0 % - 80,0 %)	95,0 % (92,0 % - 97,0 %)	Mustafa et al. (2015)(24)
Frottis après HPV +	85,9 % (76,6 % - 92,1 %)	65,9 % (63,1 % - 68,6 %)	Bergeron et al. (2015) (25)
Test HPV en dépistage primaire	94,0 % (89,0 % - 97,0 %)	90,0 % (86,0 % - 93,0 %)	Mustafa et al. (2015)(24)
Test HPV après frottis +	100,0 % (NR)	61,1 % (NR)	Mayrand et al. (2007) (26)

Par ailleurs, pour l'efficacité du *cotesting* HPV/PAP, la sensibilité et la spécificité ont été estimées en considérant qu'un *cotest* positif correspond à l'un des deux tests positifs (PAP+ ou HPV+ ou HPV/PAP+). Blatt et al. ont estimé la sensibilité et la spécificité du *cotesting* à 99,1 % et 11,2 % respectivement. En utilisant les caractéristiques des tests issues des données de Mustafa *et al.* 2015 (22) pour les tests réalisés indépendamment et la définition du test positif utilisé par Blatt *et al.* 2015 (25), la sensibilité du *cotesting* pour les lésions CIN2/3 est de 98,2 % pour une spécificité de 85,5 %.

En pratique, ces données étant très similaires aux données de Blatt *et al.*, les données de Mustafa *et al.* ont été retenues dans le modèle afin de conserver une plus grande homogénéité des sources et limiter l'incertitude.

2.1.4.a.i Frottis

2.1.4.a.i.i Frottis en dépistage primaire

La sensibilité et la spécificité du frottis pour détecter des lésions CIN2/3 ont été obtenues à partir de la méta-analyse de Mustafa *et al.* 2015 (22) qui incluait 32 articles.

Les valeurs de sensibilité et de spécificité retenues sont celles qui correspondent aux articles comparant le test HPV et le frottis (11 études, 39 050 femmes) afin de garantir une meilleure comparabilité à la performance du test HPV en dépistage primaire.

2.1.4.a.i.ii Frottis après HPV positif

La réalisation d'un frottis après un test HPV positif est susceptible d'augmenter la sensibilité du frottis *via* une plus grande attention de l'anatomopathologiste lisant le frottis et sachant que la femme est porteuse d'un HPV oncogène.

Ainsi, la performance diagnostique du frottis après HPV positif a été estimée à partir d'une étude ancillaire de l'essai randomisé contrôlé NTCC qui comparait en Italie le dépistage primaire par frottis au dépistage primaire par test HPV.

Chez les femmes ayant un test HPV positif, la sensibilité et la spécificité du frottis pour détecter une lésion CIN2/3 étaient de 85,6 % et 65,9 % respectivement. Ces résultats sont cohérents avec ce qui était attendu :

- une plus grande sensibilité du fait d'une plus grande vigilance de l'anatomopathologiste ;
- une plus faible spécificité du fait de la crainte de laisser passer une lésion.

2.1.4.a.ii Test HPV

2.1.4.a.ii.i Test HPV en dépistage primaire

La sensibilité et la spécificité du test HPV pour détecter des lésions CIN2/3 ont été obtenues à partir de la méta-analyse de Mustafa *et al.* 2015 (22) qui incluait 32 articles.

Les valeurs de sensibilité et de spécificité retenues sont celles qui correspondent aux articles comparant le test HPV et le frottis (11 études, 39 050 femmes) afin de garantir une meilleure comparabilité à la performance du frottis en dépistage primaire.

2.1.4.a.ii.ii Test HPV après frottis positif

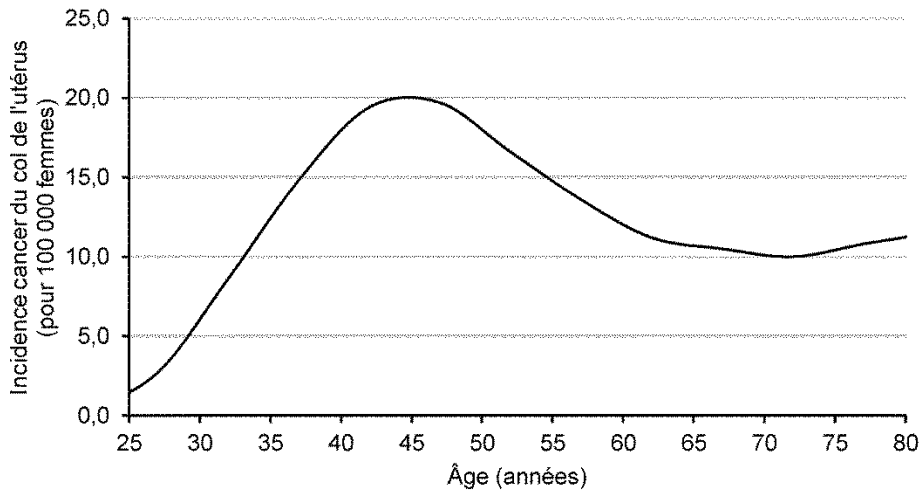
La sensibilité et la spécificité du test HPV au regard des lésions CIN2/3 dans la population des femmes ayant une lésion positive lors du frottis, ont été obtenues à partir d'un essai randomisé chez 10 154 femmes comparant la séquence de dépistage frottis puis test HPV à test HPV puis frottis.

2.1.5 Calibration

2.1.5.a Probabilité de transition CIN2/3 persistant → Cancer FIGO I

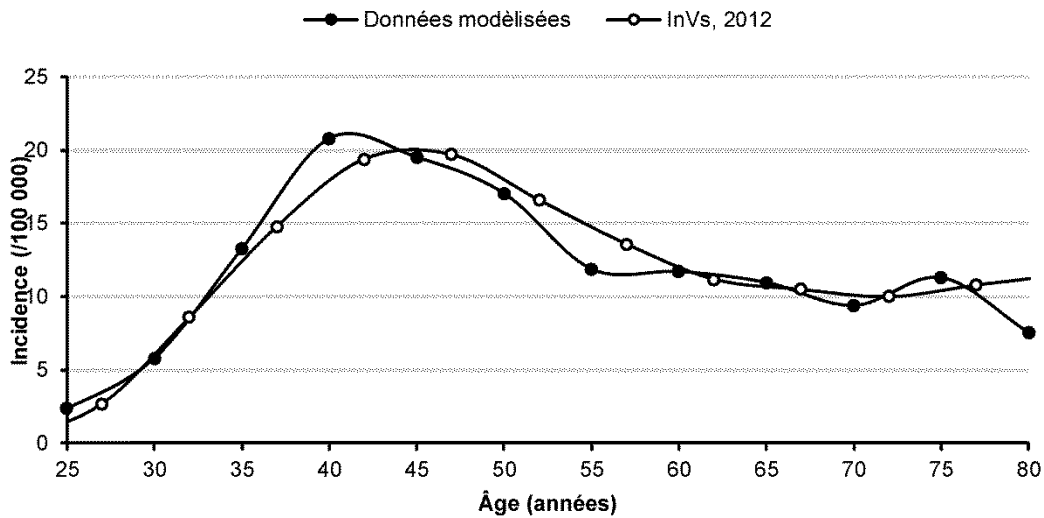
Les probabilités de transitions par l'âge de l'état CIN 2/3 persistant à l'état cancer FIGO I n'étaient pas disponibles dans la littérature. Celles-ci ont été obtenues en calibrant le modèle sur les données d'incidence du cancer par âge disponible pour l'année 2012 (Figure 8).

Figure 8 Incidence du cancer de l'utérus par âge (source : Binder-Foucard, 2013)



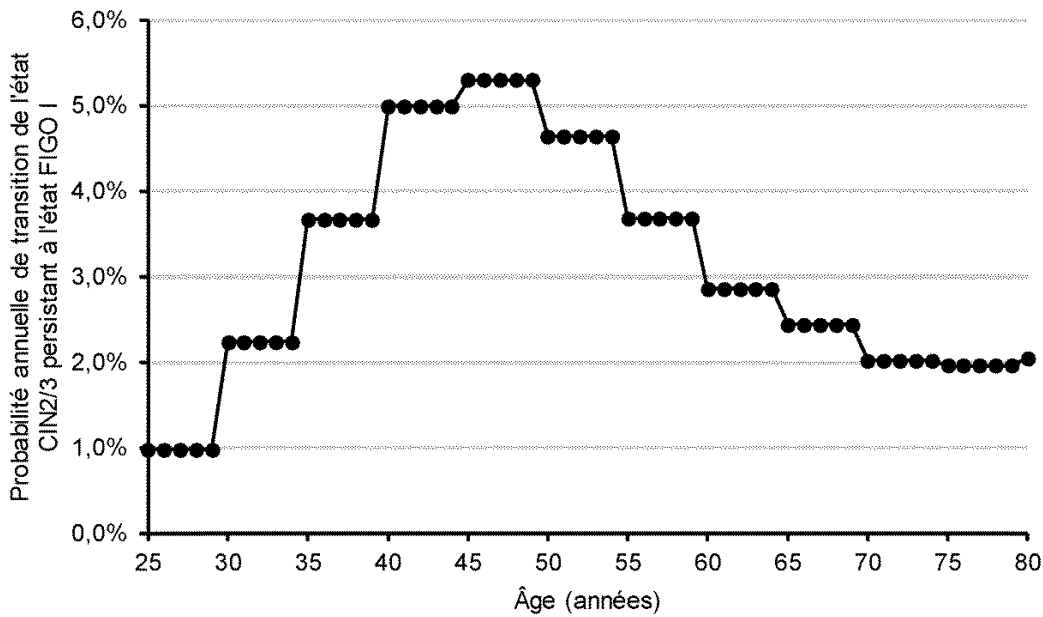
La calibration a été réalisée en simulant à l'aide du modèle une cohorte de femmes, initiée à l'âge de 14 ans, réalisant le dépistage spontané avec une participation égale à la participation observée dans l'étude EGB. Les probabilités de transitions de l'état CIN 2/3 persistant à l'état cancer FIGO I ont ensuite été ajustées dans un intervalle de données probables afin de reproduire l'incidence observée du cancer par âge. Les résultats de la calibration sont donnés en Figure 9.

Figure 9. Résultat de la calibration du modèle



La calibration permet d'obtenir une adéquation satisfaisante entre les données modélisées et les données observées. Les probabilités de transition ainsi obtenues sont présentées dans la Figure 10.

Figure 10. Probabilité de transition de l'état CIN2/3 persistant à FIGO I par âge



Après 80 ans, la probabilité de transition a été considérée comme constante.

2.1.5.b Taux de dépistage

Du fait des nombreux paramètres agissant sur le taux de participation des femmes (CMU-c, âge, participation au DI et au DO sur invitation et relance), le modèle a été calibré sans DO avec frottis tous les 3 ans de manière à reproduire la participation observée de 61,2 % à 4 ans (données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)). Puis, l'effet du DO a été ajouté (résultats des expérimentations du DO entre 2010-2014, des effets de l'invitation initiale et de la relance sur les taux de participation).

2.1.6 Données de qualité de vie

Les utilités de base ont été reprises de la littérature et sont différentes en fonction de l'âge, afin de prendre en compte l'impact sur la qualité de vie de l'augmentation de l'âge associé à l'apparition de comorbidités. Ces utilités sont issues d'une étude en population générale chez 1 956 individus et sont fondées sur l'utilisation de l'échelle EQ-5D avec les valorisations françaises (26). Le Tableau 11 présente les valeurs d'utilité utilisées.

Tableau 11. Utilité de base appliquée dans le modèle

Âge	Utilité	
18-29	0,86	Perneger <i>et al.</i> 2010 (26)
30-39	0,86	
40-49	0,84	
50-59	0,81	
60-69	0,8	
70-79	0,76	
80+	0,74	

Une revue des données d'utilité prises en compte dans des modèles existants et publiés a été réalisée. Peu de données d'utilité élicitées en Europe et/ou par instrument générique ont été retrouvées.

La valorisation par la qualité de vie du parcours des patientes dans le modèle est basée sur l'application de désutilités associées aux états diagnostiqués et/ou symptomatiques : les femmes ignorant qu'elles sont porteuses de lésions n'ont pas une qualité de vie diminuée du fait de l'absence de conséquences sur la qualité de vie de celles-ci.

Les désutilités identifiées dans la littérature et retenues dans le modèle sont finalement celles utilisées dans le modèle de Demarteau afin de maintenir la cohérence avec le modèle source. Ces données ont déjà été utilisées dans le contexte français. Les désutilités finalement retenues concernent les conséquences de la prise en charge des lésions CIN1 et CIN2/3, et le cancer (Tableau 12).

Tableau 12. Désutilité appliquée dans le modèle

États	Désutilité	Source
Diagnostic CIN1	0,01	Demarteau <i>et al.</i> 2011 (8)
Diagnostic CIN2/3	0,01	
Cancer (1 an)	0,27	
Cancer (années suivantes)	0,06	Korfage <i>et al.</i> 2009 (27)

Les désutilités associées au CIN1 et CIN2/3 sont appliquées pour un cycle durant le cycle de dépistage pour les femmes ayant réalisé une coloscopie dans les états CIN1 et CIN2/3.

Les femmes ayant un cancer du col de l'utérus voient leur qualité de vie affectée à partir du diagnostic ou de l'apparition des symptômes du cancer. La désutilité associée est alors appliquée au cycle au cours duquel la maladie est mise en évidence. Les cycles suivants, une désutilité moindre de « survie cancer » est appliquée pendant 14 ans. Quinze ans après le diagnostic de cancer, aucune désutilité liée au cancer n'est appliquée.

2.1.7 Données de coûts

Des consommations de ressources sont associées aux états du modèle qui font l'objet d'un dépistage du cancer du col (organisé ou individuel) ou d'un processus de soin (cancers diagnostiqués). Ces ressources sont ensuite rattachées à leurs coûts de production unitaires.

2.1.7.a Coûts unitaires

Les tableaux suivants présentent les coûts unitaires utilisés dans le modèle.

2.1.7.a.i Actes médicaux

Les prix unitaires des actes médicaux sont fondés sur les tarifs de l'Assurance maladie (Tableau 13).

Tableau 13. Prix unitaires des actes médicaux

Acte	Tarif (€)	Source
Consultations		
Gynécologue	28,00	CS + MCS + MPC
Médecin Généraliste	26,00	CS + MPC
Sage-Femme	23,00	CS
Dépassement		
Gynécologue	32,50	Données Eco-santé
Médecin Généraliste	0,00	Pas de dépassement
Acte de prélèvement		
Gynécologue	6,23	CCAM
Médecin Généraliste	6,23	CCAM

Sage-femme	6,23	CCAM
LABM	12,96	NABM
Analyse du prélèvement		
Analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide	15,40	NABM
Recherche d'ADN HPV	27,00	NABM
Examen de confirmation		
Colposcopie	49,82	CCAM
Conisation	93,42	CCAM

2.1.7.a.ii Dépistage organisé

Le coût du dépistage organisé a été estimé à partir des données des expérimentations de DO (Tableau 14).

Ces coûts comprennent :

- les frais de gestion du programme, incluant la gestion de la base de données, des invitations et du suivi des patientes ;
- les frais de relance.

Les frais de gestion et d'invitation en cas de généralisation ont été estimés à partir des données communiquées par le ministère en charge de la santé pour le cancer colorectal (CCR). Le dépistage organisé du cancer colorectal a été retenu dans la mesure où les modalités d'invitation et d'organisation sont similaires avec le dépistage du cancer du col (fondé sur un examen biologique). Le coût unitaire moyen d'une personne invitée pour le DO du CCR a été estimé à 7 € avec des bornes allant de 11 € à 4 €. L'estimation à partir des données de la structure de gestion de Tours situait ce coût à 3,15 € par femme invitée, soit un coût proche de la borne inférieure. Afin d'être conservateur, les coûts du CCR ont été préférés.

Les frais postaux pour l'envoi du courrier ont été estimés à 50 % du prix du timbre.

Tableau 14. Coût unitaire lié à l'organisation du dépistage organisé

	Coût unitaire	Source
Gestion base des patientes + envois invitations courrier (/femme invitée)	7 €	Fondé sur le coût unitaire par invitation du cancer colorectal (données ministère)
Envoi courrier Relance	0,40	50 % coût d'un timbre

2.1.7.b Consommation de ressource

2.1.7.b.i Invitation et relance

Le coût de l'invitation est appliqué pour les modalités concernées à chaque femme invitée (non-participantes spontanément) lors de l'invitation à un cycle de dépistage.

Le coût de la relance est appliqué à chaque femme non-participante à l'issue de l'invitation.

2.1.7.b.ii Cycle de dépistage

Les ressources consommées liées aux étapes des cycles de dépistage sont :

- consultation + dépassement (DI uniquement) + actes de prélèvement + analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide pour le frottis cervico-utérin en test primaire (25-35 ans) ;

- consultation + dépassement (DI uniquement) + actes de prélèvement + recherche d'ADN HPV pour le test HPV en dépistage primaire (>34 ans) ;
- consultation + dépassement + actes de prélèvement + analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide pour le frottis standard de confirmation.

Pour les actes de dépistages, le coût de la consultation, du dépassement et de l'acte de prélèvement est fondé sur la répartition des préleveurs observés dans les données rapportées dans les recommandations HAS de 2010 (9) (Tableau 15).

Tableau 15. Répartition des préleveurs

Préleveur	Part
Gynécologue	90 %
Médecin Généraliste	10 %
Sage-Femme	0 %
LABM	0 %

Pour les actes de dépistages initiaux réalisés par les femmes participant spontanément, le coût de la consultation avec le gynécologue et les dépassements associés n'ont pas été inclus. En effet, nous avons fait l'hypothèse que le prélèvement est toujours réalisé dans le cadre de l'examen gynécologique annuel et qu'il ne génère pas de coûts additionnels en dehors de l'acte de prélèvement. Les consultations avec les autres préleveurs ont été incluses.

Pour les actes de dépistage initiaux réalisés par les femmes participant après invitation ou relance, aucun dépassement n'a été inclus en faisant l'hypothèse que le tarif secteur 1 devait être appliqué dans le cadre d'un acte de dépistage (Article L1411-2 du Code de la Santé Publique). Toutefois, contrairement aux femmes participant spontanément, le coût de la consultation gynécologique a été inclus. En effet, nous avons considéré que ces femmes ne réalisaient pas un suivi gynécologique régulier et que le dépistage générerait donc une consultation qui n'aurait pas eu lieu autrement.

Pour les examens de confirmation, nous avons considéré que tous les prélèvements étaient effectués par un gynécologue avec dépassements d'honoraires, en faisant l'hypothèse que ces actes se situaient dans le cadre de la confirmation diagnostique et non plus du dépistage.

Les ressources consommées sont appliquées dans le modèle pour chaque femme lors d'un cycle de dépistage.

Les frottis sont associés à un taux d'examen illisible d'1 % fondé sur les données observées au cours des expérimentations du dépistage organisé. Cela n'a pas d'impact sur la participation ou le suivi des patientes dans le modèle. Ils impactent uniquement les coûts, du fait de la réalisation d'un deuxième examen pour une partie des femmes (consultation, prélèvement, analyse).

2.1.7.c Coûts associés aux cancers diagnostiqués et/ou asymptomatiques

Le coût lié au cancer diagnostiqué et/ou symptomatique est fondé sur les données utilisées dans le modèle publié par Dervaux et al., repris dans le rapport 2010 de la HAS « État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ». Ces coûts sont fondés sur une analyse rétrospective de 42 cas incidents de cancer du col de l'utérus, et portent uniquement sur l'année suivante (Tableau 16).

Tableau 16. Coût de la prise en charge du cancer

État	Coût (€)	Source
Stade FIGO 1	1 041,95	Dervaux <i>et al.</i> 2008 (28)
Stade FIGO 2	1 818,86	
Stade FIGO 3	25 817,84	
Stade FIGO 4	30 582,83	

Le coût est appliqué en une fois dans le modèle, lors du passage d'un état FIGO non diagnostiqué à l'état diagnostiqué.

2.1.7.d Vaccination

Un coût de vaccination tenant compte du coût total pour l'administration (deux consultations et l'acquisition des deux doses pour chaque couverture vaccinale) est appliqué à l'initiation du modèle.

L'analyse de référence est basée sur le coût actuel de vaccination par Gardasil®9, soit 135,68 € par dose (perspective collective). Le coût d'administration de la dose est de 26,40 € (moyenne du prix d'une consultation chez les prescripteurs de la vaccination - avis d'efficacité Gardasil®9 de la HAS). Le coût de vaccination par Gardasil®9 fait l'objet de scénarios présentés dans le Tableau 17.

Pour les scénarios avec une couverture vaccinale de 50 %, 70 % et 85 %, un coût additionnel a été intégré, représentant le coût d'une campagne de communication média (hypothèse d'un coût de campagne de communication pour cette cohorte équivalent à celui correspondant à la vaccination contre la grippe répétée sur quatre années soit 1,8 million d'euros. En effet, chaque campagne de communication annuelle ciblant les jeunes filles de 11 à 14 ans, les jeunes filles de la cohorte seront ciblées à 11, 12, 13 et 14 ans, soit 4 années.

Un scénario a également été effectué en prenant en compte un coût du vaccin dit « européen » équivalent au coût moyen des vaccins disponibles dans 15 autres pays européens (49,10 €/dose).

Tableau 17. Scénarios de coût de vaccination par Gardasil®9

Scénario	Coût
Analyse de référence (coût de deux consultations + deux doses avec coûts français)	324,16 €/jeune fille vaccinée (+ 1,8 million € /cohorte pour CV > 50 %)
Prix du vaccin moyen européen (coût de deux consultations + deux doses avec des coûts européens) : analyse avec le coût moyen européen d'acquisition par dose de 49,10 € (29)	151 €/jeune fille vaccinée (+ 1,8 million € /cohorte pour CV > 50 %)

2.2 Synthèse des paramètres du modèle

Tableau 18. Synthèse des paramètres du modèle

Paramètre	Valeur (analyse de référence)	Source
Âge à l'initiation	14	Recommandations HCSP
Taille de la cohorte	800 000	
Taux d'actualisation	4 % par an, 2 % après 30 ans	HAS (9)
Efficacité Gardasil®9	97 %	Huh <i>et al.</i> 2017 (11)
Part des génotypes couverts par Gardasil®9 dans le développement de CCU	88,3 %	Riethmuller <i>et al.</i> 2015 (12)
RR vaccination femmes bénéficiaires CMU-c par rapport aux non bénéficiaires	0,704	SPF
Durée de protection	20 ans / Vie entière	Hypothèse
Participation dépistage	Résultats des expérimentations du DO	SPF
Distribution fréquence dépistage	Tableau 2	SPF
RR de participation au dépistage par âge et statut CMU-c	Tableau 3	EGB (28)
Sensibilité/Spécificité des tests	Tableau 10	Mustafa <i>et al.</i> (2015) (22) Bergeron <i>et al.</i> (2015) (23) Mayrand <i>et al.</i> (2007) (24)
Probabilité des lésions au frottis en fonction de l'état de la pathologie	Tableau 5	Expérimentation Alsace
Probabilité de prise en charge en fonction des lésions obtenues au frottis	Tableau 6	Expérimentation Alsace
Taux de pertues de vue	Tableau 7	Expérimentations START-HPV, Ardennes, Alsace
Diminution du taux de pertues de vue dans le DO	77 %	Expérimentations Tours, Alsace
Probabilités de transition	Tableau 9	Moscicki <i>et al.</i> 2001 (17), Melnikow <i>et al.</i> 1998 (18), Nobbenhuis <i>et al.</i> 2001 (19), Sanders & Taira 2003 (20), Van De Velde <i>et al.</i> 2007 (21)
Utilités par âge	Tableau 11	Perneger <i>et al.</i> 2010 (26)
Désutilités associées aux états de santé/événements	Tableau 12	Demarteau <i>et al.</i> 2011 (8), Korfage <i>et al.</i> 2009 (27)
Coûts associés aux actes médicaux	Tableau 13	Tarifs Assurance maladie
Coûts liés au DO	Tableau 14	Résultats expérimentations, DO cancer colorectal, hypothèses
Répartition préleveurs	Tableau 15	HAS (9)
Coûts de prise en charge cancer	Tableau 16	Dervaux <i>et al.</i> 2008 (28)
Coût de vaccination	Tableau 17	Tarifs de commercialisation en France et en Europe

3. Scénarios

La situation de base choisie est celle d'une cohorte de jeunes filles vaccinées à 14 ans avec un taux de vaccination actuel de 21,4 % (2017) et qui bénéficieront à partir de 25 ans d'un dépistage des lésions et des cancers du col (les femmes de 25 à 35 ans réalisent le dépistage par frottis tous les 3 ans et les femmes de plus de 35 ans réalisent un test HPV tous les 5 ans). Le taux de participation au dispositif de dépistage est celui attendu avec de la mise en place du dépistage organisé (DO). Les différents scénarios ont ainsi tous été comparés à cette situation (cf. 2.1.5.b). Tous sont basés sur la vaccination par le vaccin nonavalent.

Les scénarios sont les suivants :

- impact de l'augmentation de la couverture vaccinale (CV) ;
- impact de l'augmentation de la couverture vaccinale conjuguée à la correction des inégalités de vaccination (CI) (RR vaccination femmes bénéficiaires CMU-c par rapport aux non bénéficiaires = 1).

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

- couverture actuelle (pour l'année 2017 en France) (**21,4 %**) ;
- couverture États-Unis (**50 %**) ;
- couverture Nouvelle-Zélande (**70 %**) ;
- couverture Portugal/Royaume-Uni (**85 %**) ;
- absence de vaccination.

Les résultats des scénarios sont présentés selon deux hypothèses de coût d'acquisition du vaccin (coût actuel français et coût moyen européen) et selon les hypothèses de protection du vaccin limitée à 20 ans ou vie entière.

4. Résultats

Les résultats de la modélisation relatifs à l'incidence des cancers/lésions/décès par cancer du col de l'utérus pour la cohorte de jeunes filles de 14 ans ne sont pas comparables aux données d'incidence actuelles (exemple : l'incidence CCU dans la cohorte dans le modèle est de 1 276 cas de cancer pour le scénario sans vaccination *versus* 2 920 cas estimés par les registres pour l'année 2018). En effet, le modèle simule la survenue de cancers dans une classe d'âge et non pour une année donnée (toutes classes d'âges comprises) et d'autre part pour une situation future notamment basée sur l'impact attendu du dépistage organisé par test HPV d'une cohorte actuellement âgée de 14 ans. La calibration initiale du modèle dans le cadre de l'évaluation du dépistage organisé, qui a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique à comité de lecture, a permis d'obtenir une adéquation satisfaisante entre les données modélisées et les données observées, notamment d'incidence.

Dans le contexte du DO, il est attendu, pour une cohorte de 389 003 jeunes non vaccinées, une incidence de 396 décès par CCU, 1 276 CCU, 8 118 lésions précancéreuses CIN 2/3 diagnostiquées et 10 499 conisations.

4.1 Analyse de référence

Les résultats pour l'analyse de référence (coût de vaccination = 324,16 €, durée de protection du vaccin : 20 ans) sont présentés ci-après.

4.1.1 Résultats non actualisés

4.1.1.a Coûts par femme, vie entière

Tableau 19. Résultats moyens par femme de l'analyse de référence

	Vaccination	Invitations	Dépistage	Prise en charge Cancers	Total
Couverture Vaccinale 0 %	0	17 €	626 €	25 €	668 €
Couverture Vaccinale 21,4 %	69 €	17 €	626 €	23 €	735 €
Couverture Vaccinale 50 %	167 €	17 €	626 €	21 €	830 €
Couverture Vaccinale 70 %	232 €	17 €	626 €	19 €	893 €
Couverture Vaccinale 85 %	280 €	17 €	625 €	18 €	940 €
CI + CV 21,4 %	69 €	17 €	626 €	23 €	735 €
CI + CV 50 %	167 €	17 €	626 €	19 €	828 €
CI + CV 70 %	232 €	17 €	625 €	17 €	890 €
CI + CV 85 %	280 €	17 €	625 €	15 €	937 €

L'impact de la vaccination sur l'épidémiologie du cancer du col est reflété dans le coût moyen de prise en charge des cancers : en prévenant davantage le développement des cancers, les taux élevés de vaccination permettent d'éviter plus de cancers et de réduire les coûts associés à leur traitement.

Ces économies ne sont cependant pas suffisantes pour compenser les surcoûts liés à la vaccination par le vaccin nonavalent, liés à l'augmentation de la CV. Ainsi, les scénarios associés aux couvertures vaccinales les plus élevées génèrent le coût total par femme le plus élevé.

4.1.1.b Réduction du risque de cancer

Le taux de réduction du risque de cancer et le surcoût moyen par femme par rapport à une couverture vaccinale (CV) de 21,4 % sont rapportés dans le Tableau 20. Il montre la diminution du risque de cancer en fonction de la CV. Par rapport à la situation actuelle, les résultats montrent une diminution du risque de cancer avec l'augmentation de la CV (jusqu'à 22 %), et en particulier avec le scénario correction des inégalités (CI) (jusqu'à 32 %).

En l'absence de vaccination, les femmes ont un risque de 8 % plus élevé de développer un cancer par rapport à la situation actuelle, démontrant une efficacité de la vaccination malgré une faible couverture vaccinale.

Finalement, en comparant les résultats des taux de couverture vaccinale de 0 % et 85 % avec correction des inégalités, la vaccination permet une diminution du risque de cancer de 37 %.

On remarque que le scénario CI + CV 70 % est plus efficient que le scénario CV 85 % (réduction du risque de cancer de 25 % pour un surcoût de 155 € par femme versus une réduction du risque de cancer de 22 % pour un surcoût de 204 € par femme), montrant l'importance de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé.

Tableau 20. Réduction du risque de cancer et surcoût moyen par femme par rapport à une couverture vaccinale de 21,4 %, analyse de référence

	Réduction du risque de cancer	Surcoût moyen par femme (€)
Couverture Vaccinale 0 %	- 8 %	- 67
Couverture Vaccinale 50 %	11 %	94
Couverture Vaccinale 70 %	17 %	157
Couverture Vaccinale 85 %	22 %	204
CI + CV 21,4 %	2 %	-1
CI + CV 50 %	16 %	93
CI + CV 70 %	25 %	155
CI + CV 85 %	32 %	201

CI : correction des inégalités de vaccination entre les femmes bénéficiant de la CMU- c et non CMU-c

4.1.1.c Lésions CIN2/3, CIN2/3 diagnostiquées et cancers

Le Tableau 21 présente les nombres de lésions CIN2/3, de CIN2/3 diagnostiquées, de cancers, de décès dus au cancer du col de l'utérus sur l'horizon temporel vie entière pour 100 000 femmes.

Tableau 21. Lésions, cancers et décès par cancers, pour 100 000 femmes sur l'horizon temporel vie entière, analyse de référence

	CIN2/3	CIN2/3 diagnostiquées	Cancers	Décès cancer
Couverture Vaccinale 0 %	6 067	2 087	328	102
Couverture Vaccinale 21,4 %	5 713	1 945	304	93
Couverture Vaccinale 50 %	5 230	1 762	272	81
Couverture Vaccinale 70 %	4 891	1 631	251	73
Couverture Vaccinale 85 %	4 643	1 537	237	68
CI + CV 21,4 %	5 591	1 899	297	91
CI + CV 50 %	4 933	1 644	255	74
CI + CV 70 %	4 483	1 471	228	65
CI + CV 85 %	4 146	1 341	207	57

Ces résultats illustrent l'intérêt de l'augmentation de la couverture vaccinale (CV).

Le Tableau 22 présente respectivement le nombre de lésions CIN2/3, lésions CIN2/3 diagnostiquées, cancers du col et décès par cancer du col modélisés et le nombre de lésions évitées par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans au premier janvier (Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2018, France entière, INSEE 2017).

Tableau 22. Nombre de lésions et cancers évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans, analyse de référence

	CIN2/3	CIN2/3 diagnostiquées	Cancers	Décès cancer
Couverture Vaccinale 0 %	- 1 377	- 553	- 93	- 36
Couverture Vaccinale 50 %	1 880	709	124	46
Couverture Vaccinale 70 %	3 196	1 220	206	76
Couverture Vaccinale 85 %	4 162	1 588	263	97
CI + CV 21,4 %	473	178	27	8
CI + CV 50 %	3 034	1 169	189	71
CI + CV 70 %	4 783	1 845	297	106
CI + CV 85 %	6 095	2 347	377	139

Par rapport à la situation actuelle de CV de 21,4 % :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 1 588 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 263 cancers du col de l'utérus
- 97 décès par cancer du col de l'utérus

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 2 347 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 377 cancers du col de l'utérus
- 139 décès par cancer du col de l'utérus

Par rapport à un scénario sans vaccination :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 2 141 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 356 cancers du col de l'utérus
- 133 décès par cancer du col de l'utérus

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 2 900 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 470 cancers du col de l'utérus
- 175 décès par cancer du col de l'utérus

4.1.1.d Actes diagnostiques et conisations

Les actes diagnostiques et conisations réalisés par chaque femme, sur l'horizon temporel vie entière, sont présentés dans le Tableau 23. Ces résultats illustrent l'impact de la vaccination sur la diminution des colposcopies et des conisations.

Tableau 23. Actes diagnostics et conisations par femme sur l'horizon temporel vie entière, analyse de référence

	Colposcopie	Conisation
Couverture Vaccinale 0 %	0,26	0,027
Couverture Vaccinale 21,4 %	0,26	0,025
Couverture Vaccinale 50 %	0,26	0,023
Couverture Vaccinale 70 %	0,25	0,022
Couverture Vaccinale 85 %	0,25	0,021
CI + CV 21,4 %	0,26	0,025
CI + CV 50 %	0,25	0,022
CI + CV 70 %	0,25	0,020
CI + CV 85 %	0,25	0,019

On estime qu'une femme sur 39 sera traitée par une conisation dans sa vie avec le taux de couverture vaccinale (CV) actuel vs. 1/48 avec une CV de 85 % et 1/53 avec une CV CI+85%. La différence relative entre la CV et le taux de conisation sur l'horizon temporel vie entière s'explique par :

- les faux positifs : le test HPV a une spécificité faible et la spécificité du frottis de confirmation est inférieure à celle d'un frottis initial ;
- le taux de protection inférieure à 100 % du vaccin qui laisse les femmes vaccinées susceptibles de développer des lésions ;
- la possibilité pour une femme d'avoir plusieurs conisations pendant sa vie.

On constate également que les scénarios de correction des inégalités de santé sont associés à moins de conisations par rapport aux scénarios sans correction des inégalités de santé. En effet, les femmes CMU-c ayant un rythme de dépistage moindre, leur vaccination aboutit à une diminution du nombre de femmes se présentant au dépistage avec une lésion.

Le Tableau 24 présente le nombre d'actes évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans au premier janvier (population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2018, France entière, INSEE 2017).

Tableau 24. Nombre d'actes évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans, analyse de référence

	Colposcopies	Conisations
Couverture Vaccinale 0 %	- 551	- 593
Couverture Vaccinale 50 %	699	772
Couverture Vaccinale 70 %	1 195	1 329
Couverture Vaccinale 85 %	1 558	1 728
CI + CV 21,4 %	173	192
CI + CV 50 %	1 148	1 278
CI + CV 70 %	1 825	2 011
CI + CV 85 %	2 323	2 546

Par rapport au scénario actuel de CV de 21,4 % :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans la cohorte :

- 1 558 colposcopies
- 1 728 conisations

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans la cohorte :

- 2 323 colposcopies
- 2 546 conisations

Par rapport à un scénario sans vaccination :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans la cohorte :

- 2 109 colposcopies
- 2 321 conisations.

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans la cohorte :

- 2 874 colposcopies
- 3 139 conisations

4.1.1.e Coût par cancers évités

Le nombre de cancers évités pour une cohorte de 389 003 femmes ayant 14 ans au premier janvier (Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France entière, INSEE 2017) et le coût par cancer évité par rapport une CV de 21,4 % sont présentés dans le Tableau 25.

Tableau 25. Nombre de cancers évités et coût par cancer évité par rapport à la couverture actuelle, analyse de référence

	Coût par cancer évité	Cancers évités
Couverture Vaccinale 0 %	NA	- 93
Couverture Vaccinale 50 %	8 948 €	124
Couverture Vaccinale 70 %	9 037 €	206
Couverture Vaccinale 85 %	9 203 €	263
CI + CV 21,4 %	- 256 €	27
CI + CV 50 %	5 791 €	189
CI + CV 70 %	6 160 €	297
CI + CV 85 %	6 315 €	377

L'amélioration de la CV permet d'éviter davantage de cancers pour un coût par cancer évité croissant.

Les scénarios avec correction des inégalités permettent d'éviter un plus grand nombre de cancers pour un coût de vaccination proche. **Cela aboutit au coût par cancer évité le plus bas de toutes les stratégies évaluées car les femmes CMU-c participent également moins au dépistage.** La vaccination de ces femmes permet d'éviter des infections qui auraient eu une probabilité plus grande d'évoluer en cancer sans être détectées. Cet effet est retrouvé pour tous les scénarios d'amélioration de la CV associée à la correction des inégalités qui aboutissent à un plus grand nombre de cancers évités pour un coût par cancer évité moindre.

Un taux de CV de 70 % avec correction des inégalités permet d'éviter plus de cancers à un coût moindre par rapport à un taux de CV de 85 % sans correction des inégalités. Cette donnée confirme l'importance de mettre en place des stratégies de prévention permettant de toucher les catégories les moins favorisées.

4.1.2 Résultats d'efficacité actualisés

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité en santé (HAS) pour l'évaluation de l'efficacité, les coûts et les résultats ont été actualisés au taux annuel de 4 %.

Le Tableau 26 présente les résultats d'efficacité. Toutes les stratégies évaluées sont associées à un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur à 15 000 €/QALY par rapport à la couverture vaccinale (CV) actuelle, confirmant l'efficacité des stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus.

Tableau 26. Résultats d'efficacité sur l'horizon temporel vie entière, analyse de référence

	QALY	Coûts	RDCR vs. Vac Actuelle	Frontière d'efficacité
Couverture Vaccinale 0 %	24,7514	1 619,63 €	12 694 €	Référence
Couverture Vaccinale 21,4 %	24,7520	1 626,28 €	Référence	Dominé
Couverture Vaccinale 50 %	24,7526	1 635,64 €	14 788 €	Dominé
Couverture Vaccinale 70 %	24,7531	1 641,85 €	14 179 €	Dominé
Couverture Vaccinale 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 €

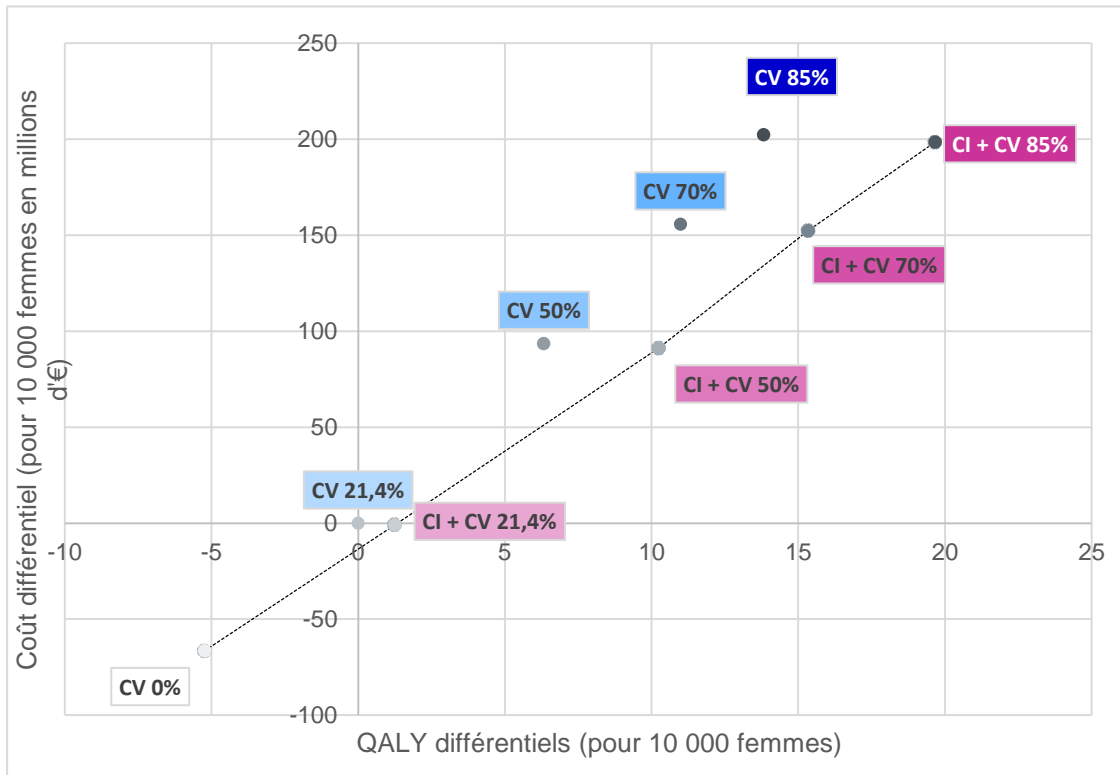
Les résultats d'efficacité de l'analyse de référence sont présentés sur le plan coût-efficacité pour 10 000 femmes (Figure 11).

L'augmentation de la couverture vaccinale génère des gains de santé pour des coûts supplémentaires relativement contenus.

Sur le plan international, un seuil d'efficacité de l'ordre de 30 000 € à 40 000 €/QALY (*Quality-adjusted life year* (année de vie pondérée par la qualité)) est communément admis pour considérer qu'une stratégie de santé est efficace. Aucune valeur de seuil d'efficacité n'a été définie en France. **Toutes les stratégies évaluées sont associées à un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur à 15 000 €/QALY, confirmant l'efficacité des stratégies de prévention d'augmentation de la couverture vaccinale pour la prévention du cancer du col de l'utérus.**

Les scénarios basés sur l'augmentation de la couverture vaccinale par le vaccin nonavalent avec correction des inégalités constituent la frontière d'efficacité, c'est-à-dire qu'elles sont les plus coût-efficaces (Figure 11).

Figure 11. Frontière d'efficacité pour l'analyse de référence



CI : correction des inégalités de vaccination entre femmes CMU-C et non CMU-c

Ci-dessous est précisé l'investissement possible par les pouvoirs publics, dédié à des actions spécifiques permettant de toucher les femmes CMU-c en gardant le même niveau d'efficacité que le scénario « sans correction des inégalités » de santé (RDCR équivalent) :

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

4.2 Scénario : protection vie entière

4.2.1 Résultats non actualisés

4.2.1.a Coûts par femme, vie entière

Tableau 27. Résultats moyens par femme, scénario de protection vaccinale vie entière

	Vaccination	Invitations	Dépistage	Prise en charge Cancers	Total
Couverture Vaccinale 0 %	0 €	17 €	626 €	25 €	668 €
Couverture Vaccinale 21,4 %	69 €	17 €	626 €	22 €	734 €
Couverture Vaccinale 50 %	167 €	17 €	625 €	17 €	825 €
Couverture Vaccinale 70 %	232 €	17 €	624 €	14 €	887 €
Couverture Vaccinale 85 %	280 €	17 €	624 €	12 €	933 €
CI + CV 21,4 %	69 €	17 €	626 €	21 €	732 €
CI + CV 50 %	167 €	17 €	624 €	15 €	822 €
CI + CV 70 %	232 €	17 €	624 €	10 €	882 €
CI + CV 85 %	280 €	17 €	623 €	7 €	927 €

Comme pour l'analyse de référence, l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie du cancer du col est reflété dans le coût moyen de prise en charge des cancers : en prévenant davantage le développement des cancers, les taux de vaccination élevés permettent d'éviter des cancers et les coûts associés à leur traitement. Ces économies ne sont pas suffisantes pour compenser les surcoûts liés à la vaccination par le vaccin nonavalent liés à l'augmentation de la couverture vaccinale.

4.2.1.b Réduction du risque de cancer

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 28).

En comparaison de l'analyse de référence (durée de protection du vaccin limitée à 20 ans), l'impact de l'augmentation de la couverture vaccinale sur la réduction du risque de cancer est multiplié par deux, y compris dans les scénarios de correction des inégalités : par rapport à la situation actuelle, 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 l'absence de vaccination, les femmes ont un risque 16 % plus élevé de développer un cancer par rapport à la situation actuelle.

Finalement, **en comparant les résultats des taux de couverture vaccinale de 0 % et 85 % avec correction des inégalités, la vaccination permet une diminution du risque de cancer de 71 %** (versus 37 % dans le scénario de protection du vaccin limité à 20 ans). Comme pour l'analyse de référence, on remarque que le scénario RI + CV 70 % est plus efficient que le scénario CV 85 % (RR 53 % pour un surcoût de 149 € par femme versus RR 47 % pour un surcoût de 199 € par femme), montrant l'importance de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé.

Tableau 28. Réduction du risque de cancer et surcoût moyen par femme par rapport à une CV de 21,4 %, scénario de protection vaccinale vie entière

	Réduction du risque de cancer	Surcoût moyen par femme (€)
Couverture Vaccinale 0 %	-16 %	- 65 €
Couverture Vaccinale 50 %	22 %	92 €
Couverture Vaccinale 70 %	36 %	153 €
Couverture Vaccinale 85 %	47 %	199 €
CI + CV 21,4 %	5 %	- 1 €
CI + CV 50 %	33 %	89 €
CI + CV 70 %	53 %	149 €
CI + CV 85 %	66 %	194 €

4.2.1.c Lésions CIN2/3, CIN2/3 diagnostiquées et cancers

Par rapport à l'analyse de référence, ce scénario aboutit à un plus faible nombre de lésions, cancers et décès liés aux cancers (Tableau 29).

Tableau 29. Lésions, cancers et décès par cancers, pour la cohorte annuelle de 100 000 femmes de 14 ans sur l'horizon temporel vie entière, scénario de protection vaccinale vie entière

	CIN2/3	CIN2/3 diagnostiquées	Cancers	Décès cancer
Couverture Vaccinale 0 %	6 067	2 087	328	102
Couverture Vaccinale 21,4 %	5 266	1 810	283	87
Couverture Vaccinale 50 %	4 182	1 447	222	68
Couverture Vaccinale 70 %	3 432	1 190	181	56
Couverture Vaccinale 85 %	2 872	1 005	150	47
CI + CV 21,4 %	4 990	1 717	270	83
CI + CV 50 %	3 524	1 214	189	58
CI + CV 70 %	2 506	868	132	42
CI + CV 85 %	1 759	619	95	30

Le

Tableau 30 présente le nombre de lésions et cancers évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans au premier janvier (Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France entière, INSEE 2017).

Tableau 30. Nombre de lésions et cancers évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans, scénario de protection vaccinale vie entière

	CIN2/3	CIN2/3 diagnostiquées	Cancers	Décès cancer
Couverture Vaccinale 0 %	- 3 116	- 1 079	- 176	- 59
Couverture Vaccinale 50 %	4 216	1 412	237	73
Couverture Vaccinale 70 %	7 133	2 411	397	121
Couverture Vaccinale 85 %	9 311	3 129	515	155
CI + CV 21,4 %	1 075	3 59	52	13
CI + CV 50 %	6 778	2 315	364	113
CI + CV 70 %	10 738	3 663	585	175
CI + CV 85 %	13 640	4 632	731	222

Par rapport au scénario actuel de CV de 21,4 % :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 3 129 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 515 cancers du col de l'utérus
- 155 décès par cancer du col de l'utérus

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 4 632 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 731 cancers du col de l'utérus
- 222 décès par cancer du col de l'utérus.

Par rapport à un scénario sans vaccination :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 4 208 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 691 cancers du col de l'utérus
- 214 décès par cancer du col de l'utérus

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter dans cette cohorte :

- 5 711 lésions précancéreuses diagnostiquées
- 907 cancers du col de l'utérus
- 281 décès par cancer du col de l'utérus

4.2.1.d Actes diagnostiques et conisations

Dans l'hypothèse d'une durée de protection vaccinale vie entière, moins de colposcopies (examens de confirmation) et de conisations sont réalisées par chaque femme (Tableau 31).

Tableau 31. Actes diagnostiques et conisations par femme sur l'horizon temporel vie entière, scénario de protection vaccinale vie entière

	Colposcopie	Conisation
Couverture Vaccinale 0 %	0,26	0,027
Couverture Vaccinale 21,4 %	0,26	0,024
Couverture Vaccinale 50 %	0,25	0,020
Couverture Vaccinale 70 %	0,25	0,018
Couverture Vaccinale 85 %	0,25	0,016
CI + CV 21,4 %	0,25	0,023
CI + CV 50 %	0,25	0,018
CI + CV 70 %	0,25	0,014
CI + CV 85 %	0,24	0,012

On estime qu'une femme sur 37 sera traitée par une conisation dans sa vie avec le taux de CV actuel vs. 1/64 avec une CV de 85 % et 1/86 avec une CV RI+85%.

On constate également que les scénarios de correction des inégalités de santé sont associés à moins de conisations par rapport aux scénarios sans correction des inégalités de santé. En effet, les femmes CMU-c ayant un rythme de dépistage moindre, leur vaccination aboutit à une diminution du nombre de femmes se présentant au dépistage avec une lésion. Par rapport à la situation actuelle, une femme aurait une diminution de risque d'être traitée par une conisation de 54 % avec une CV de 85 % et de 108 % avec une CV RI+85%.

Tableau 32. Nombre d'actes évités par rapport à la couverture actuelle pour la cohorte annuelle de 389 003 femmes de 14 ans, scénario de protection vaccinale vie entière

	Colposcopies	Conisations
Couverture Vaccinale 0 %	- 1 092	- 1 129
Couverture Vaccinale 50 %	1 414	1 483
Couverture Vaccinale 70 %	2 406	2 538
Couverture Vaccinale 85 %	3 120	3 293
CI + CV 21,4 %	355	376
CI + CV 50 %	2 312	2 441
CI + CV 70 %	3 682	3 856
CI + CV 85 %	4 671	4 863

Par rapport au scénario actuel de CV de 21,4 % :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter pour cette cohorte :

- 3 120 colposcopies
- 3 293 conisations

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter pour cette cohorte :

- 4 671 colposcopies
- 4 863 conisations

Par rapport à un scénario sans vaccination :

Une couverture vaccinale de 85 % permettrait d'éviter pour cette cohorte :

- 4 212 colposcopies
- 4 422 conisations

Une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination permettrait d'éviter pour cette cohorte :

- 5 763 colposcopies
- 5 992 conisations

4.2.1.e Cancers évités

Le nombre de cancers évités pour une cohorte de 389 003 femmes ayant 14 ans au premier janvier (Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France entière, INSEE 2017) ainsi que le coût par cancer évité par rapport à une CV de 21,4 % sont présentés dans le Tableau 33.

Tableau 33. Nombre de cancers évités et coût par cancer évité par rapport à la couverture actuelle, scénario de protection vaccinale vie entière

	Coût par cancer évité	Cancers évités
Couverture Vaccinale 0 %	NA	- 176
Couverture Vaccinale 21,4 %	0 €	0
Couverture Vaccinale 50 %	4 250 €	237
Couverture Vaccinale 70 %	4 241 €	397
Couverture Vaccinale 85 %	4 249 €	515
CI + CV 21,4 %	- 230 €	52
CI + CV 50 %	2 684 €	364
CI + CV 70 %	2 794 €	585
CI + CV 85 %	2 916 €	731

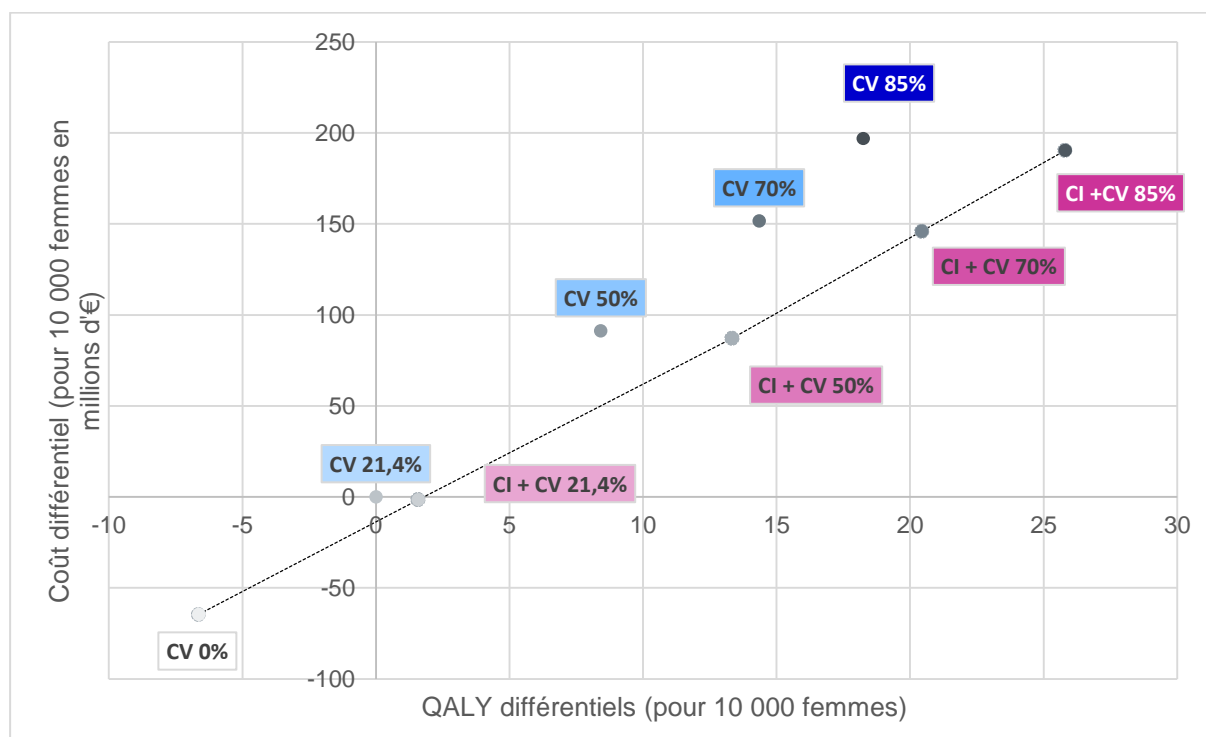
L'amélioration de la CV permet d'éviter davantage de cancers pour un coût par cancer évité croissant. Par rapport à l'analyse de référence, le nombre de cas de cancer évités est multiplié par deux et **les coûts par cancer évité sont divisés par deux**.

Un taux de CV de 70 % avec correction des inégalités permet d'éviter plus de cancers à un coût moindre par rapport à un taux de CV de 85 % sans correction des inégalités. Cette donnée confirme l'importance de mettre en place des stratégies de prévention permettant de toucher les catégories les moins favorisées

4.2.2 Résultats d'efficacité actualisés

Le scénario de protection vaccinale vie entière n'aboutit pas à une modification de la frontière d'efficacité par rapport à l'analyse de référence (Figure 12).

Figure 12. Frontière d'efficacité, scénario de protection vaccinale vie entière



CI : correction des inégalités de vaccination entre femmes CMU-C et non CMU-c

Ci-dessous est précisé l'investissement possible par les pouvoirs publics dédié à des actions spécifiques permettant de toucher les femmes CMU-c en gardant le même niveau d'efficacité que le Scénario « sans correction des inégalités » de santé (ratio différentiel Coût-Résultat équivalent) :

- 2 222 209 € pour une CV 50 %
- 2 720 812 € pour une CV de 70 %
- 3 426 234 € pour une CV de 85 %

Les ratios différentiels coût-résultat (RDCR) obtenus par rapport à une couverture vaccinale (CV) de 21,4 % sont peu modifiés et toutes les stratégies génèrent davantage de survie ajustée par la qualité de vie pour moins de 15 000 €/QALY (Tableau 34).

Tableau 34. Résultats d'efficacité sur l'horizon temporel vie entière, scénario de protection vaccinale vie entière

	QALY	Coûts	RDCR vs. Vac Actuelle	Frontière d'efficacité
Couverture Vaccinale 0 %	24,75144	1 619,63 €	9 727 €	Référence
Couverture Vaccinale 21,4 %	24,75210	1 626,09 €	Référence	Dominé
Couverture Vaccinale 50 %	24,75295	16 35,20 €	10 821 €	Dominé
Couverture Vaccinale 70 %	24,75354	1 641,24 €	10 564 €	Dominé
Couverture Vaccinale 85 %	24,75393	1 645,78 €	10 791 €	Dominé
CI + CV 21,4 %	24,75226	1 625,94 €	Dominant	7 670 €
CI + CV 50 %	24,75344	1 634,80 €	6 536 €	7 545 €
CI + CV 70 %	24,75415	1 640,68 €	7 142 €	8 278 €
CI + CV 85 %	24,75468	1 645,13 €	7 378 €	8 278 €

4.3 Scénarios : prix du vaccin moyen européen

Les résultats de l'analyse basée sur l'hypothèse de coût européen de vaccination présentée en 2.1.7.d sont présentés dans les tableaux suivants. Les coûts de vaccination n'impactant pas les résultats de santé, seuls les résultats d'efficacité (Tableaux 35 et 36) sont présentés. **Si le prix du vaccin était identique aux prix moyens européens, le ratio coût-efficacité incrémental (ratio différentiel coût-résultat (RDCR)) serait 2,2 fois plus faible.**

Tableau 35. Ratio différentiel coût-résultat (RDCR) par rapport à la couverture vaccinale actuelle selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection limitée à 20 ans

	QALY	Coûts	RDCR vs. Vac Actuelle	Frontière d'efficacité
Couverture Vaccinale 0%	24,75144	1 619,63 €	5 617 €	Référence
Couverture Vaccinale 21,4 %	24,75196	1 622,57 €	Référence	Dominé
Couverture Vaccinale 50 %	24,75260	1 626,98 €	6 967 €	Dominé
Couverture Vaccinale 70 %	24,75306	1 629,73 €	6 519 €	Dominé
Couverture Vaccinale 85 %	24,75335	1 631,80 €	6 676 €	Dominé
CI + CV 21,4 %	24,75209	1 622,48 €	Dominant	4 400 €
CI + CV 50 %	24,75299	1 626,74 €	4 070 €	4 733 €
CI + CV 70 %	24,75350	1 629,39 €	4 448 €	5 207 €
CI + CV 85 %	24,75393	1 631,41 €	4 493 €	4 656 €

Tableau 36. Ratio différentiel coût-résultat (RDCR) par rapport à la couverture vaccinale actuelle selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection vie entière

	QALY	Coûts	RDCR vs. Vac Actuelle	Frontière d'efficience
Couverture Vaccinale 0 %	24,75144	1 619,63 €	4 145 €	Référence
Couverture Vaccinale 21,4 %	24,75210	1 622,38 €	Référence	Dominé
Couverture Vaccinale 50 %	24,75295	1 626,54 €	4 941 €	Dominé
Couverture Vaccinale 70 %	24,75354	1 629,12 €	4 699 €	Dominé
Couverture Vaccinale 85 %	24,75393	1 631,06 €	4 755 €	Dominé
CI + CV 21,4 %	24,75226	1 622,23 €	Dominant	3 164 €
CI + CV 50 %	24,75344	1 626,14 €	2 821 €	3 330 €
CI + CV 70 %	24,75415	1 628,56 €	3 024 €	3 405 €
CI + CV 85 %	24,75468	1 630,41 €	3 110 €	3 438 €

Si le prix du vaccin était identique aux prix moyens européens, le surcoût moyen par femme ainsi que le coût par cancer évité seraient 2,2 fois plus faibles (Tableaux 37,38, 39,40).

Tableau 37. Réduction du risque de cancer et surcoût moyen par femme par rapport à une couverture vaccinale de 21,4 %, selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection limitée à 20 ans

	Réduction du risque de cancer	Surcoût moyen par femme (€)
Couverture Vaccinale 0 %	-8 %	-30 €
Couverture Vaccinale 50 %	11 %	45 €
Couverture Vaccinale 70 %	17 %	73 €
Couverture Vaccinale 85 %	22 %	94 €
CI + CV 21,4 %	2 %	- 1 €
CI + CV 50 %	16 %	43 €
CI + CV 70 %	25 %	71 €
CI + CV 85 %	32 %	91 €

Tableau 38. Nombre de cancers évités et coût par cancer évité par rapport à la couverture actuelle selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection limitée à 20 ans

	Coût par cancer évité	Cancers évités
Couverture Vaccinale 0 %	NA	- 93
Couverture Vaccinale 50 %	4 243 €	124
Couverture Vaccinale 70 %	4 199 €	206
Couverture Vaccinale 85 %	4 244 €	263
CI + CV 21,4 %	-256 €	27
CI + CV 50 %	2 695 €	189
CI + CV 70 %	2 810 €	297
CI + CV 85 %	2 860 €	377

Tableau 39. Nombre de cancers évités et coût par cancer évité par rapport à la couverture actuelle selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection vie entière

	Coût par cancer évité	Cancers évités
Couverture Vaccinale 0 %	NA	- 176
Couverture Vaccinale 50 %	1 954 €	237
Couverture Vaccinale 70 %	1 911 €	397
Couverture Vaccinale 85 %	1 899 €	515
CI + CV 21,4 %	-230 €	52
CI + CV 50 %	1 189 €	364
CI + CV 70 %	1 213 €	585
CI + CV 85 %	1 258 €	731

Tableau 40. Réduction du risque de cancer et surcoût moyen par femme par rapport à une couverture vaccinale de 21,4 %, selon les hypothèses de coût de vaccination européen – durée de protection vie entière

	Réduction du risque de cancer	Surcoût moyen par femme (€)
Couverture Vaccinale 0 %	- 16 %	- 28 €
Couverture Vaccinale 50 %	22 %	42 €
Couverture Vaccinale 70 %	36 %	69 €
Couverture Vaccinale 85 %	47 %	89 €
CI + CV 21,4 %	5 %	- 1 €
CI + CV 50 %	33 %	39 €
CI + CV 70 %	53 %	65 €
CI + CV 85 %	66 %	84 €

5. Discussion

L'analyse basée sur la simulation individuelle de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, du dépistage et de la vaccination contre les HPV permet d'estimer les futures pertes de chance en termes de conisation, d'incidence des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus liés à la faible couverture vaccinale actuelle contre les HPV (21,4 % en 2017) par rapport à des scénarios d'amélioration de la couverture vaccinale (CV) tels que ceux observés dans de nombreux autres pays (50 %, 70 %, 85 %).

Risque et nombre de lésions, conisations, cancers et décès évités

L'atteinte d'une CV de 85 % diminuerait le risque de cancer de l'utérus de 22 % par rapport à la situation actuelle dans l'hypothèse d'une protection pendant 20 ans du vaccin. Elle permettrait d'éviter par cohorte de jeunes femmes : 1 588 CIN2/3 diagnostiquées, 263 cancers du col de l'utérus, 97 décès par cancer du col de l'utérus, 1 588 colposcopies et 1 728 conisations.

La mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, depuis 2018, vise à une amélioration de la participation et ainsi à un nombre de lésions précancéreuses détectées et traitées plus important. Cette modélisation montre que dans ce contexte, l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV permettrait de réduire le nombre de lésions précancéreuses et de conisations (jusqu'à 1 728 conisations par cohorte de jeunes filles avec une CV de 85 %). Ce point est d'autant plus important que les femmes ayant eu une exérèse chirurgicale pour le traitement d'une lésion précancéreuse sont exposées à un risque plus élevé d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de mortalité périnatale et de complications néonatales sévères (31).

Fort impact de la réduction des inégalités de santé

La réduction du risque de cancer du col de l'utérus, par rapport à la situation actuelle, passe de 22 % pour une CV 85 % à 32 % pour une CV 85 % avec correction des inégalités liées à la vaccination.

Les stratégies basées sur la correction des inégalités démontrent l'intérêt du renforcement de la CV chez les femmes bénéficiant de la CMU-c. Du fait de leur moindre participation au dépistage, les bénéficiaires CMU-c sont plus à risque de développer des lésions précancéreuses évoluant en cancers car non dépistées et traitées.

On remarque que le scénario CI+ CV 70 % est plus efficient que le scénario CV 85 % (réduction du risque de 25 % pour un surcoût de 155 € *versus* une réduction du risque de 22 % pour un surcoût de 204 €), montrant l'importance de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé. Les coûts associés aux interventions permettant ces réductions d'inégalités d'accès à la vaccination n'ont pas été pris en compte dans ce modèle car le type d'actions reste encore à déterminer. Néanmoins, l'investissement possible par les pouvoirs publics, dédié à des actions spécifiques permettant de toucher les femmes CMU-c en gardant le même niveau d'efficacité que le scénario « sans correction des inégalités » de santé, a été précisé pour chaque scénario (cf. 4.1.2).

Le Tableau 41 résume les bénéfices additionnels de l'augmentation de la couverture vaccinale par rapport à la couverture vaccinale actuelle avec la durée de protection du vaccin pendant 20 ans et correction des inégalités.

Tableau 41 Bénéfices additionnels de l'augmentation de la couverture vaccinale par rapport à la couverture vaccinale actuelle avec la durée de protection du vaccin de 20 ans et avec réduction des inégalités

Les résultats ci-dessous relèvent du scénario conservateur (durée de protection du vaccin limitée à 20 ans).

	CV 50 %	CV 70 %	CV 85 %
Diminution de risque de cancer	16 %	25 %	32 %
Nombre de cancers du col de l'utérus évités par cohorte	189	297	377
Nombre de décès par cancer du col de l'utérus évités par cohorte	71	106	139
Nombre de CIN2/3 diagnostiquées évitées par cohorte	1 169	1 845	2 347
Nombre de colposcopies évitées par cohorte	1 148	1 825	2 323
Nombre de conisations évitées par cohorte	1 278	2 011	2 546

Des stratégies toutes efficaces

Les résultats d'efficacité pour l'analyse de référence montrent que l'amélioration de la CV génère des gains de santé pour des coûts supplémentaires contenus aboutissant à des ratios différentiels coût-résultat (RDCR) par rapport à la couverture vaccinale (CV) actuelle inférieurs à 15 000 €/QALY. À couverture vaccinale constante, la correction des inégalités génère des résultats de santé supplémentaires pour un coût nul.

Les stratégies de correction des inégalités sont les stratégies les moins coûteuses. Aux couvertures vaccinales les plus élevées, ce sont celles qui génèrent le plus de gains de santé. Elles constituent donc la frontière d'efficacité.

Impact du prix des vaccins

L'hypothèse du prix moyen européen du vaccin permet de mettre en évidence un réel impact du coût du vaccin sur le ratio différentiel coût-résultat et le coût par cancer évité des stratégies. Le RDCR des stratégies d'amélioration de la couverture vaccinale seule est divisé par 2,2. Cela illustre la potentielle efficacité de la vaccination dans un contexte d'abaissement de prix qui pourrait être associé à la réflexion relative à l'extension de la vaccination aux garçons.

Impact de la durée de protection du vaccin

La durée de protection des vaccins, qui n'est aujourd'hui documentée que sur 12 années *a minima*, est un facteur déterminant de façon importante l'impact sanitaire et l'efficacité des programmes de vaccination.

Ainsi, si la durée de protection du vaccin était vie entière, la diminution du risque du cancer du col de l'utérus serait multipliée par deux et le nombre de lésions diagnostiquées, de cancers du col de l'utérus et de décès par cancer du col de l'utérus serait divisé par deux.

Comparaison aux résultats d'autres modélisations publiées

Une étude française, publiée en 2017, a déterminé la perte de chance relative à la faible couverture vaccinale (CV) française (17 %) par rapport à une CV de 70 % mais avec le vaccin quadrivalent et un modèle dynamique. Celle-ci conclut à l'intérêt de la vaccination et la perte de chance associée à la couverture vaccinale française avec une diminution de risque de cancer du col de l'utérus de 67 % (31).

Le modèle présenté ici trouve une réduction du risque comparable de 60 % selon le scénario CV 70 % avec correction des inégalités de santé et durée de protection vie entière. La réduction attendue du risque est plus importante avec le vaccin nonavalent mais le fait que l'étude avec le quadrivalent n'ait pas pris en compte les inégalités de participation au dépistage et qu'il s'agisse d'un modèle sur un horizon temporel de 100 ans, peut contrebalancer l'effet du vaccin nonavalent.

Une étude italienne conclut quant à elle, à une diminution du risque de cancer de 76 % (modèle dynamique) qui peut s'expliquer par un taux de participation élevé (77 %) au dépistage par frottis en Italie et parce qu'il s'agit d'un modèle sur un horizon temporel de 100 ans (32).

Discussion sur les limites du modèle :

Les limites de types « conservatrices »

Un certain nombre de limites inhérentes à ce modèle sont définies comme conservatrices, c'est-à-dire qu'elles sous-estiment les bénéfices de la vaccination contre les HPV.

En premier, le modèle ne permet pas de prendre en compte les effets d'immunité de groupe qui ont été démontrés dans la littérature (13). L'efficacité du vaccin en serait renforcée par une moindre circulation du virus et une protection indirecte d'individus non-vaccinés.

Le 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.

Le modèle ne prend pas en compte la protection conférée par une seule dose de vaccin qui commence à être documentée (33).

Le modèle ne prend également pas en compte la valeur ajoutée de la vaccination pour les autres pathologies liées aux infections HPV : cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin, de la cavité orale et du pénis et les condylomes (verruves anogénitales). Or, en France, en 2015, parmi les 6 300 nouveaux cas estimés de cancers liés aux HPV, les cancers autres que la localisation du cancer du col de l'utérus représentaient 56 % des cancers liés aux HPV (34).

Les limites générales du modèle

La méthodologie de microsimulation mise en œuvre permet une modélisation fine de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, du dépistage des femmes et de la prise en charge des résultats positifs (examens de confirmation, conisations, traitement des cancers). Cependant, la structure du modèle a été initialement développée pour l'évaluation des stratégies de DO et n'intégrait la vaccination que comme un paramètre agissant sur le risque d'infection HPV ; la transmission du virus entre individus n'étant pas simulée en tant que telle.

Le présent projet ayant pour but d'évaluer l'impact de la CV grâce au modèle existant, le modèle a été adapté de sorte à mieux prendre en compte la vaccination (vaccination individuelle, ajout de paramètres de RR de vaccination des femmes CMU-c et non CMU-c, coût de vaccination, durée de protection) sans cependant recourir à une reprogrammation et une recalibration du modèle. Cette reprogrammation aurait pu viser l'intégration d'une approche dynamique de la circulation du virus et de sa transmission (hommes-femmes).

L'utilisation de ce modèle permet néanmoins de bénéficier d'un modèle calibré sur données françaises, validées sur données épidémiologiques et dont les sources de données et hypothèses ont été validées avec un comité de pilotage scientifique constitué de toutes les parties prenantes impliquées dans la prévention et le traitement du cancer du col.

Une deuxième limite du modèle porte sur les hypothèses de probabilités de transition des différentes lésions précancéreuses (évolution dans le processus de cancérogenèse ou régression spontanée). En effet, la littérature est relativement hétérogène et les probabilités varient d'une étude à l'autre. De plus, compte tenu de la faible prévalence des lésions, de l'ordre de 1/10 000, la précision des probabilités de transitions issues de la littérature est insuffisante.

Toutefois, le modèle reproduit assez fidèlement les données épidémiologiques. Dans ce contexte, l'utilisation d'un modèle initial publié pour la France permet de maintenir la comparabilité des résultats entre les différents scénarios et études réalisées.

Le modèle ne prend pas en compte la diminution probable des performances du dépistage par cytologie chez les femmes vaccinées comme cela est suggéré dans la littérature (35).

Le modèle prend seulement en compte l'indicateur CMU-c pour mesurer les inégalités de santé. Or, la littérature a montré que d'autres déterminants socio-économiques ont un impact sur la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus (femmes en invalidité, ayant un moindre recours au système de soins ou à la prévention, dépendantes à l'alcool ou aux opioïdes, atteintes de certaines ALD) (36). Cependant, il reste un indicateur pertinent pour mesurer les inégalités.

Le modèle n'a pas inclus de coûts liés aux effets indésirables du vaccin (réactions au point d'injection, syncopes en particulier).

Enjeux sur les coûts liés aux HPV

Il existe peu de données françaises sur les coûts relatifs aux pathologies liées aux HPV. Une étude récente française publiée en 2018 a estimé les coûts (hospitalisation, soins de ville, prestations en espèce) des cancers liés aux HPV à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour les coûts hospitaliers et à partir de la répartition des coûts entre soins hospitaliers, soins de ville et prestation en espèce établie par l'Assurance maladie pour les autres coûts (37). L'étude conclut qu'en tenant compte des fractions attribuables des cancers liés aux HPV, il est estimé que les coûts des cancers liés aux HPV en France sont d'environ 200 millions d'euros pour l'Assurance maladie, en prenant en compte les coûts sur 3 ans suivant le diagnostic du cancer, dont 100 millions d'euros (50 %) pour les cancers du col de l'utérus. Il faut cependant considérer avec précaution les données de coûts des localisations de cancer autres que celle du cancer du col de l'utérus, compte tenu de la non-connaissance exacte de la part attribuable uniquement liée aux HPV pour l'oropharynx, le larynx et la cavité orale où d'autres facteurs de risque comme l'alcool et le tabac jouent un rôle important.

Les coûts annuels médicaux directs liés aux traitements des condylomes chez les femmes par les gynécologues ont été estimés à 23 051 339 € en 2007 (38). Il n'y a pas d'estimation française pour les hommes.

La connaissance de ces coûts est importante si l'on veut évaluer avec précision le coût-efficacité de l'extension de la vaccination aux garçons. En 2016, le Haut conseil de la santé publique avait conclu que « les études médico-économiques disponibles et conduites dans les pays développés montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée (condylomes et lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus). Le rapport coût-efficacité devient favorable lorsque l'ensemble des pathologies liées aux HPV est considéré et lorsque la couverture vaccinale chez les filles est faible (< 40 %) sous réserve d'une couverture vaccinale élevée chez les garçons » (39).

Depuis, une étude italienne a montré le coût-efficacité (13 541 €/QALY) de l'extension de la vaccination aux garçons avec le vaccin nonavalent par rapport à la stratégie de la vaccination des filles seules avec le vaccin quadrivalent avec un coût par dose de 126,60 € (dont administration) (32).

Au Royaume-Uni, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* a conclu dans son avis sur l'extension de la vaccination aux garçons au Royaume-Uni que celle-ci n'était pas coût-efficace par rapport à la vaccination unique des filles mais qu'elle l'était par rapport à un scénario sans vaccination (40). Aujourd'hui, plus de vingt pays ont étendu la vaccination contre les HPV aux garçons : Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Bahamas, Bermudes, Brésil, Canada, Croatie, États-Unis, Israël, Italie, Liechtenstein, Nouvelle-Zélande, Norvège, Panama, République Tchèque, Royaume-Uni, Serbie, Suisse, Turkménistan (41).

Finalement, les résultats de ce modèle reposent sur la stratégie de dépistage actuelle définie pour les femmes non vaccinées voire peu vaccinées. Or, ces stratégies de dépistage qui sont plus coûteuses que celles de la vaccination sont amenées à évoluer pour les cohortes de jeunes filles avec un fort taux de CV (moins de tests de dépistage), rendant la stratégie globale de prévention du cancer du col encore plus efficiente².

Conclusions

En conclusion, l'augmentation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus est une stratégie efficace, même en tenant compte uniquement de la seule prévention des cancers du col de l'utérus. Les résultats des stratégies basées sur la correction des inégalités de recours à la vaccination démontrent la nécessité de déployer des programmes incluant cette dimension. Dans cette perspective, l'investissement possible par les pouvoirs publics, dédié à des actions spécifiques permettant de toucher les femmes CMU-c en gardant le même niveau d'efficacité que le scénario « sans correction des inégalités » de santé, a été calculé. Par ailleurs, la prise en compte des coûts des autres pathologies liées aux HPV ainsi que la marge de manœuvre pour diminuer le coût du vaccin en cas de vaccination organisée, sont des paramètres importants à considérer pour optimiser le coût-efficacité de cette vaccination, en particulier dans le cadre de l'éventualité d'une extension aux garçons.

² Le coût par femme des stratégies de dépistage est de 642 € versus 280 € pour la vaccination (CV de 85 %).

6. Contributeurs

L'ÉQUIPE

Ce travail a été coordonné par Sophie Rousseau, département Prévention du Pôle Santé publique et soins de l'Institut national du cancer (INCa), sous la direction de Julie Gaillot de Saintignon et en collaboration avec Stéphanie Barré, département Dépistage du Pôle Santé publique et soins.

L'ensemble des travaux relatifs à la modélisation et l'analyse des données ont été réalisés par Henri Leleu et Marc Massetti de la société Public Health Expertise.

La recherche et la gestion documentaire ont été réalisées avec l'aide de Philippe Jordan, département Observation et documentation, direction de l'Observation des sciences des données et de l'évaluation de l'INCa.

RÉUNION DE TRAVAIL

Une réunion de travail a été organisée par l'INCa avec un groupe d'appui scientifique 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.

Cette réunion a regroupé les personnes suivantes :

- Anne-Sophie Barret (Santé publique France) ;
- Mélanie Bonneault (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines) ;
- Françoise Hamers (Santé publique France) ;
- Daniel Lévy-Bruhl (Santé publique France) ;
- Jean-Luc Prétet (Centre national de référence papillomavirus).

7. Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. 2013. 122 p.
2. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p.
3. Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. Bull. Epidémiol. Hebd. 2014;(13-14-15):220-1.
4. Menvielle G, Leclerc A., Chastang J-F, Luce D, Inégalités sociales de mortalité par cancer en France : état des lieux et évolution temporelle. Bull. Epidémiol. Hebd. 2008. (33) : 289-92
5. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard A-V, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. BMC Cancer. 2014;14:87.
6. 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 (FRANCIUM) data. Int J Cancer. 2019;144(6):1262-74.
7. Barré S, Massetti M, Leleu H, de Bels F. Evaluation médico-économique du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Bull. Epidémiol. Hebd. 2017;(2-3):48-58.
8. 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.
9. Haute Autorité de santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. 2010.
10. Simonella L, Canfell K. Development of a quality framework for models of cervical screening and its application to evaluations of the cost-effectiveness of HPV vaccination in developed countries. Vaccine. 2015;33(1):34-51.
11. 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. Lancet. 2017;390(10108):2143-59.
12. 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.
13. Mélanie Drolet, Élodie Bénard, Marie-Claude Boily, et al., Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis, The Lancet Infectious Diseases. 2015; 15(5):565-580
14. Kjaer SK, Nygard 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. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2018;66(3):339-45.
15. Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Saint-Maurice : Santé publique France; 2016. 46 p.
16. Boulanger JC. Prévention du cancer du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: CNGOF ; 2007. p. 391-406.
17. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. Jama. 2001;285(23):2995-3002.
18. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 1998;92(4 Pt 2):727-35.
19. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet. 2001;358(9295):1782-3.
20. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003;9(1):37-48.
21. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. American journal of epidemiology. 2007;165(7): 762-75.

22. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):259-65.
23. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(6):373-81
24. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.
25. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282-8.
26. Perneger TV, Combescure C, Courvoisier DS. General population reference values for the French version of the EuroQol EQ-5D health utility instrument. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2010;13(5):631-5.
27. 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.
28. Dervaux B LX, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. 28 p.
29. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J, Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. *Eur J Health Econ.* 2018;16(3):275-277.
30. Kyrgiou Maria, Athanasiou Antonios, Paraskevaïdi Maria, Mitra Anita, Kalliala Ilkka, Martin-Hirsch Pierre 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.
31. 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.
32. 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.
33. Sankaranarayanan R., Joshi S., Muwonge R., Okkuru Esmey 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):4783-91
34. Shield KD, Marant Micallef 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.
35. 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. *British journal of cancer.* 2016;114(5):582-9
36. Barré S MM, 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).
37. Abramowitz L., Lacau Saint Guily J., Moyal-Barracii M., Bergeron C., Borne H/, Dahlab A., et al, Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS ONE* 13(9)
38. Monsonogo J, Breugelmans JG, Bouee S, Lafuma A, Benard S, Remy V. [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(2):107-13.
39. Haut conseil de santé publique (HCSP). Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. 2016. 18 p.
40. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Statement on HPV vaccination. 2018. 13 p.
41. Gillian P, Grimes D, Baker P, Lawle M. "Access to HPV Vaccination for Boys in the United Kingdom." *Medicine Access @ Point of Care.* 2018.

**BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE
CONTRE LES HPV EN FRANCE
/RAPPORT D'ANALYSE**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-462-4
ISBN net : 978-2-37219-463-1

DEPÔT LÉGAL MAI 2019

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

