

Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France

Christine Bergeron¹, Catherine Cohet (ccohet@spmsd.com)², Stéphane Bouée³, Caroline Lorans³, Vanessa Rémy²

1 / Laboratoire Pasteur-Cerba, Cergy Pontoise, France 2 / Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France 3 / Cemka-Eval, Bourg-la-Reine, France

Résumé / Abstract

L'infection persistante par des Papillomavirus humains (HPV) oncogéniques constitue un risque majeur de cancer du col utérin. La prévention secondaire, basée sur le dépistage cytologique, permet de détecter les lésions précancéreuses et d'intervenir ainsi avant le développement du cancer. L'objectif de cette étude est de documenter les coûts de prise en charge des frottis anormaux et de traitement des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) en France.

Les frottis reçus durant sept mois par le laboratoire Pasteur-Cerba ont été analysés; les femmes présentant un frottis anormal ont été suivies six mois. Ces données ont été combinées aux résultats d'études publiées sur le nombre total de frottis, afin d'estimer le nombre annuel d'examens complémentaires effectués et le nombre de CINs traités. Une analyse économique a été réalisée.

Ont été effectués 6 111 787 frottis, dont 222 350 anormaux (3,9 %) et 63 616 frottis de suivi. De plus, 58 920 biopsies et 52 525 tests HPV ont été réalisés et 39 775 CINs ont été diagnostiqués. Le coût annuel total du dépistage s'élève à 335 685 593 €, dont 196 535 629 € pris en charge par l'assurance maladie. Le coût de prise en charge des frottis anormaux représente environ 6 % du coût total et celui du traitement des CINs environ 8 %.

Cette étude fournit une bonne représentation économique de la situation actuelle en matière de dépistage du cancer du col en France.

Management of abnormal smears intraepithelial neoplasia and associated treatment costs in France

Persistent infection with oncogenic human papillomaviruses (HPV) can lead to cervical cancer. Secondary prevention, which is based on cytological screening, allows the detection and treatment of precancerous lesions before cervical cancer develops. This study assessed the costs of management of abnormal smears and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in France.

Pap smears received by the Pasteur-Cerba laboratory during seven months were examined. Patients with abnormal smears were followed for six months. These data, combined with published studies, were used to estimate the number of smears, the number of follow-up examinations, and the number of CINs treated. An economic analysis was performed.

An estimated 6 111 787 pap smears were performed, including 222 350 abnormal smears (3.9%) and 63 616 follow-up smears. 58 920 biopsies and 52 525 HPV tests were performed and 39 775 CINs were diagnosed. Overall annual costs for screening, management of abnormal smears and treatment of CINs were estimated at 335.7 million €, of which 196.5 were funded by the health insurance. Costs associated with the management of abnormal smears represented 6% of the total and treatment of CINs represented 8%.

This study provides a good overview of the current economic situation of cervical screening in France.

Mots clés / Key words

Cancer du col de l'utérus, dépistage, frottis cervicaux, CIN, traitement, coût, Papillomavirus humain / Cervical cancer, screening, pap smear, CIN, treatment, cost, human papillomavirus

Introduction

En 2000, 3 387 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus ont été diagnostiqués en France, plaçant ce cancer au second rang des cancers les plus fréquents chez la femme de 18 à 44 ans [1]. L'infection persistante par des types oncogéniques de Papillomavirus humain (HPV) en constitue le principal facteur de risque [2]. La prévention de ce cancer est basée sur le dépistage des lésions précancéreuses grâce au frottis cervical. Il n'existe pas à ce jour de campagne nationale organisée de dépistage. Néanmoins, l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) recommande aux femmes de 25 à 65 ans de réaliser un frottis tous les trois ans, après deux frottis annuels normaux. L'examen cytologique du frottis permet le diagnostic d'anomalies, dont la prise en charge nécessite des examens complémentaires comme la répétition du frottis, la recherche de l'ADN d'un HPV oncogène ou la biopsie pour permettre le diagnostic histologique de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN). Les CINs de grades 2 et 3 ont le potentiel de progresser vers un cancer malpighien invasif. L'objectif de cette étude est d'estimer le coût direct de prise en charge des frottis anormaux et le coût de traitement des CINs en France.

Méthodes

La proportion de frottis anormaux et la distribution des diagnostics ont été estimées à partir de la base de données du laboratoire Pasteur-Cerba, qui recense pour chaque patiente l'ensemble des examens réalisés et leurs résultats. L'ensemble des femmes présentant un frottis anormal entre le 1^{er} mai et le 30 novembre 2004 et dont les frottis étaient adressés par des prescripteurs recourant habituellement à ce laboratoire pour l'ensemble de leurs examens, ont été suivies rétrospectivement pendant une période de 6 mois. Tous les frottis, biopsies ou tests HPV réalisés dans les 6 mois suivant le frottis anormal ont été comptabilisés. Ces données ont été combinées aux résultats d'études publiées [3-5] estimant le nombre annuel total de frottis réalisés en France, afin d'estimer le nombre annuel d'examens complémentaires effectués.

Le nombre annuel total de CINs diagnostiqués a été estimé par extrapolation des résultats de l'étude Petri (Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile-de-France) réalisée en 1990-91 [6]. Le nombre de CINs traités à l'hôpital a été extrait du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les modalités de prise en charge en ambulatoire des patientes présentant ce même

type de lésions n'étant pas disponibles de sources publiées, elles ont été estimées par deux experts sur la base de leur expérience professionnelle (Pr P. Mathevet, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, et Dr C. Bergeron, laboratoire Pasteur-Cerba). Les coûts directs totaux ont été estimés en multipliant les coûts unitaires de chaque intervention par les volumes d'examens et de traitements estimés.

L'analyse économique, limitée aux coûts directs, a été effectuée selon les perspectives de l'Assurance maladie et de la société (ensemble des coûts pris en charge par l'Assurance maladie, les mutuelles complémentaires et les patientes). Les coûts unitaires utilisés proviennent de sources officielles et sont rapportés dans le tableau 1. Une analyse de sensibilité a été conduite afin d'intégrer les incertitudes des différentes estimations.

Résultats

Du 1^{er} mai au 30 novembre 2004, 171 174 frottis, correspondant à 169 625 femmes dépistées, ont été analysés par le laboratoire Pasteur-Cerba, dont 8 249 (3,9 %), correspondant à 6 700 femmes, étaient anormaux. Sur ces 6 700 femmes, 3 268 avaient consulté un praticien adressant régulièrement tous ses examens au laboratoire Pasteur-

Tableau 1 Coûts unitaires / Table 1 Costs per unit

| | Assurance maladie | Société |
|--|-------------------|---------------------|
| Consultation chez un gynécologue | 17,5 € | 33,8 € ¹ |
| Examen anatomopathologique d'un frottis cervical | 10,3 € | 15,3 € |
| Examen anatomopathologique d'une biopsie du col | 18,8 € | 27,8 € |
| Test HPV | 29,2 € | 48,6 € |
| Laser | 29,3 € | 56,5 € |
| Conisation/excision | 58,5 € | 113,0 € |

¹ 25 € plus un dépassement moyen par les gynécologues en France de 8,8 €

Cerba. L'analyse rétrospective des examens réalisés pour ces 3 268 femmes a montré que 58,4 % d'entre elles avaient subi au moins un examen complémentaire dans les 6 mois suivant le premier frottis anormal. Les résultats du diagnostic cytologique ainsi que le nombre et le type d'examens de suivi sont présentés dans le tableau 2.

Le nombre de frottis réalisés en 2004 a été estimé à 6 111 787 [3-5]. Sur la base de ce chiffre et du taux d'anormalités de 3,9 % détecté dans cette étude, le nombre de frottis anormaux a été estimé à 222 350. En appliquant à ce nombre les résultats de l'analyse de la base de données du laboratoire Pasteur-Cerba, il a été estimé que 63 616 frottis de suivi, 58 920 biopsies et 52 525 tests HPV ont été réalisés en France en 2004. Après valorisation de ces chiffres, le coût direct de la prise en charge des frottis anormaux a été estimé en 2004 à 21 495 152 € selon la perspective sociétale et à 12 286 595 € selon la perspective de l'Assurance maladie.

Le coût direct annuel du dépistage (incluant le coût des frottis de routine et de la prise en charge des frottis anormaux) s'élevait à 307 542 963 €, dont 174 244 419 € pris en charge par l'Assurance maladie.

Tableau 2 Examens réalisés dans les six mois suivant un premier frottis cervical anormal ; données Pasteur-Cerba / Table 2 Examinations performed within six months following a first abnormal pap smear; Pasteur-Cerba data

| Diagnostic cytologique ¹ | Pas d'examen documenté suite au frottis | Frottis suivi d'un ou plusieurs examens | Nombre d'exams de suivi | Frottis | Test HPV | Biopsie |
|-------------------------------------|---|---|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ASC-US (n=1 966) 60,2 % | 742 37,7 % | 1 224 62,3 % | 1 337 | 474 35,5 % | 594 44,4 % | 269 20,1 % |
| ASC-H (n=152) 4,6 % | 55 36,2 % | 97 63,8 % | 105 | 16 15,2 % | 9 8,6 % | 80 76,2 % |
| LSIL (n=830) 25,4 % | 427 51,4 % | 403 48,6 % | 428 | 152 35,5 % | 48 11,2 % | 228 53,3 % |
| HSIL (n=186) 5,7 % | 71 38,2 % | 115 61,8 % | 125 | 24 19,2 % | 6 4,8 % | 95 76,0 % |
| AGC (n=96) 2,9 % | 46 47,9 % | 50 52,1 % | 57 | 23 40,4 % | 3 5,3 % | 31 54,4 % |
| Cancer (n=38) 1,2 % | 17 44,7 % | 21 55,3 % | 25 | 6 24,0 % | 3 12,0 % | 16 64,0 % |
| Total (n=3 268) 100 % | 1 358 41,6 % | 1 910 58,4 % | 2 077 | 695 33,5 % | 663 31,9 % | 719 34,6 % |

¹ Terminologie de Bethesda. ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; LSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade ; HSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade ; ASC-H : atypies des cellules malpighiennes où une lésion de haut grade ne peut être exclue ; AGC : atypies des cellules glandulaires

Tableau 3 Nombre annuel de femmes diagnostiquées par type de lésion précancéreuse et de prise en charge, et coût direct annuel total de la prise en charge / Table 3 Annual number of women diagnosed with precancerous lesions, by type of lesion and setting, and annual total direct costs of disease management

| Diagnostic histologique ¹ | Ambulatoire | Hôpital ² | Total | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Nombre de femmes | | | | | | |
| CIN 1 | 7 658 | 7 818 | 15 476 | | | |
| CIN 2/3 | 3 245 | 21 054 | 24 299 | | | |
| Total | 10 903 | 28 872 | 39 775 | | | |
| Diagnostic histologique ¹ | Assurance maladie ³ | Société ³ | Assurance maladie ⁴ | Société ⁴ | Assurance maladie | Société |
| Coût total (€) | | | | | | |
| CIN 1 | 252 637 | 471 511 | 3 593 473 | 4 491 841 | 3 846 110 | 4 963 352 |
| CIN 2/3 | 180 357 | 348 351 | 18 264 742 | 22 830 928 | 18 445 100 | 23 179 279 |
| Total | 432 995 | 819 861 | 21 858 215 | 27 322 769 | 22 291 210 | 28 142 631 |

¹ Le grade repose sur la classification de Richart

² Nombre de patientes estimé sur la base d'une hospitalisation par patiente

³ Coûts unitaires issus de la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) en vigueur pendant la période de l'étude

⁴ Coûts unitaires extraits de la base nationale des coûts du PMSI pour 2003, appliqués aux Groupes Homogènes de Maladie des diagnostics identifiés (données 2004 non disponibles au moment de l'analyse)

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la base des données publiées [3-5] en faisant varier le taux de frottis anormaux et la proportion de femmes suivies. Il a été estimé que le nombre de frottis réalisés en 2004 se situe entre 5 781 179 et 6 184 438. En appliquant les estimations basses et hautes, le coût total du dépistage variait entre 289 279 521 € et 313 293 328 € selon la perspective sociétale et entre 163 872 157 € et 177 532 126 € selon la perspective de l'Assurance maladie.

Le nombre annuel de femmes pour lesquelles un CIN a été diagnostiqué et les coûts de prise en charge associés sont exposés dans le tableau 3. En 2004, le nombre de diagnostics de CINs a été estimé à 39 775, dont 28 872 ont nécessité une hospitalisation. Deux experts ont estimé la prise en charge des patientes traitées en ambulatoire. Ainsi, environ 50 % des CIN1 ont une surveillance par frottis,

35 % un traitement par laser et 15 % par excision ; 90 % des patientes présentant un CIN 2/3 sont traitées par conisation et 10 % par laser. La prise en charge hospitalière et ambulatoire des CINs représentait un coût direct annuel de 22 291 210 € pour l'Assurance maladie et de 28 142 631 € pour la société.

Le coût direct annuel du dépistage et de la prise en charge des frottis anormaux et des CINs s'élevait ainsi à 335 685 593 €, dont 196 535 629 € pris en charge par l'Assurance maladie. Le coût de prise en charge des frottis anormaux représentait environ 6 % du coût total. Le coût du traitement des CINs représentait environ 8 % du coût total.

Discussion

Cette étude a permis de compléter les données épidémiologiques relatives au dépistage du cancer du col utérin et d'estimer le coût direct annuel de ce programme en France.

Nos estimations présentent certaines limites. La base de données du laboratoire Pasteur-Cerba contient les résultats d'environ un tiers des frottis réalisés en Ile-de-France et peut ainsi ne pas être représentative des pratiques au niveau national. Néanmoins, une enquête similaire réalisée par le Crisapif en 2002 (Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytologie en Ile-de-France) montrait 3 % de frottis anormaux [5]. Ce taux est comparable au taux de 3,9 % observé dans notre étude. Ces deux chiffres ont été utilisés dans l'analyse de sensibilité et ont montré que l'impact sur les coûts était relativement faible.

D'après les données Pasteur-Cerba, un examen complémentaire a été réalisé dans les 6 mois qui ont suivi un frottis anormal pour 58,4 % des femmes : 48,6 % après un résultat de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) et 61,8 % après un résultat de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL). Dans l'étude de Fender et al. [3], un examen de suivi avait été réalisé dans 74,6 %

des cas de LSIL et dans 80,4 % des cas de HSIL dans les 12 mois suivant le premier frottis anormal. Ces différences peuvent en partie être expliquées par des périodes de suivi différentes. Par ailleurs, le taux élevé d'exams de suivi observés dans l'étude de Fender et al. [3] peut s'expliquer par l'organisation du dépistage mis en œuvre dans le cadre de cette étude pilote. Les proportions réelles d'exams de suivi après un frottis anormal se situent probablement entre ces deux estimations. L'analyse de sensibilité a montré le faible impact de ce paramètre sur le coût direct total du dépistage en France.

Une des limites principales de l'analyse réside dans l'estimation du nombre de CIN 1 et CIN 2/3 diagnostiqués. Les données de l'étude Petri, à notre connaissance la seule étude de ce type, ont été utilisées pour évaluer le nombre total de patientes présentant des lésions précancéreuses [6], mais elles conduisent probablement à une sous-estimation du nombre réel de CINs diagnostiqués en France en 2004. En effet, l'estimation du nombre de cancers à partir de cette étude était de 2 633 en 1990, chiffre nettement inférieur à l'évaluation d'Exbrayat de 3 961 pour la même année [1]. De plus, l'estimation présentée n'a pas pris en compte l'effet de la promotion du dépistage qui a été mis en œuvre en France ces dernières années.

Dans l'analyse économique, le nombre de patientes hospitalisées pour des lésions de type CIN a été extrait du PMSI sur l'hypothèse d'une seule hospitalisation par patiente. Le traitement de cer-

taines lésions peut cependant nécessiter plusieurs hospitalisations. Ce biais n'affecte pas les coûts d'hospitalisation pour CIN, mais peut sous-estimer le nombre de CINs non hospitalisés, puisque ce dernier a été calculé par différence entre le nombre total de CINs et le nombre d'hospitalisations pour CINs. Par ailleurs, deux experts ont été consultés pour estimer la prise en charge des CIN 1 et des CIN 2/3 en ambulatoire. Des répartitions même très différentes de ces prises en charge ambulatoires estimées auraient une incidence faible sur le coût total, les coûts ambulatoires ne représentant que 3 % des coûts totaux.

La Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) a été utilisée dans cette étude. En 2005, cette classification a été progressivement remplacée par la Classification commune des actes médicaux (CCAM). L'application des coûts issus de cette nouvelle classification conduirait à une estimation des coûts de prise en charge des CINs de 22 408 703 € pour l'Assurance maladie et de 28 314 827 € pour la société, estimations peu différentes de celles utilisant les coûts unitaires de la NGAP (respectivement 22 291 210 € et 28 142 631 €).

Enfin, les coûts indirects liés aux arrêts de travail n'ont pas été évalués dans cette étude, sous-estimant probablement le coût réel de la maladie. L'ensemble de ces éléments laisse donc à penser que cette étude sous-estime certainement le coût réel de la prise en charge des frottis anormaux et du traitement des CINs en France.

Conclusion

Bien que les hypothèses adoptées induisent probablement une sous-estimation des coûts réels, cette étude fournit une bonne représentation de la situation économique actuelle en matière de prévention du cancer du col. La composante la plus importante des coûts est liée aux frottis de routine, qui représentent plus de 80 % de la totalité des dépenses de santé liées au dépistage du cancer du col utérin en France.

Références

- [1] Exbrayat C. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, rapport InVS 21 octobre 2003; 107-12.
- [2] Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19(1-2):1-5.
- [3] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Méd* 2003; 32:1545-51.
- [4] Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebd* 2002; 19:81-3.
- [5] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 2:5-6.
- [6] Sastre-Garau X, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Souques M, et le groupe « cancers génitaux » de l'association PETRI. Pathologie précancéreuse et cancéreuse du col de l'utérus. Résultats d'une enquête conduite par le groupe « cancers génitaux » de PETRI, dans la région Ile-de-France, de mai 1990 à mai 1992, et portant sur 8 805 biopsies. *Bull Cancer* 1996; 83(5):400-6.

Le BEH remercie chaleureusement les relecteurs des articles parus en 2006

Philippe Adam, Institute for psycho-social reserach, Pays-Bas

Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V

Antoine Andreumont, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris

Denise Antona, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Fadi Antoun, Direction de l'action sociale de l'enfance et de la santé-Dases, Paris

Pierre Arwidson, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé-Inpes, Saint-Denis

Pascal Astagneau, CCLin Nord, Paris

Claude Attali, médecin généraliste, Faculté de médecine de Paris 12, Créteil

Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste, Paris

Hélène Aubry-Damon, Agence française de sécurité sanitaire des aliments-Afssa, Maisons-Alfort

Philippe Barboza, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Laurence Baril, Institut Pasteur, Paris

Sabine Baron, Centre hospitalier universitaire, Tours

François Beck, Observatoire français des drogues et des toxicomanies-OFDT, Saint-Denis La Plaine

Claudine Beer, Institut national de la santé et de la recherche médicale-Inserm-E361, Montpellier

Jean-Marc Besnier, Centre hospitalier universitaire Bretonneau, Tours

Jean-Pierre Besancenot, Faculté de médecine, Dijon

Jean Beytout, Centre hospitalier universitaire, Clermont-Ferrand

Jacques Blacher, Hôpital de l'Hôtel Dieu, Paris

Juliette Bloch, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Pascal Boireau, Agence française de sécurité sanitaire des aliments-Afssa, Maisons-Alfort

Isabelle Bonmarin, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Olivier Borraz, Centre de sociologie des organisations, Paris

Philippe Bossi, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

Olivier Bouchaud, Hôpital Avicenne, Bobigny

Faroudy Boufassa, Institut national de la santé et de la recherche médicale-Inserm U569, Le Kremlin-Bicêtre

Jean-Paul Boutin, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées-IMTSSA, Marseille

Élisabeth Bouvet, Hôpital Bichat, Claude Bernard, Paris

Marie-Hélène Bouvier-Colle, Hôpital Tenon, Paris

Philippe Bretin, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Isabelle Breton, Direction départementale des affaires sanitaires et sociales-Ddass de la Vienne, Poitiers

Philippe Brouqui, Centre national de recherche scientifique-CNRS, Faculté de médecine, Marseille

Jean-Pierre Cambou, Société française de cardiologie, PARIS

Tiphaine Canarelli, Observatoire français des drogues et des toxicomanies-OFDT, Saint-Denis La Plaine

Isabelle Capek, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Fabrice Carrat, Faculté de médecine Saint-Antoine, Paris

Mathieu Carton, Institut national de la santé et de la recherche médicale-Inserm et Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés-CnamTS, Unité mixte 687, Saint-Mandé

Nicolas Carré, Institut de veille sanitaire-InVS, Paris

Céline Caserio-Schönemann, Institut de veille sanitaire-InVS, Saint-Maurice

Katia Castetbon, Institut de veille sanitaire-InVS, Usen, Saint-Maurice

Eric Caumes, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

Jean-Loup Chappert, Direction départementale des affaires sanitaires et sociales-Ddass des Yvelines, Versailles

Nicole Chapuis-Lucciani, Centre national de recherche scientifique-CNRS, Marseille

Pascal Chaud, Institut de veille sanitaire-InVS, Cire Antille-Guyane, Fort de France